

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

L'utilisation des plantes et de leurs principes actifs dans le traitement de la douleur à travers le monde.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 17 Décembre 2013

par

Clémentine PEROTTO

née le 24 Mai 1987, à Soyaux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur Michel BOTINEAU Président et Directeur

Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE Juge

Monsieur Gérard TERRIER, Docteur en Médecine Juge

Madame Isabelle PAILLER, Docteur en Pharmacie Juge

LISTE DES ENSEIGNANTS

<u>DOYEN DE LA FACULTÉ :</u>	Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX
<u>1^{er} VICE-DOYEN :</u>	Madame Catherine FAGNÈRE , Maître de Conférences
<u>2^{ème} VICE-DOYEN :</u>	Monsieur le Professeur Serge BATTU

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise PHARMACOLOGIE

FAGNÈRE Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LÉGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

LIAGRE Bertrand BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MILLOT Marion PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia PHARMACIE GALÉNIQUE

POUGET Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

SIMON Alain CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

TROUILLAS Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour (1/10/13 au 31/08/14)

MICROBIOLOGIE

VEDRENNE Nicolas (1/11/13 au 31/08/14)

CHIMIE ANALYTIQUE

Remerciements

Je tiens dans un premier temps à remercier Monsieur Michel Botineau, Professeur de Botanique et Cryptogamie à la faculté de pharmacie de Limoges, d'avoir accepté de présider et de diriger cette thèse. Merci pour vos nombreuses relectures et vos précieux conseils, ainsi que pour votre écoute et votre patience qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

Je souhaite également remercier Monsieur Alexis Desmoulière, Professeur de Physiologie à la faculté de pharmacie de Limoges, de m'avoir accordée du temps, malgré un emploi du temps chargé. Merci à vous d'avoir corrigé ma première partie et fourni une documentation riche pour mieux appréhender mon sujet.

Je remercie Monsieur Gérard Terrier, Docteur en Médecine, responsable du service d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, de l'intérêt qu'il a porté à ma thèse. Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

J'aimerais également remercier Madame Isabelle Pailler, Pharmacien d'Officine à Bellac, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir fait partager depuis le début ta passion pour le métier de Pharmacien et donné la possibilité d'acquérir une expérience précieuse tout au long de mes études. Merci pour ta pédagogie et ta gentillesse. Tu as grandement contribué au pharmacien que je suis aujourd'hui.

Je souhaite également remercier la pharmacie Pailler et la pharmacie Debest pour m'avoir accueillie parmi eux. Merci pour avoir participé à ma formation et pour l'expérience que vous m'avez apportée. Merci pour votre patience, vos conseils, votre gentillesse et pour tous les bons moments passés ensemble.

Je voudrais remercier ma famille pour leur amour et leur soutien sans faille. Merci surtout à mes parents qui m'ont permis de poursuivre mes études jusqu'à aujourd'hui. Comme quoi, tu vois papa ce triplement fut la meilleure idée de ma vie... Je suis fière d'être maintenant l'une de vos consœurs. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci à mon petit frère Thomas pour m'avoir supporté pendant mes révisions et changé les idées quand il le fallait. Une dernière pensée pour ma grand-mère qui a

suivi avec intérêt toutes mes années d'études et mon grand-père qui est parti trop tôt. J'aurais aimé que tu participes à ma thèse.

Je souhaite également remercier Françoise et Bernard, Nini, Jérôme, Gabriel (Doudou) et Charly, ainsi que Fred et Franck pour leur soutien tout au long de mes études.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans une pensée pour Cindy, Xavier, Armelle et Quentin. Merci pour votre amitié tout au long de ces études, pour les cours manquants à la dernière minute, ces longues soirées d'exposés, et ces TPs interminables. Mais surtout, merci pour votre joie de vivre ainsi que pour tous ces bons moments passés ensemble à refaire le monde et établir des plans sur la comète... Merci de m'avoir changé les idées et réconforté dans mes moments de doute. Que notre amitié dure toujours.

Mes dernières pensées iront vers Mickaël qui m'a soutenu ces huit dernières années et cru en à moi jusqu'au bout. Merci à toi de m'avoir (sup)porté pendant les périodes d'examen et encouragé dans les moments difficiles. Merci d'avoir corrigé une grande partie de mes fautes de français dans cette thèse. Un grand merci pour tout ce que tu m'apportes. Avec tout mon amour.

Table des matières

Introduction	9
1 Première partie : La douleur	10
1.1 Les différentes composantes de la douleur	10
1.2 De la nociception à la douleur	11
1.2.1 Les nocicepteurs	11
1.2.2 La sphère cutanée	13
1.2.3 La sphère musculaire, articulaire et viscérale	14
1.2.4 Le cheminement du message douloureux	15
1.3 Le cortex	17
1.4 Les mécanismes de modulation de la douleur	18
1.4.1 Mécanismes à l'étage spinal	19
1.4.2 Les contrôles inhibiteurs descendants	21
1.4.3 Les mécanismes des voies supérieures	22
1.5 Le rôle de l'inflammation	22
1.6 Classification des syndromes douloureux	27
1.7 L'évaluation de la douleur	29
2 Deuxième partie : Les plantes et leurs principes actifs	34
2.1 L'Asie : la Chine	34
2.1.1 Pavot somnifère, <i>Papaver somniferum</i> L.	37
2.1.2 Le Cannabis, <i>Cannabis sativa</i> L.	49
2.1.3 Thunder God Vine, <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F.	63
2.1.4 Le Giroflier, <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. et Perr.	66
2.1.5 Le Kudzu, <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	72
2.2 L'Asie : l'Inde	77
2.2.1 La Boswellie, <i>Boswellia serrata</i> Roxb.	79
2.2.2 Gingembre, <i>Zingiber officinale</i> Rosc.	84
2.3 L'Afrique	90
2.3.1 L'Harpagophyton, <i>Harpagophytum procumbens</i> D.C.	91
2.3.2 L'Arbre à myrrhe ou balsamier, <i>Commiphora myrrha</i> Nees.	97
2.4 L'Amérique	102
2.4.1 Le Piment de Cayenne, <i>Capsicum frutescens</i> L.	104
2.4.2 La Griffes de chat, <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	110
2.4.3 La Gaulthérie, <i>Gaultheria procumbens</i> L.	115
2.5 L'Europe	119

2.5.1	Saule, <i>Salix alba</i> L.	121
2.5.2	La Reine des prés, <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.	128
2.5.3	Grande Camomille ou Partenelle, <i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Schultz-Bip. ...	132
	Conclusion	138
	Glossaire	140
	Bibliographie	142
	Annexe	155
	Table des illustrations	157
	Table des tableaux	159
	SERMENT DE GALIEN	160

Introduction

La douleur est universelle et immémoriale. Tout au long de l'histoire de l'humanité, chaque société humaine a cherché des solutions pour soulager ou améliorer le sort des patients. Mais l'histoire de la prise en charge de la douleur n'est pas celle d'un progrès continu, elle est marquée par des ruptures, des avancées, des dénis liés aux différentes représentations culturelles philosophiques et religieuses [1]. De tous temps, les écrivains ont été hantés par elle : Platon, Homère, Montaigne, Daudet et tant d'autres ... Sans oublier Shakespeare qui affirmait « Jamais ne connut philosophe qui puisse en patience endurer le mal de dents » ni Greene, peu suspect d'anticléricalisme primaire, qui lui faisait écho : « les saints parlent de la beauté de la souffrance. Mais, vous et moi, nous ne sommes pas des saints ! » [2]. De l'Antiquité grecque au XXI^{ème} siècle, il existe, pour chaque période, des représentations culturelles de la douleur, des théories médicales élaborées pour élucider les mécanismes et les thérapeutiques mises en œuvre pour soulager le patient.

Le premier temps de ce travail sera consacré à la douleur : après avoir défini ses différentes composantes, nous nous attacherons à décrire comment notre organisme est capable de faire la différence entre un simple effleurement et une douleur vive et profonde, sa capacité à moduler les signaux douloureux, l'interprétation du message douloureux au niveau du système nerveux central. Cela nous amènera à étudier le rôle de l'inflammation ainsi que les différents types de douleurs, et nous finirons cette première partie sur l'évaluation de la douleur en nous attardant sur les différents moyens d'interpréter son intensité ressentie par le patient ainsi que les différents paliers antalgiques mis en place afin d'obtenir une prise en charge optimale.

La deuxième partie de ce travail portera sur l'étude de plantes ayant une action antidouleur (antalgique et/ou anti-inflammatoire). Celle-ci est non exhaustive et peut être envisagée comme un tour du monde commençant par l'Asie, plus précisément la Chine et l'Inde, où nous présenterons la médecine chinoise et ayurvédique ainsi que sept plantes utilisées communément dans ces pays, et dont certaines sont déjà répandues dans le monde et d'autres apparaissent comme prometteuses dans le traitement de la douleur selon les études en cours. Nous nous attarderons ensuite sur le continent africain et sur sa médecine traditionnelle, où nous étudierons deux plantes aux passés prestigieux. Nous continuerons notre voyage vers le Nouveau Monde, où trois plantes ont retenu notre attention. Enfin, nous terminerons cet inventaire par l'Europe, patrie de la médecine moderne occidentale, et nous verrons trois plantes qui ont eu un impact certain sur la médecine actuelle.

1 Première partie : La douleur

Douleur et nociception sont deux termes différents, souvent considérés à tort comme synonymes. La définition de l'Association Internationale de l'Etude de la Douleur illustre bien le caractère pluridimensionnel de la notion de douleur : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en terme d'un tel dommage. » [3]. Le terme nociception, quant à lui, caractérise un stimulus dont l'intensité entraîne des réactions de défense visant à préserver l'intégrité de notre organisme. La notion de nociception ne fait pas intervenir la nature consciente de la douleur. Par exemple, l'anesthésie exerce un contrôle nociceptif en prévenant ou bloquant les réactions à des stimulations douloureuses, telles que l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, ou encore la dilatation des pupilles [4].

1.1 Les différentes composantes de la douleur

- La composante sensorielle est un mécanisme neurophysiologique qui permet le décodage de la qualité (ex : brûlure, torsion, ...), de la durée, de l'intensité et de la localisation de la douleur ;
- La composante affecto-émotionnelle : elle confère à la douleur sa tonalité désagréable, pénible, difficile ou non à la supporter. Elle est déterminée par la cause, mais surtout par la durée et le contexte dans lesquels progresse la douleur. Cette composante affective peut évoluer vers des états voisins de l'anxiété ou de la dépression ;
- La composante cognitive est l'ensemble des processus mentaux susceptibles d'influencer les perceptions de la douleur : processus d'attention et de diversion de l'attention, interprétations et valeurs attribuées à la douleur, anticipation, références à des expériences douloureuses antérieures ;
- La composante comportementale est l'ensemble des manifestations verbales et non verbales observables chez la personne qui souffre (ex : posture antalgique, impossibilité de maintenir un comportement normal, ...) [3].

1.2 De la nociception à la douleur

1.2.1 Les nocicepteurs

Les nocicepteurs sont des terminaisons libres des fibres nerveuses sensibles. L'activation de ces structures individualisées se fait par des stimulations électriques, thermiques ou mécaniques. Les fibres concernées par ces activations ne sont pas spécifiquement dévolues à la nociception. Les stimuli partent de la peau, des viscères, des muscles et des articulations. Ces nocicepteurs sont dits polymodaux, ils peuvent le plus souvent être activés par différents stimuli générateurs de douleur [5], qualifiés de stimuli algogènes [6].

Ces terminaisons nerveuses libres sont reliées à des fibres nerveuses à conduction plus ou moins rapide, les fibres A δ et C. Il est donc fréquent de définir les nocicepteurs par les propriétés des fibres nerveuses auxquelles ils sont reliés [7].

Ces fibres nerveuses somatiques sont, de façon générale, divisées en trois classes représentées dans la figure 1 :

- Les fibres A α et A β , entourées de myéline, à conduction rapide transmettent la sensation tactile, proprioceptive, les sensations d'étirement, de pression ou le mouvement des cheveux [8];
- Les fibres A δ , myélinisées et de petit diamètre, à conduction lente transmettent des informations mécaniques et thermiques [5];
- Les fibres C, de très petit diamètre, amyéliniques, à conduction très lente, transmettent la douleur à type de brûlure [5].

Les fibres A δ et C sont responsables du phénomène de double douleur déclenché par l'application d'un stimulus nociceptif bref mais intense. La première douleur, à type de piqûre, est bien localisée. Elle apparaît rapidement après le stimulus et correspond à l'activation de nocicepteurs A δ . La seconde, souvent à type de brûlure, survient plus tardivement. Elle est diffuse, mal localisée et correspond donc à l'activation des nocicepteurs C [6].

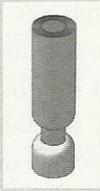
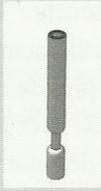
	A β	A δ	C
Type de fibres			
Diamètre	6 à 12 μm myélinisées	1 à 5 μm myélinisées	0,2 à 1,5 μm amyéliniques
Vitesse de conduction	35 à 75 m/s	5 à 30 m/s	0,5 à 2 m/s
Rôle	Toucher léger et proprioception	Température (non nociceptive) Nociception (mécanique et thermique)	Nociception (mécanique, thermique et chimique)

Figure 1 : Les fibres nerveuses somatiques

Source : P. Beaulieu, Pharmacologie de la douleur, 2005

Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres amyéliniques, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires et articulaires. Les messages sont ensuite véhiculés par des fibres nerveuses périphériques qui, rassemblées au sein des nerfs, envoient leurs messages vers la moelle épinière où s'effectue le premier relais [6].

Si la peau est stimulée avec un courant électrique de faible intensité, cela va stimuler en premier les fibres A β , la personne sentira quelque chose de non douloureux. Si le courant est augmenté, cela stimule les A δ , le sujet ressentira une douleur fugace. S'il est encore augmenté, cela va stimuler les fibres C, le sujet aura une douleur intense [9].

La douleur somatique provient de la peau, des muscles ou des articulations. Elle peut être superficielle, c'est-à-dire aiguë, puissante et brève. Cette dernière est issue de la peau ou des muqueuses et transmise par les fibres A δ . Elle peut être aussi profonde, c'est-à-dire brûlante et persistante, et résulte de la stimulation de nocicepteurs situés dans les couches profondes de la peau, des muscles ou des articulations. Ces influx nerveux sont transmis par des fibres C [10].

1.2.2 La sphère cutanée

Les nerfs cutanés sont constitués des trois grands groupes de fibres nerveuses présentées précédemment et leur corps cellulaire se trouve dans les ganglions rachidiens. Elles constituent ainsi les « neurones primaires » (ou « afférences primaires »). Selon la nature et l'intensité du stimulus externe, ce ne sera pas le même type de fibres nerveuses mis en jeu. Les fibres C sont très nombreuses puisqu'elles constituent 60 à 90% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées. Parmi les différents types de fibres afférentes qui ont été caractérisés, le plus important est sans conteste celui des nocicepteurs polymodaux C qui par définition répondent à des stimuli nociceptifs de différentes natures [6].

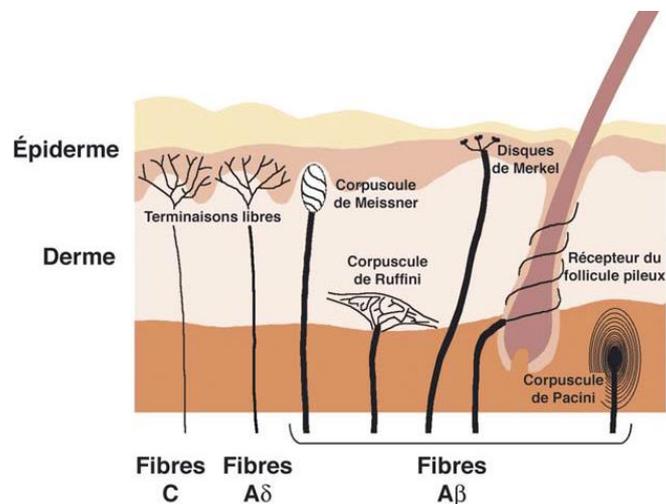


Figure 2 : Principaux récepteurs cutanés

Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, «Physiologie de la douleur», 2004

Les cellules épidermiques modulent l'information sensorielle du toucher et de la douleur. Les fibres nerveuses sont denses dans le visage et les zones tactiles comme le bout des doigts ou les régions ano-génitales, mais le nombre de terminaisons nerveuses diminue à partir du tronc ainsi qu'aux parties distales des membres, sans pour autant diminuer la sensibilité au toucher. Divers « capteurs » sont présents sur les neurones du système nerveux périphérique, et sont considérés comme les transducteurs uniques dans la perception de la peau. Ces « capteurs » sont principalement des protéines transmembranaires qui permettent la transformation des stimuli comme le toucher, la pression osmotique, la température ou des stimuli chimiques en messages intra-cellulaires biochimiques. Prenons l'exemple du TRPV1 (TRP vanilloïde 1) qui est l'un des récepteurs

caractéristiques de la peau et probablement l'un des plus exprimés dans l'épiderme. TRPV1 est fortement exprimé dans les neurones impliqués dans la transmission de la douleur et de l'inflammation neurogène grâce aux fibres A δ et C. Le TRPV1 joue un rôle majeur dans la détection des températures supérieures à 42 ° C et des stimuli acides en dessous d'un pH de 6,6 [8]. Nous verrons par la suite que l'action analgésique du Piment met en jeu ce récepteur.

La peau est riche en neuromédiateurs qui sont des substances chimiques médiant l'information nerveuse. La plupart d'entre eux sont des neuropeptides, tels que la substance P ou encore la « calcitonin-gene related peptide ». Ces neuropeptides jouent un rôle important dans le déroulement de l'inflammation que nous étudierons un peu plus loin dans notre exposé. La quantité de neuromédiateurs varie selon l'individu, selon la localisation et selon les circonstances physiologiques ou pathologiques [11].

1.2.3 La sphère musculaire, articulaire et viscérale

Les muscles et les articulations possèdent des récepteurs polymodaux A δ et C répondant aux stimulations mécaniques, thermiques et chimiques.

Dans le muscle, il existe des fibres fines activées pendant la contraction musculaire. La douleur provoquée par les crampes musculaires est probablement déclenchée par l'ischémie qui active ces fibres de petit calibre à la suite de la libération de substances algogènes.

En ce qui concerne les fibres afférentes viscérales, ces dernières sont constituées dans leur quasi-totalité de fibres C. En l'absence de phénomène inflammatoire modifiant la sensibilité des récepteurs, les viscères ne semblent pas sensibles aux stimuli thermiques ou mécaniques. La douleur viscérale est sourde, brûlante ou déchirante. Elle semble être déclenchée lors d'un phénomène de traction ou de distension tel que les coliques néphrétiques ou hépatiques ou par une ischémie [6, 10].

1.2.4 Le cheminement du message douloureux

La principale voie de conduction de la douleur est composée de trois neurones. Une stimulation nociceptive cutanée, musculaire, articulaire ou viscérale, de nature mécanique, chimique ou thermique recrute des nocicepteurs (fibres A δ et C) qui conduiront l'information, par le premier neurone ou neurone primaire. Ce dernier fait contact synaptique avec le neurone secondaire dans les cornes dorsales de la moelle épinière [7]. Ces neurones secondaires nociceptifs sont : soit spécifiques, soit non spécifiques. Les corps cellulaires de ces neurones spécifiques sont situés dans les couches I et II. Ces neurones reçoivent les fibres A δ et C et sont donc exclusivement activés par des stimulations nociceptives cutanées, mécaniques ou thermiques. Les axones de ces neurones nociceptifs spécifiques se regroupent pour former la voie spino-thalamique. Les fibres rejoignent directement le thalamus, ce qui permet à l'aire somesthésique de déterminer la cause et l'intensité de la douleur [10, 12]. Les corps cellulaires des neurones secondaires nociceptifs non spécifiques sont situés au niveau de la couche V. Ces neurones répondent de façon préférentielle mais non exclusive aux stimulations nociceptives. Ils sont aussi appelés neurones « convergents », « polymodaux » ou encore « à large gamme de réponse » car ils peuvent être activés autant par des fibres véhiculant des stimulations mécaniques non nociceptives que par des stimuli douloureux de nature tactile, musculaire ou viscérale. Ils sont également capables de coder l'intensité de la stimulation périphérique, c'est-à-dire d'augmenter la fréquence des influx nerveux émis en fonction de l'intensité du stimulus, et à partir d'un certain seuil d'activité, le message devient nociceptif [12].

La majeure partie des messages nociceptifs croise la ligne médiane au niveau de la commissure grise antérieure puis chemine dans le quadrant antérolatéral de la moelle épinière en deux principaux faisceaux : le faisceau spinothalamique latéral et le faisceau spinoréticulaire en position plus médiane (faisceau spinothalamique médian). Le faisceau spinothalamique latéral, dont les cellules de projection proviennent principalement des couches I et IV-VI, se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux du complexe ventrobasal (ventro-postéro-latéral et ventro-postéro-médian) dont les neurones se projettent à leur tour vers le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (S1, S2). Le faisceau spinoréticulaire, dont les cellules de projection proviennent principalement des couches profondes VII et VIII, se projette vers les noyaux médians du thalamus et certaines structures du tronc cérébral dont la substance grise périaqueducule et les noyaux du raphé, leurs noyaux se projetant à leur tour vers différentes structures du système limbique (cortex

cingulé antérieur et l'insula). Le thalamus est un centre d'intégration des informations nociceptives qui joue un rôle déterminant dans la modulation de la douleur [7].

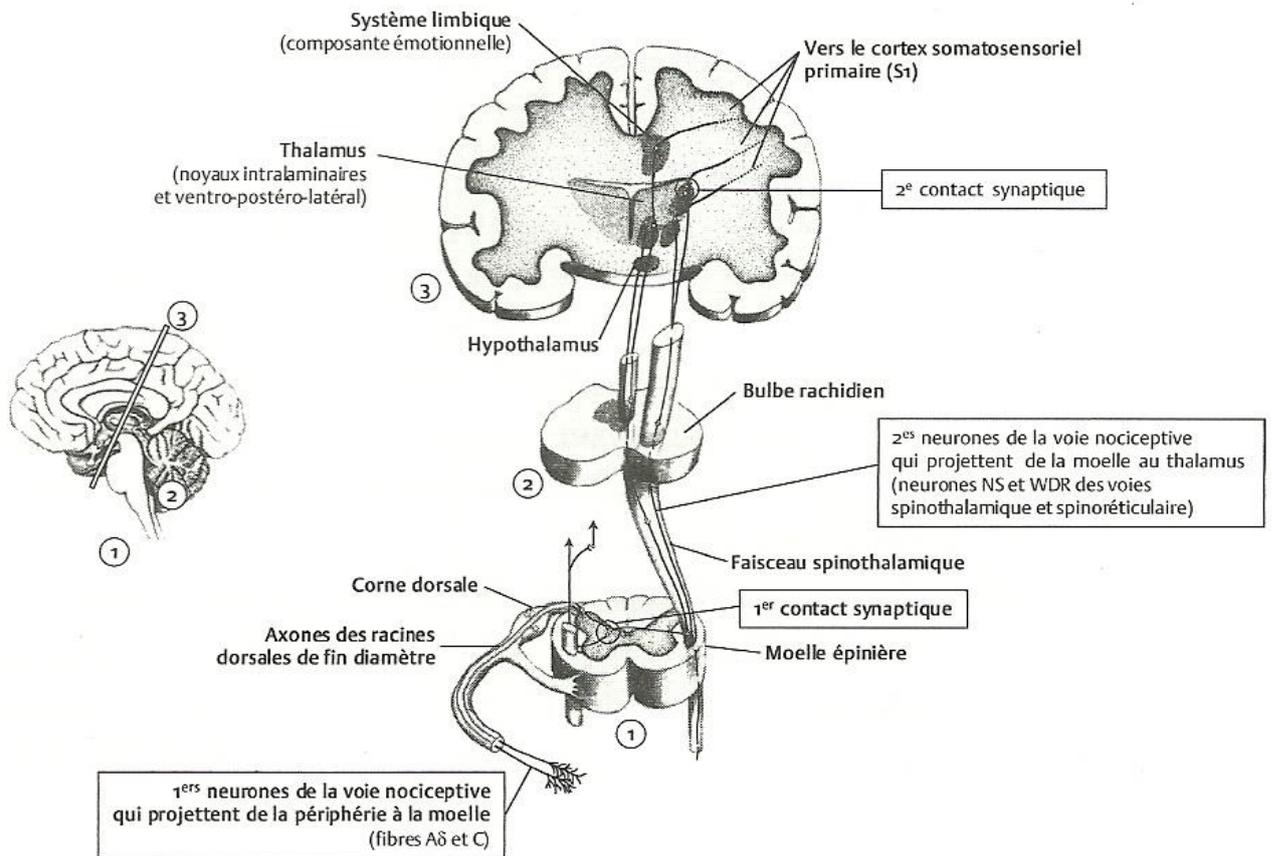


Figure 3 : Les voies de la douleur : de la périphérie au cortex

Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, «Physiologie de la douleur», 2004

1.3 Le cortex

Il existe quatre structures qui jouent un rôle important dans la douleur : le cortex somatosensoriel primaire (S1) qui se trouve dans la circonvolution post-centrale du lobe pariétal et le cortex somatosensoriel secondaire (S2) dans l'operculum pariétale, ainsi que le cortex cingulé antérieur situé au niveau de la circonvolution du corps calleux et l'insula dans le lobe du cortex insulaire, qui se trouve sous le lobe temporal et frontal au niveau de la scissure de Sylvius [7].

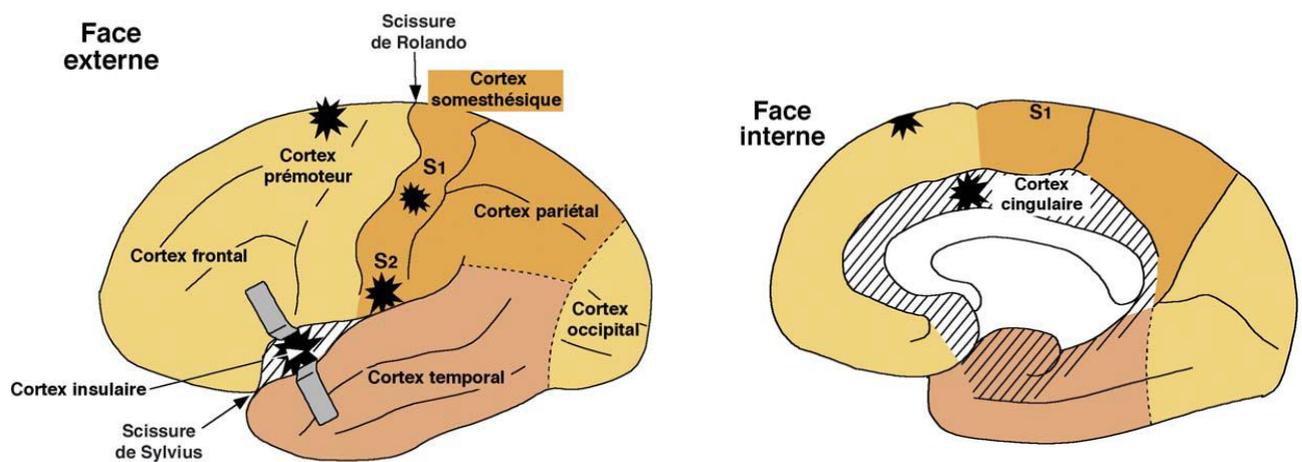


Figure 4 : Les structures corticales

Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, «Physiologie de la douleur», 2004

La voie spino-thalamique, en provenance du complexe ventrobasal du thalamus, se projette vers les cortex somatosensoriels primaire et secondaire. Ces deux structures jouent un rôle dans l'aspect sensori-discriminatif de la douleur. Elles peuvent donner des informations précises sur la localisation, l'intensité et toutes les autres qualités de la stimulation nociceptive.

Le cortex cingulé antérieur reçoit ses afférences de la voie médiane. Le cortex insulaire possède plusieurs voies de contact avec les structures corticales. La voie spinoréticulaire se projette vers ces deux structures qui sont deux régions du système limbique. Elles jouent un rôle dominant dans la composante affective et émotionnelle de la douleur. De plus, avec leurs larges champs récepteurs pouvant couvrir tout le corps, le cortex cingulé antérieur et l'insula participent aux sensations générales et intéroceptives de notre corps. Nous savons

que la composante affective n'est pas uniquement associée à l'intensité de la stimulation mais qu'elle fait aussi référence à d'autres éléments comme l'anticipation ou la peur. Ainsi, par exemple, il peut être émotionnellement difficile d'assister à la douleur d'une autre personne, particulièrement quand cette personne nous est importante [7]. Une étude récente fait bien ressortir que l'empathie face à la douleur d'autrui active les mêmes centres cérébraux associés à la composante motivo-affective de la douleur comme si elle nous était propre, mais sans l'activité des centres associés à la composante sensori-discriminative [13]. Notre perception de la douleur d'autrui est donc physiologiquement bien réelle.

1.4 Les mécanismes de modulation de la douleur

L'activité des circuits empruntés par les messages douloureux est en permanence modulée et contrôlée par différents systèmes intrinsèques [14].

Ces dernières années, un grand nombre d'études ont démontré le rôle important des mécanismes endogènes du contrôle de la douleur. Ainsi, la théorie de la porte médullaire sélective de Melzack & Wall ou théorie du « *gate control* » propose que l'information douloureuse ne circule pas de façon linéaire, mais qu'elle est modulée dès son arrivée dans la moelle épinière [15]. Ce mécanisme inhibe la transmission des influx de la douleur et du toucher en réduisant la perception de la douleur [10].

On distingue trois types de contrôle exerçant ce rôle de filtre biologique pouvant réduire le passage de l'influx douloureux :

- Les contrôles segmentaires d'origine périphérique non douloureuse, situés dans la moelle épinière ;
- Les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives, associés au bulbe rachidien et au mésencéphale ;
- Les contrôles d'origine supraspinale (ou centrale) dont le cortex préfrontal est l'un des principaux acteurs [12].

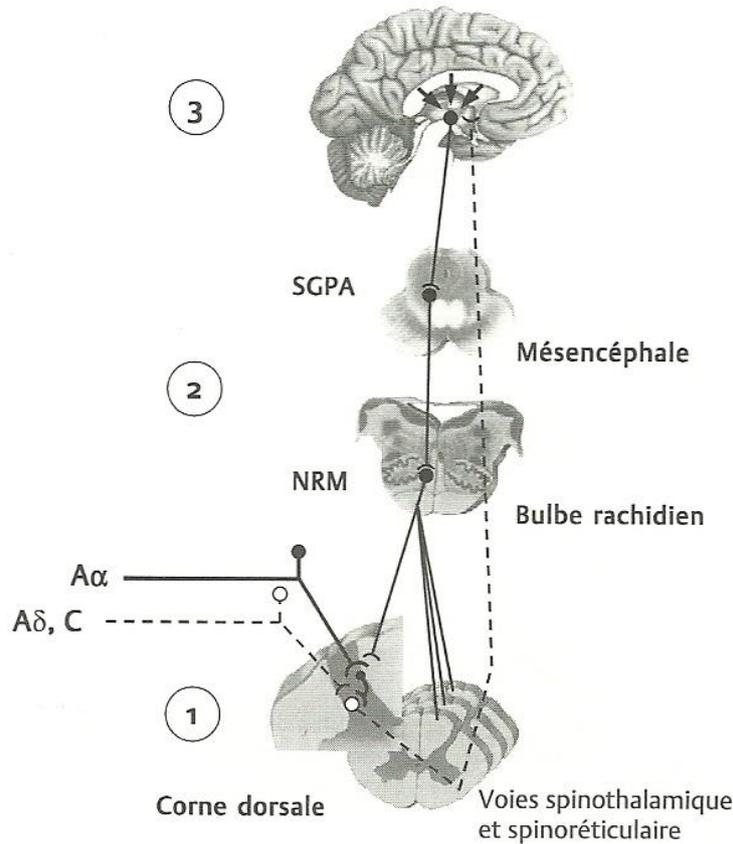


Figure 5 : Les trois niveaux de systèmes inhibiteurs

(SGPA substance grise périaqueducale ; NRM noyaux du raphé magnus)

Source : P. Beaulieu, Pharmacologie de la douleur, 2005

1.4.1 Mécanismes à l'étage spinal

Ce système de contrôle module la transmission des messages nociceptifs au niveau de la corne dorsale, à l'endroit où les influx nerveux des fibres amyélinisées de la douleur et les grosses fibres myélinisées du toucher ($A\beta$) entrent dans la moelle épinière [10]. Cette inhibition est faite par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs enképhalinerigues situés dans la substance gélatineuse de Rolando [14]. En effet, ces derniers régulent l'accès des informations issues de la périphérie vers les neurones à convergence situés dans les couches plus profondes de la corne postérieure de la moelle par un mécanisme inhibiteur présynaptique : l'inhibition des fibres nociceptives par l'interneurone dépend de la libération d'enképhaline. Cette substance est une endorphine qui permet de diminuer la sensation de douleur. Ces interneurones sont reliés aux neurofibres nociceptives afférentes par des

synapses inhibitrices. L'enképhaline va se fixer sur ces synapses inhibitrices, et va inhiber ainsi la libération des neurotransmetteurs de la douleur de cette fibre nociceptive. En situation normale, les interneurons produisent spontanément des potentiels d'action à un rythme qui leur est propre. L'activation des fibres nociceptives par un stimulus douloureux va d'une part stimuler un neurone qui projette vers la voie spinothalamique, il s'agit du neurone de projection, et elle va d'autre part, inhiber l'activité spontanée des interneurons inhibiteurs [12]. La mise en jeu des afférences de gros diamètre A β augmente l'activité de ces interneurons « fermant » ainsi le portillon ; l'activation des fibres fines A δ et C déprime ce tonus inhibiteur déclenchant alors « l'ouverture » du portillon [14].

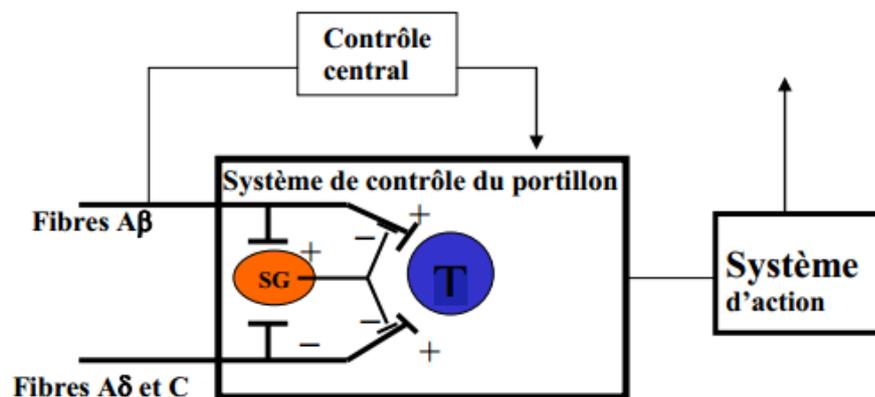


Figure 6 : Théorie du portillon médullaire

Source : www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf

Rappelons que l'une des premières attitudes que nous avons lorsque nous nous faisons mal, c'est de frotter vigoureusement l'endroit meurtri sur notre corps. Cette réaction tout à fait naturelle réduit la sensation douloureuse en " fermant " le portillon. En effet, si les fibres du toucher qui sont activées par le frottement excitent le neurone de projection, elles présentent aussi de nombreuses connexions excitatrices sur les interneurons inhibiteurs, ce qui, lorsque la stimulation tactile est soutenue, produit une forte hyperpolarisation sur le neurone de projection, diminuant ainsi la probabilité qu'il émette des influx nerveux [12].

Ce phénomène du « *gate control* » ne dure pas si la stimulation nociceptive des fibres de la douleur est trop sollicitée : les portes s'ouvrent et le patient va alors ressentir une douleur durable [9].

1.4.2 Les contrôles inhibiteurs descendants

Les mécanismes de contrôle descendant de la douleur ont d'abord été détaillés au niveau de la moelle épinière avec la théorie du portillon. Cette théorie a marqué la fin de la conception de la douleur comme simple système d'alarme primitif en montrant que le passage de celle-ci était contrôlé non seulement dans la moelle épinière, mais aussi à différents endroits dans le cerveau.

Le contrôle de la douleur s'exerce donc au niveau du tronc cérébral et probablement au niveau du thalamus, par des voies descendantes [5]. La stimulation de la substance grise périaqueducale (SGPA) et des noyaux du Raphé est capable d'induire une profonde analgésie sans affecter les autres fonctions sensorielles. Cette analgésie pourrait résulter de l'activation des voies inhibitrices descendantes qui bloquent la transmission spinale des messages nociceptifs [6]. Ces structures ont été identifiées comme étant à l'origine des voies descendantes noradrénergiques pour le premier, sérotoninergiques pour le second.

En dehors de toute agression, les neurones spinaux non spécifiques seront activés par toutes les stimulations non douloureuses de notre organisme. Cette activité transmise aux centres supérieurs peut être appelée « bruit de fond » vis-à-vis de la douleur, empêchant le message nociceptif d'être perçu. Les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) ont leur origine dans le tronc cérébral. Ils concernent exclusivement les neurones nociceptifs non spécifiques, quel que soit le segment spinal considéré. La caractéristique essentielle des CIDN réside dans le fait qu'ils peuvent être déclenchés depuis n'importe quel territoire corporel distinct du champ excitateur du neurone, y compris à partir d'un territoire viscéral, à la condition que le stimulus soit nociceptif. Les CIDN jouent le rôle d'un filtre qui faciliterait l'extraction d'un message nociceptif du bruit de fond en inhibant l'activité somesthésique de base de l'ensemble des neurones nociceptifs non spécifiques [16].

Contrairement à la théorie du portillon, qui produit une analgésie locale, le contrôle inhibiteur diffus nociceptif provoque une analgésie qui couvrira l'ensemble du corps [7].

1.4.3 Les mécanismes des voies supérieures

Au niveau du cerveau, la complexité des projections anatomiques et leurs rôles dans l'analyse de la mémorisation et le contrôle de la douleur sont mal connus. La projection sur le cortex du troisième neurone, autorise l'analyse fine du message douloureux et rend efficace les stratégies de réaction face à la douleur. Le cortex frontal jouerait un rôle de médiation entre les activités cognitives et les caractéristiques de la dimension affectivo-motivationale de la douleur.

L'étude des bases physiologiques permet de comprendre les mécanismes de défense primaire de l'organisme. Ainsi, la première réaction salvatrice est la réaction d'évitement, c'est-à-dire un comportement protecteur qui entraîne le retrait de la partie exposée à la stimulation douloureuse. Les malades peu nombreux qui présentent une absence de sensibilité à la douleur, présentent des lésions multiples pouvant mettre en danger leur propre vie. Nous pouvons citer l'exemple d'une des complications du malade diabétique, la neuropathie périphérique, qui provoque une perte de sensibilité notamment au froid et à la chaleur. Cette étude permet également de connaître le mécanisme d'action des traitements pour pouvoir répondre au mieux aux signes décrits [5].

1.5 Le rôle de l'inflammation

La réaction inflammatoire est l'ensemble des moyens mis en œuvre lors d'une modification de l'organisme, en général une agression, nécessaires au maintien de son intégrité. Elle agit d'abord comme un moyen d'alerte des centres de surveillance mais aussi comme un moyen de lutte contre l'agression [17]. Une blessure de nature mécanique, thermique ou chimique produira une cascade d'évènements provoquant la libération de ces substances potentiellement algésiogènes [7]. Les signes cliniques de l'inflammation sont la tuméfaction, l'hyperhémie, l'hyperthermie et la douleur [18].

L'inflammation comprend :

- Des phénomènes généraux exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général.

- Des phénomènes locaux : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation [19].

Dès le début de l'inflammation, le siège de la lésion est envahi par de nombreux phagocytes (granulocytes neutrophiles et macrophagocytes). Les neuropeptides et les neuromédiateurs impliqués dans ce phénomène inflammatoire entraînent une vasodilatation, qui permet l'afflux massif de sang vers le foyer inflammatoire. L'augmentation du débit sanguin vers cette région est accompagnée d'hypérémie locale, d'où la rougeur et la chaleur des tissus enflammés. Les médiateurs augmentent la perméabilité des capillaires de la région enflammée. En conséquence, il se forme un exsudat dans l'espace interstitiel provoquant un œdème localisé, ou tuméfaction, qui comprime les terminaisons nerveuses et détermine ainsi une sensation douloureuse. L'importante quantité de liquide qui s'écoule du sang vers le siège de la lésion entraîne un ralentissement de la circulation sanguine : les granulocytes neutrophiles commencent à s'accoler à la face interne des parois des capillaires, grâce à un phénomène de chimiotactisme favorisé par la sécrétion de chimiokines (Interleukine-8 (IL-8)). L'adhésion de ces leucocytes à l'endothélium vasculaire est réalisée par la liaison entre les molécules d'adhésion cellulaire (CAM) de l'endothélium vasculaire, les sélectines, avec les CAM des leucocytes, les intégrines. L'adhésion des leucocytes est induite et amplifiée par une série de facteurs produits par les cellules endothéliales stimulées par le TNF α (Facteur Nécrosant des Tumeurs α) et l'IL-1 β . Une fois les leucocytes fixés à l'endothélium vasculaire, ces derniers, en particulier les polymorphonucléaires neutrophiles et les monocytes, traversent l'endothélium vasculaire : il s'agit de la diapédèse. Les leucocytes sont attirés vers le foyer inflammatoire par un gradient de concentration de peptides chimiotactiques (chimiokines) formé au sein du tissu enflammé. Une fois parvenues au site de l'inflammation, les cellules phagocytaires sont activées et produisent massivement des neuromédiateurs (cytokines pro-inflammatoires, prostaglandines, leucotriènes) et déversent localement le contenu de leurs granules (protéases, hydrolases, etc.) [18, 20]

Des neuropeptides tels que la substance P, le Nerve Growth Factor (NGF), ou encore la Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) sont alors sécrétés [21] :

- La substance P stimule les fibres afférentes de la nociception A δ et C. elle est stockée sous forme active dans des vésicules sécrétoires, et libérée dans l'extrémité axonale de ces fibres. Il existe de nombreux récepteurs à la substance P dans

l'organisme : les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales, les lymphocytes, les macrophages, les mastocytes, les chondrocytes et les fibroblastes. Elle induit la dégranulation des mastocytes et active la libération de l'histamine, de prostaglandines et de leucotriènes par les mastocytes. La substance P induit le recrutement des neutrophiles et des éosinophiles et l'expression de la sélectine. La substance P et la neurokinine A stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , Interleukine-1 β et Interleukine-6) par les macrophages et les mastocytes [18, 22] ;

- La CGRP est associée aux mastocytes, aux cellules de Merckels, aux mélanocytes, aux cellules de Langerhans et aux kératinocytes. Elle permet la prolifération des kératinocytes et des cellules endothéliales, ainsi que la vasodilatation des artérioles et stimule la production de cytokines ;
- L'expression du NGF est induite par le TNF α . Ce facteur pro-inflammatoire stimule la dégranulation des mastocytes, la prolifération des mastocytes, et améliore la libération d'histamine par les basophiles [23]. Il stimule également la production des cyclo-oxygénases-2 [6], et la libération de la substance P [18].

Lors de la réaction inflammatoire, ces neuropeptides vont permettre la libération de neuromédiateurs pro-inflammatoires et vasodilatateurs [21]. Ces médiateurs de la réaction inflammatoire peuvent provenir des cellules des tissus lésés, des phagocytes, des lymphocytes, des mastocytes et des protéines plasmatiques, dont les plus importants sont l'histamine, les kinines, les cytokines pro-inflammatoires, les prostaglandines et les leucotriènes. L'histamine provient des granulocytes basophiles et des mastocytes, et est libérée en réaction à un traumatisme mécanique, à la présence de certains microorganismes et de substances chimiques libérées par les granulocytes neutrophiles. L'histamine va faciliter la vasodilatation locale des artérioles, ce qui va augmenter localement la perméabilité des capillaires et favoriser la formation d'exsudat. La bradykinine provient d'une protéine plasmatique, le kininogène, qui est clivée par une enzyme, la kallibréine [20]. La bradykinine a la même action locale que l'histamine sur les artérioles. Cette dernière stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6, IL1 β , IL8) et la libération d'acide arachidonique, ce qui a pour conséquence de favoriser la formation des prostaglandines. Elle est également responsable du déclenchement de la libération d'oxyde nitrique (NO), des neuropeptides (substance P, neurokinine A, CGRP) par les terminaisons libres des fibres afférentes primaires, et de la dégranulation des mastocytes qui a pour conséquence de libérer de l'histamine et de la sérotonine [6]. La bradykinine provoque l'œdème et la douleur en agissant sur les neurofibres sensibles. Les prostaglandines et leucotriènes sont des eicosanoïdes. Ce sont des molécules d'acides gras produites à partir de l'acide

arachidonique sous l'action des cyclo-oxygénase. L'acide arachidonique se trouve dans toutes les membranes cellulaires [20]. Les cytokines sont de petites protéines libérées par les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Certaines d'entre elles sont pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-8), d'autres en revanche sont anti-inflammatoires (IL1ra, IL4, IL10, IL13) et les dernières cumulent les deux propriétés (IL-6). Les cytokines pro-inflammatoires sont à l'origine de la libération de prostaglandines par induction de la synthèse de cyclo-oxygénases 2. La puissance de leurs effets hyperalgésiques peut être classée de la façon suivante : IL1 β > TNF α >> IL8 >> IL6. Les cytokines pro-inflammatoires forment par conséquent avec les kinines le lien entre la lésion tissulaire et la réponse inflammatoire [6].

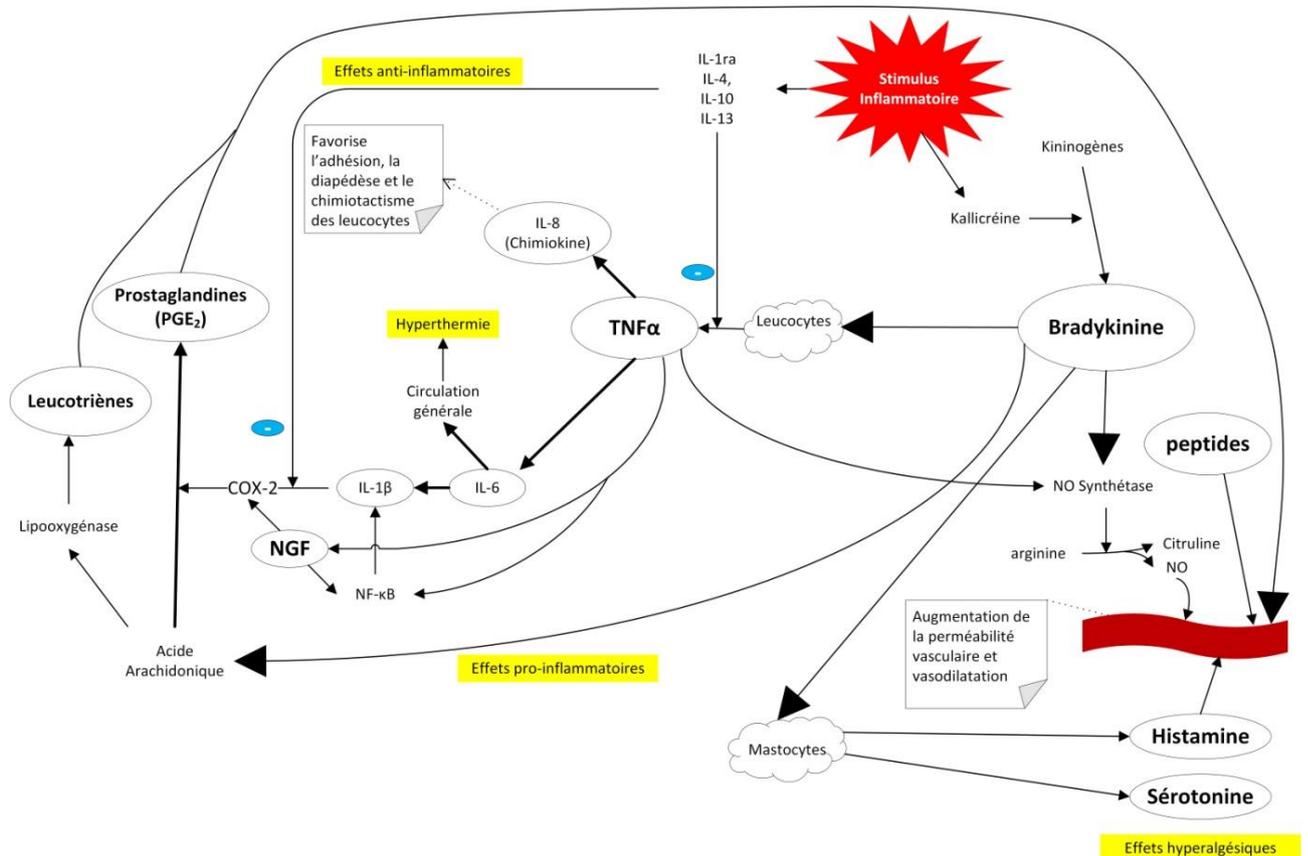


Figure 7 : Les médiateurs de l'inflammation

Source : D. Le Bars et J.-C. Willer, «Physiologie de la douleur», *EMC-Anesthésie Réanimation*, 2004.

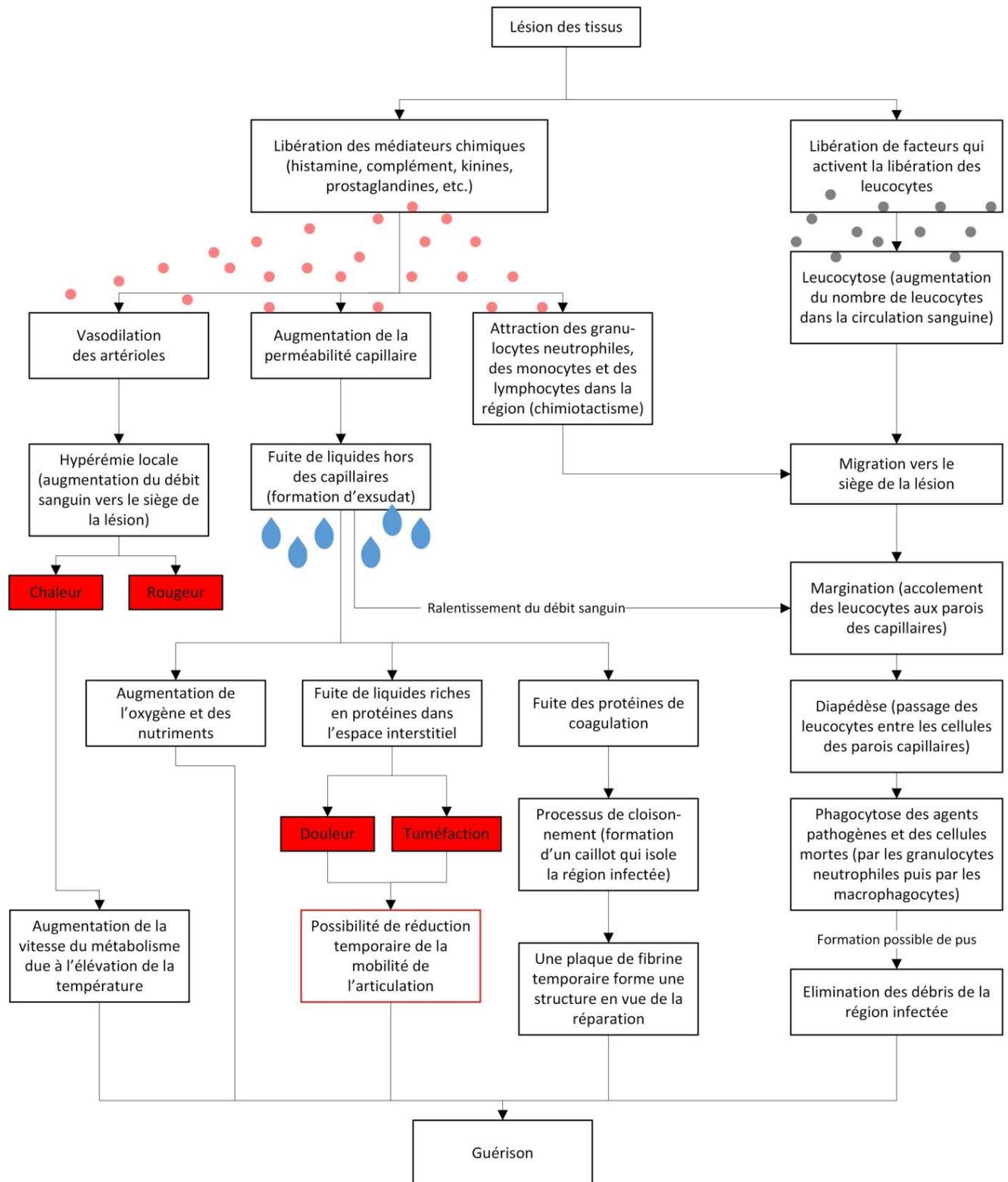


Figure 8 : Récapitulatif des étapes de la réaction inflammatoire

Source : E. Marieb, Anatomie et physiologie humaines, 1999.

La réaction inflammatoire est complexe et implique une multitude de médiateurs dont certains sont pro-inflammatoires et d'autres anti-inflammatoires. L'installation d'un déséquilibre entre ces deux groupes de médiateurs conduit à la chronicité de la réaction inflammatoire et à la destruction des tissus enflammés [18].

1.6 Classification des syndromes douloureux

Pour mieux comprendre la diversité des expériences douloureuses, la variabilité de leur sémiologie clinique mais également la nécessité de combiner des approches thérapeutiques diverses, la douleur peut être divisée en deux grandes catégories : la douleur adaptée et la douleur inadaptée. Tout d'abord, la douleur « adaptée » ou nociceptive, généralement transitoire, est perçue en réponse à des stimulations nociceptives qui peuvent être thermiques, mécaniques ou chimiques [7], mais qui peuvent être susceptibles de provoquer une lésion tissulaire [6]. Cette douleur contribue à la survie par un signal d'alarme qu'elle procure et dont la finalité est de déclencher des réactions qui visent à diminuer la cause et par la suite de limiter les conséquences [4]. Le fonctionnement du système sensoriel qui encode et organise les réponses à ces stimuli se trouve dans un mode qui peut être qualifié de normal. Ce dernier est caractérisé par une relation simple et positive entre l'intensité du stimulus et l'ampleur des réponses (réactions tissulaires locales, réflexes automatiques de retrait, comportements d'évitements plus ou moins élaborés, émotions désagréables, etc.) [6]. Et enfin, la douleur « inadaptée » est l'expression d'un processus pathologique du système nerveux, appelé également « douleur maladie » [4]. Cette douleur inadaptée concerne trois types principaux de douleurs sur la base des mécanismes physiopathologiques : la douleur « inflammatoire », la douleur « neuropathique » et la douleur « fonctionnelle ».

Ce sont des états différents de fonctionnement du système nociceptif qui sont à l'origine de ces types de douleurs. Ils peuvent cependant coexister, comme dans la lombosciatalgie chronique où la douleur résulte à la fois d'un processus arthrosique (douleur inflammatoire) et de la radiculopathie (douleur neuropathique) générant ainsi un syndrome douloureux chronique « mixte » plus difficile à maîtriser. Il faut signaler en outre que des syndromes douloureux bien identifiés et très répandus, comme les lombalgies, les migraines ou les névralgies, ne sont souvent pas associés à des lésions avérées, alors que les douleurs sont bel et bien ressenties, et ne sont pas « inventées » par les patients [6].

La douleur inflammatoire s'explique par une hyperalgie associée au processus de réparation tissulaire à la suite d'une lésion, soit l'inflammation [7]. Le système de la douleur entre dans un mode de fonctionnement différent et la relation entre une stimulation et les réponses évoquées change profondément :

- La douleur peut devenir spontanée (présente en l'absence de stimulation) ;
- Dans la région lésée, le seuil de la douleur est abaissé et un stimulus douloureux est perçu de manière plus intense (hyperalgésie) ;
- La douleur peut se prolonger bien au-delà de l'application du stimulus ;
- Un stimulus très léger (effleurement) peut devenir intensément douloureux (allodynie) ;
- Cette hypersensibilité s'étend habituellement au-delà de la région lésée (« hyperalgésie secondaire»). Cependant, lorsque cette lésion guérit, le système de la douleur retourne à son état de fonctionnement normal physiologique initial. La finalité biologique de ces transformations est évidente : favoriser la guérison en ajustant les réactions et les comportements, par exemple mettre la région lésée au repos et la protéger (position dite « antalgique »).

La douleur neuropathique est celle qui résulte d'une lésion ou transformation pathologique du système somesthésique, y compris celui de la douleur elle-même, qui entre dans un mode de fonctionnement pathologique et inadapté. Au tableau des symptômes de la douleur inflammatoire, il convient alors d'ajouter des douleurs « spontanées » continues (sensation permanente de brûlure, de torsion, de dilacération) ou paroxystiques (sensation de décharges « électriques » en salve), de douleurs dans une région par ailleurs insensible (la paradoxale « anesthésie douloureuse ») ou encore de douleurs dans un membre fantôme après désafférentation (arrachement du plexus brachial ou amputation d'un membre par exemple), des paresthésies (fourmillements, picotements, engourdissements,...) et des dysesthésies (sensations très désagréables quoique non douloureuses) ...

Si l'on en croit certains patients, il ne s'agit pas toujours de douleur à proprement parler, mais d'une sensation « pire que la douleur ». Il n'y a pas de finalité biologique à ce type de douleurs persistantes et le plus souvent rebelles aux thérapeutiques conventionnelles.

Les douleurs neuropathiques résultent de lésions des nerfs périphériques ou du système nerveux central, le plus souvent dans ce dernier cas à la suite d'un accident vasculaire cérébral mais aussi d'une sclérose en plaques, d'une syringomyélie, d'un tabès... Comme ces lésions sont responsables d'une réduction des influx (« désafférentation ») provenant de la région rapportée comme douloureuse, les douleurs sont souvent attribuées à un

dysfonctionnement des mécanismes de contrôle de la transmission des messages nociceptifs. Il faut cependant bien reconnaître que leur physiopathologie reste à ce jour largement méconnue [6].

La douleur neurogène fonctionnelle s'explique par une dysfonction du système nerveux central qui active des systèmes excitateurs qui vont potentialiser la douleur ou encore bloquer les systèmes endogènes de contrôle de la douleur [7].

Tableau 1 : Classification mécanistique des douleurs

Type de douleur		Réponses	Mécanismes
« Douleur adaptée »	Nociceptive	Douleur superficielle ou profonde, réflexe nociceptif et réponse autonome	Stimulation mécanique, thermique ou chimique.
« Douleur inadaptée »	Inflammatoire	Douleur spontanée (lourde, diffuse), hypersensibilité, hyperalgie, allodynie.	Associée à des lésions tissulaires et de l'inflammation.
	Neuropathique	Douleur spontanée (choc électrique, coup de couteau), hyperalgie, allodynie.	Lésions du système nerveux périphérique et centrale.
	Fonctionnelle	Douleur spontanée (diffuse, profonde), hyperalgie, allodynie.	Hyperactivation, perte d'inhibition des voies nociceptives.

1.7 L'évaluation de la douleur

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il y a cinq critères importants à prendre en compte lors de la démarche thérapeutique pour soulager la douleur :

- La relation avec le patient : rassurer et informer le patient, individualiser le traitement ;
- Le choix du traitement : les traitements antalgiques doivent en permanence être adaptés aux situations cliniques, le traitement de la douleur est étiologique quand cela est possible, l'utilisation de co-antalgiques est recommandée à chaque palier de l'OMS, la composante émotionnelle de la douleur est à prendre en compte ;

- La conduite du traitement : privilégier la voie orale, essayer d'anticiper les accès douloureux spontanés ou provoqués, réévaluer la douleur et adapter le traitement si besoin. La prescription est hiérarchisée selon les recommandations de l'OMS, en commençant par les doses minimales efficaces, mais l'utilisation en première intention d'un antalgique de palier III est possible en cas de douleur intense.
- La surveillance du traitement : anticiper les effets indésirables (exemple de la constipation sous morphine), être vigilant aux terrains fragilisés (sujet âgé, insuffisants rénaux ...)
- L'échec du traitement : en cas d'échec, avant de majorer les prises ou de changer de médicaments plusieurs facteurs sont à prendre en compte : dépression, douleur neuropathique, posologie insuffisante et/ou mal répartie, non observance de la prescription ... [24]

Il existe différents outils pour évaluer la douleur d'un patient : les échelles d'évaluation de la douleur.

- Les échelles d'auto-évaluation unidimensionnelles de la douleur sont appelées ainsi car elles évaluent une seule dimension de la douleur : son intensité. Il s'agit d'une estimation globale de la douleur :
 - o L'échelle visuelle analogique (EVA) qui est la plus utilisée. Elle se présente sous forme d'une ligne droite de 10 centimètres. À l'une des extrémités est indiqué : absence de douleur, et à l'autre douleur insupportable. Le patient place une marque entre ces deux extrémités en fonction de l'intensité de sa douleur à un temps donné ;

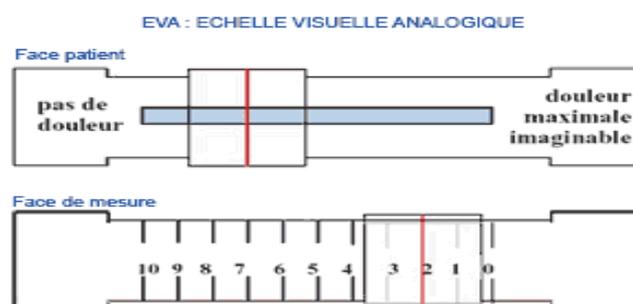


Figure 9 : Échelle visuelle analogique

Source : <http://www.sfetd-douleur.org/douleur/evaluation>

- L'échelle numérique (EN) présente une note de 0 à 10 que choisit le patient pour exprimer l'intensité de sa douleur, 0 étant l'absence de douleur et 10 une douleur insupportable ;

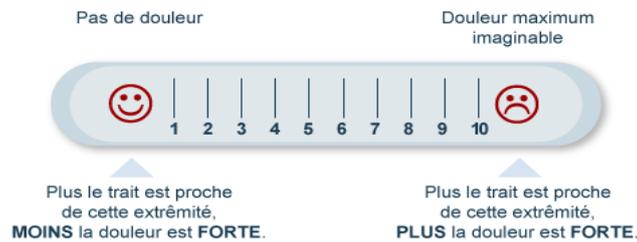


Figure 10 : Échelle numérique

Source : <http://pretmoi.blogspot.fr/2011/10/la-douleur-les-outils-pour-en-parler.html>

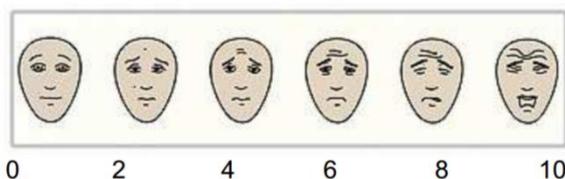
- L'échelle verbale simple (EVS) est parfois plus accessible au patient car elle est moins abstraite. Elle lui propose une série de qualificatifs hiérarchisés allant d'une absence de douleur à une douleur intense en passant par une douleur faible et modérée.

ÉCHELLE VERBALE SIMPLE (EVS) EN 5 POINTS APPRÉCIANT L'INTENSITÉ DE LA DOULEUR	
<i>Quel est le niveau de votre douleur au moment présent?</i>	
<input type="checkbox"/>	0 Pas de douleur
<input type="checkbox"/>	1 Faible
<input type="checkbox"/>	2 Modérée
<input type="checkbox"/>	3 Intense
<input type="checkbox"/>	4 Extrêmement intense

Figure 11 : Échelle verbale simple

Source : <http://www.institut-upsa-douleur.org>

- L'échelle des visages est considérée comme l'outil d'auto-évaluation de référence chez l'enfant de plus de 4 ans : « Montres moi le visage qui montre comment tu as mal » ;



Selon l'ANAES
 De 0 à 1 Simple inconfort
 De 1 à 3 Douleur légère
 De 3 à 5 Douleur modérée
 De 5 à 7 Douleur intense
 De 7 à 10 Douleur très intense

Figure 12 : Échelle des visages

Source : <http://www.chu-toulouse.fr/echelles-d-evaluation-de-la>

- Les échelles d'auto-évaluation pluridimensionnelles :
 - o Questionnaire de la Douleur de Saint-Antoine (QDSA) : questionnaire multidimensionnel d'évaluation de la douleur de l'adulte ;
 - o Echelle de retentissement émotionnel HAD (anxiété dépression) ;
- Les échelles d'hétéro-évaluation pluridimensionnelles :
 - o Doloplus : échelle d'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée ;
 - o ALGOPLUS : échelle d'évaluation de la douleur s'il existe des troubles de la communication verbale ;
 - o L'échelle BPS (Behavior Pain Scale) : échelle comportementale de la douleur ;
 - o SAN SALVADOR : échelle d'évaluation de la douleur du patient polyhandicapé ;
 - o Échelle GARONNE : grille d'évaluation de la douleur du sujet âgé non communiquant [25].

Il existe trois paliers de la douleur qui ont été établis :

- Niveau I : il s'agit des douleurs légères à modérées pour lesquelles sont prescrits des antalgiques périphériques non opioïdes. Ce groupe d'antalgiques hétérogènes comprend le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Niveau II : il correspond aux douleurs modérées à sévères et/ou à un échec des antalgiques de niveau I. Le niveau II regroupe des antalgiques centraux dits « faibles » ou mineurs comme la codéine ou le tramadol.
- Niveau III : il comprend les douleurs intenses et/ou échec des antalgiques de niveau II. La morphine et les dérivés morphinomimétiques occupent ce niveau [24].

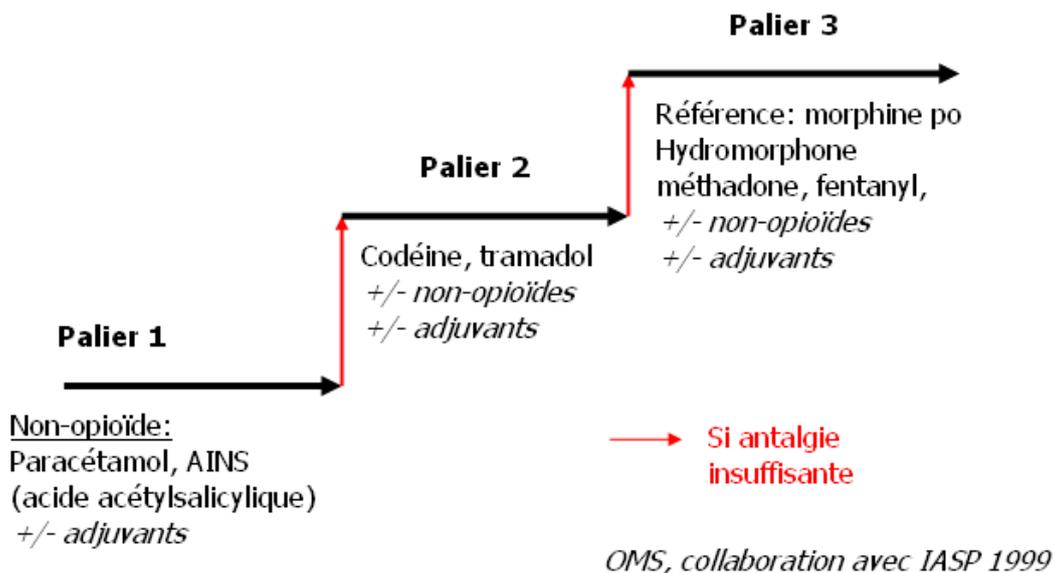


Figure 13 : Les paliers de la douleur selon l'OMS

Source : http://www.rifvel.org/documentation_rifvel/douleursteiner.php

Comme nous pouvons le constater, la douleur est un phénomène complexe, et la compréhension des différents mécanismes responsables de l'apparition et du maintien de celle-ci, nous permet de prendre les décisions thérapeutiques les plus adaptées au patient. Nous allons développer dans ce second chapitre, le potentiel antidouleur de différentes plantes à travers le monde. Cette liste est non exhaustive mais nous permet de nous donner une idée sur les plantes déjà utilisées dans ce domaine comme le pavot, celles médiatisées comme le Cannabis, celles moins connues du grand public comme le Kudzu et celles à l'avenir prometteur comme la Boswellie.

2 Deuxième partie : Les plantes et leurs principes actifs

A travers les siècles, la médecine traditionnelle a su développer la connaissance et l'utilisation des plantes. Depuis la nuit des temps, les Hommes apprécient les vertus apaisantes et analgésiques des plantes. Si certaines pratiques médicales paraissent étranges et relèvent de la magie pour certaines, d'autres au contraire semblent plus fondées et plus efficaces. Pourtant, toutes ont pour objectif de vaincre la souffrance et d'améliorer la santé de l'Homme [26].

2.1 L'Asie : la Chine

L'histoire de la médecine chinoise aurait commencé pendant la période comprenant les dynasties Xia (XXI^{ème} – XVIII^{ème} siècle avant J.-C.), Shang (XVIII^{ème} - XI^{ème} siècle avant J.-C.) et Zhou (1121-771 av. J.-C.) [27]. La pratique de la médecine de cette époque est plutôt méconnue, car aucun document historique n'a été retrouvé. Seuls quelques instruments (aiguilles d'acupuncture en pierre notamment) témoignent de l'existence d'une médecine chinoise primitive, il y a plus de trois mille ans. Il se peut que les balbutiements de la médecine chinoise aient commencé entre 1000 et 500 av. J.-C. Il est possible que ce soit antérieur mais il n'existe aucune preuve archéologique.

La médecine traditionnelle chinoise et sa tradition herboriste se sont développées parallèlement à la pharmacopée populaire. Le père de la pharmacopée traditionnelle chinoise est Shen Nong, le Divin Laboureur, empereur légendaire (2739-2697 av. J.-C.), dit le Grand Herboriste. Il goûtait lui-même les plantes pour connaître les saveurs et découvrir les toxicités de celles-ci, ce qui va à l'encontre d'une supposée innocuité de la pharmacopée traditionnelle chinoise puisque la toxicité y est importante [28]. Il enseigna la culture des plantes et fut le premier à réunir sur un livre plus de cent remèdes d'origine végétale. Le texte original connu comme le *Pen-ts'ao King* ou *Shen Nong Cao Jing* (traité des herbes médicinales) a été perdu et n'est connu que par les commentaires qui en ont été faits par des médecins du V^{ème} siècle [29]. La médecine traditionnelle chinoise prit son essor à partir du *Huang di Nei Jing* (Classique interne de l'Empereur Jaune), texte établi entre le II^{ème} siècle av. J.-C et le I^{er} siècle de notre ère, à partir d'observations précises de la nature fondées sur une connaissance approfondie des mécanismes qui soumettent toute vie aux lois naturelles. Ce texte contient les deux théories fondamentales de la médecine chinoise, à savoir la bipolarité du cosmos (principes du *ying* et du *yang*) et les cinq éléments (*wu xing*)

[26]. Au XVI^{ème} siècle, un médecin et botaniste réputé du nom de Li Shi-zhen, a passé 26 ans de sa vie à parcourir l'ensemble du territoire chinois pour élaborer un Compendium de la matière médicale (Ben Cao Gang Mu), soit 52 volumes agrémentés d'illustrations de plantes médicinales. Les premières éditions de cette œuvre, toujours d'actualité, ont été retrouvées dans les coffres secrets du Palais impérial de Pékin [30].

La théorie des cinq éléments associe les éléments de la nature (bois, feu, terre, métal et eau) à d'autres éléments fondamentaux comme les saisons, les émotions et les parties du corps humain. Chaque élément engendre le suivant en un mouvement perpétuel. La théorie des cinq éléments est l'une des bases de l'herboristerie chinoise, en raison de l'association établie entre la saveur des plantes et les différentes parties de l'organisme [26]. L'origine géographique, de même que l'art de préparation des plantes, sont essentiels à leurs différentes actions et indications thérapeutiques [28].

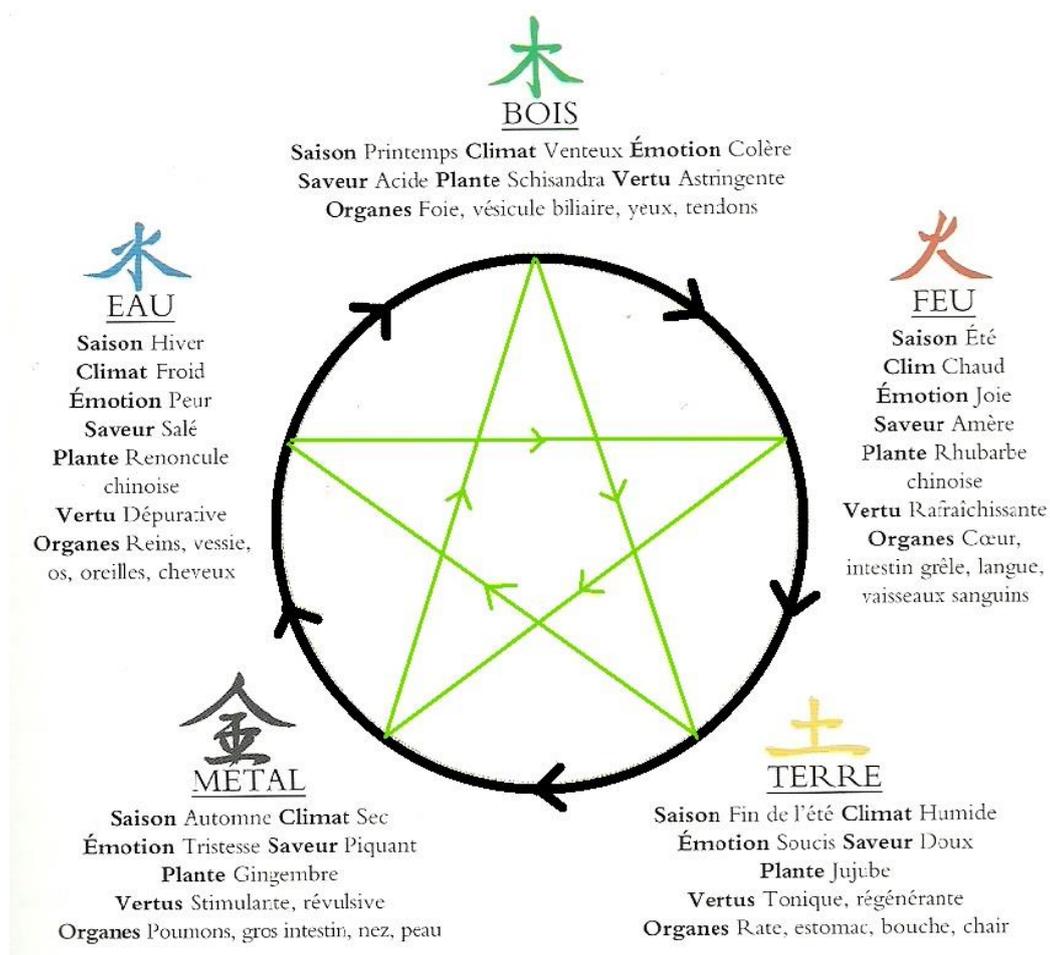


Figure 14 : La théorie des cinq éléments

Source : P. Iserin, M. Masson et J.-P. Restillini, Larousse des plantes médicinales identification, préparation, soins, Paris: Larousse, 2001.

Expérimentée depuis plus de 3 000 ans, la pharmacopée chinoise recèle quelques milliers de substances, dont environ 300 sont d'usage courant. Même si une grande partie des connaissances propres à cette pharmacopée découle d'une pratique traditionnelle populaire, avec des variations d'une région à l'autre, les médecins chinois ont accumulé un volumineux corpus de données au fil du temps [31]. La pratique clinique de la pharmacopée chinoise est étroitement liée à la théorie énergétique qui inclut l'équilibre des cinq mouvements du yin et du yang, l'équilibre de l'énergie vitale (Qi), du sang (Xue) et des liquides organiques (Jin-ye), l'équilibre des cinq mouvements (Wu-xing), et l'équilibre fonctionnel des organes (Zang) et des entrailles (Fu), ceci au sein d'une vision plus large de l'équilibre biologique de l'homme dans son environnement naturel [32]. Au cours des siècles, le nombre de plantes médicinales a augmenté et l'*Encyclopédie des substances médicinales traditionnelles chinoises*, parue en 1977, comporte 5 757 entrées, en majorité des plantes.

A mesure que l'herboristerie se développa, les saveurs, autres caractéristiques de la flore, furent étroitement rattachées à leur usage thérapeutique. Par exemple, les plantes à saveur douce, comme le ginseng, sont prescrites pour adoucir, équilibrer et humidifier, tandis que celles qui ont une saveur amère, comme le *Dan Shen* (la Sauge Rouge), sont utilisées pour drainer et absorber l'excès d' « humidité ». Les remèdes chauds sont employés pour traiter les états « froids » et vice-versa.

La tradition herboriste chinoise s'est perpétuée jusqu'à aujourd'hui ; elle occupe en Chine, la même place que la médecine dite moderne. Contribuant à la résurgence de la médecine naturelle dans le monde, des universités enseignent la phytothérapie et font des recherches sur les plantes [26]. Aujourd'hui, la pharmacologie et la recherche continuent d'approfondir cette science, tandis que les praticiens contemporains élaborent de nouveaux traitements, de mieux en mieux adaptés aux maux de notre époque [31]. Nous pouvons préciser que l'Organisation Mondiale de la Santé encourage et soutient l'utilisation des plantes médicinales en général et des herbes chinoises en particulier, dans lesquelles elle voit une « source de médicaments efficaces et peu coûteux » [33].

Nous allons développer dans cette partie, cinq plantes d'origine chinoise connues et exploitées depuis longtemps dans le monde entier (le Pavot, le Cannabis et le Giroflier) ou en cours d'évaluation clinique (le Kudzu et le *Thunder God Vine*).

2.1.1 Pavot somnifère, *Papaver somniferum* L.

2.1.1.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Originaire d'Asie Mineure, le pavot somnifère, pavot officinale ou œillette appartient à la famille des Papavéracées.

C'est une plante herbacée puissante, annuelle, à tige quelque peu rameuse, dressée de 1 m à 1,5 m [34]. Ses feuilles vert glauque, alternes, presque charnues, plus ou moins profondément incisées, embrassent la tige le long de laquelle elles s'échelonnent. Celles de la base sont pennatiséquées, celles du sommet simplement dentées. La fleur, solitaire, bisexuée, très spectaculaire est actinomorphe : son calice comprend deux sépales qui tombent lorsque s'épanouissent les quatre pétales de la corolle. Celle-ci, blanche, rouge ou violacée selon le cultivar, entoure une infinité d'étamines à anthères noires qui contribuent à la beauté de la fleur [35]. Au centre, se trouve un ovaire supère uniloculaire par fusion des 8-12 carpelles, divisé par des cloisons incomplètes et surmonté par un plateau stigmatique aplati, qui conduit à une capsule ovoïde ou sphérique, parfois indéhiscence, renfermant une multitude de graines minuscules [34].



Figure 15 : *Papaver somniferum* L.

Source : <http://botanical.com/botanical/mgmh/p/popwhi64.html>

La taxinomie de l'espèce est complexe, une centaine de sous-espèces sont réparties dans le monde. L'ancienneté de la mise en culture du pavot par l'Homme est à l'origine de cette très grande variabilité :

- Le pavot à fleurs et graines blanches est cultivé en Inde. Les capsules, ovoïdes, sont dépourvues de pores de déhiscence ; il s'agit traditionnellement de la variété *album* ;
- Le pavot noir est traditionnellement cultivé en Europe pour ses graines. Les fleurs de ce « pavot œillette » sont violacées, les graines sont grises. La capsule, plus globuleuse que celle du pavot blanc, est déhiscente par des pores sur le bord du plateau stigmatique, il est connu sous le nom de variété *nigrum* ;
- Le pavot d'Asie mineure, à fleurs pourpres possède une large capsule globuleuse et ses graines sont noir violacé, il s'agit de la variété *glabrum* [34].

L'opium actuellement utilisé dans l'industrie pharmaceutique mondiale pour l'extraction de la morphine, provient essentiellement des régions septentrionales de l'Inde (Rajasthan, Madhya Pradesh, Uttar Pradesh) [36]. Les graines de pavot sont semées à la fin de l'automne. Après la levée, les pieds sont éclaircis. La floraison a lieu en avril-mai et les capsules, au nombre de 6 à 8 par pied, sont formées en mai-juin. Leur maturation est marquée par un changement de couleur : d'abord vert-bleuté, puis jaunie. L'opium est obtenu par incision des capsules encore vertes de pavot. Ces incisions, simples ou multiples, doivent être suffisantes pour sectionner les lactifères, mais ne doivent pas atteindre l'endocarpe, sous peine de voir le latex s'écouler à l'intérieur de la capsule. Le matin suivant les incisions, les écoulements de latex sont recueillis par raclage [34]. Ce latex aggloméré, séché à l'air, forme une masse noirâtre et friable, il s'agit du *raw opium*. Une fois pulvérisé, et si sa teneur en morphine est supérieure à 10%, il est utilisé à des fins médicales [36].

Le pavot est également produit en France depuis les années 1930. Il est obtenu sur des parcelles dont la localisation reste relativement secrète dans les régions Champagne-Ardenne, Centre, Poitou-Charentes, soit au total quelque 10 000 hectares en 2005. La « paille » de pavot est récoltée (la partie aérienne) et il en est extrait de la morphine grâce à des solvants, sans passer par l'obtention d'opium [36].

2.1.1.2 Historique et usage traditionnel local

2.1.1.2.1 Le pavot

L'usage de décoction de pavot est longtemps demeuré populaire dans toutes les régions où la plante peut être cultivée. Le *kokenaar* (en Asie Centrale) ou le *kompot* (en Europe centrale, en Pologne) ne sont d'autres que des tisanes de pavot appréciées pour leurs propriétés sédatives. [36]

2.1.1.2.2 L'opium

L'opium provient du persan *ofiun* « suc du pavot » [36]. Son usage a très vite dépassé les frontières de la Chine. Les tablettes gravées sumériennes témoignent de l'usage de l'opium quatre millénaires avant notre ère en Mésopotamie. Ils considéraient le pavot comme « plante de joie » [35], ils l'utilisaient déjà contre les douleurs, et également contre la diarrhée, la toux et comme euphorisant [37]. Mais le pavot est encore bien plus ancien : des vestiges du néolithique suggèrent que ce dernier était, dès cette époque, cultivé à proximité des villages [36]. Les égyptiens l'employaient depuis 1850 avant J.-C. à Thèbes d'où le nom thébaïque longtemps conservé.

Toutes les civilisations de l'Antiquité ont utilisé le pavot et l'opium. Selon le népenthès de l'Odyssée, la belle Hélène, dont le rapt engendra la guerre de Troie, mêla au vin qu'elle offrit à Télémaque « une substance qui dissipe la tristesse, calme la colère et fait oublier tous les maux » : la drogue de « l'oubli », qui était sans doute un électuaire contenant de l'opium. Les Grecs avaient dédié l'opium aux dieux de la mort (Thanatos), de la nuit et du sommeil (Hypnos) et des rêves (Morphée), d'où le nom de « morphine » qui lui sera affecté plus tard [37]. Les médecins de la Grèce antique repérèrent les propriétés médicinales remarquables de ce suc : Hippocrate le prescrivait comme hypnotique, le médecin Dioscoride (40-90 après J.-C.) avait déjà constaté que « si l'on buvait et se versait sur la tête une décoction de feuilles et de fleurs de pavot, on obtenait le meilleur des somnifères. Des têtes concassées mélangées à de la farine donnent un onguent idéal contre les inflammations et l'érysipèle » [26]. À l'époque romaine, Galien, au II^e siècle, l'utilisait comme antalgique et conseillait de « commencer par les narcotiques les plus doux, et qui peuvent avoir des qualités contre la maladie, comme la Thériaque ou la Mithridate ». La Thériaque était une préparation complexe associant des dizaines d'ingrédients (dont l'opium) réputée constituer un antidote

puissant à divers poisons et une véritable panacée contre les maladies. D'ailleurs une formulation thériaque fut incluse dans la Pharmacopée française jusqu'au début du XX^{ème} siècle. Les grecs avaient également souligné la toxicité de cette drogue et les dangers de son abus [36].

La médecine du Moyen Âge ménagea une place à l'opium provenant du Moyen-Orient, où les savoirs de l'Antiquité ne s'étaient pas perdus. L'opiophagie était fréquentes à l'époque. Il s'agissait d'une pratique consistant à utiliser de l'opium par ingestion, notamment sous forme de médicament, se distinguant de la consommation d'opium par inhalation.

Turcs et Arabes avaient importé le pavot par la route de la soie, l'opium, fabriqué à partir du pavot, était connu en Chine depuis l'époque des empereurs Tang (VII^{ème}-X^{ème} siècle). Mais, bien que ses propriétés narcotiques soient connues, l'opium est avant tout utilisé à des fins médicales [38]. Ce ne fut qu'au XVII^{ème} siècle qu'un médecin anglais Thomas Sydenham (1624-1689) surnommé l'Hippocrate d'Angleterre, créa la formule du laudanum du mot latin *laudare* qui signifie louange : « entre tous les remèdes dont le dieu tout puissant a fait présent aux hommes pour adoucir leurs maux, il n'en est pas un de plus universel ni de plus efficace que l'opium ». Ce laudanum fut plus tard à la base de la toxicomanie de nombreux artistes et écrivains romantiques.

La grande époque de l'opium fut sans conteste la fin du XVIII^{ème} et le XIX^{ème} siècle, durant lesquels la drogue devint objet d'enjeux internationaux complexes et monopoles fiscaux considérables [36]. En effet, à la fin du XVIII^{ème} siècle, les Anglais investirent ce marché, d'autant que, grâce à la conquête du Bengale, la puissante East India Company obtenait le monopole de la production d'opium dans cette contrée. L'Angleterre y dominait ses concurrents coloniaux. La contrebande côtière de l'opium faisait rage. Malgré la méfiance hautaine de la Chine, qui vivait refermée sur elle-même, les Anglais réussirent à vendre de l'opium aux Chinois. Les importations d'opium en Chine se multiplièrent par 10 entre 1821 (30 tonnes) et 1848 (300 tonnes). Les toxicomanies pullulèrent, touchant toutes les classes sociales, en particulier dans l'armée. La corruption de fonctionnaires chinois entravait l'application des décrets interditeurs [37]. En 1839, Lin Zexu, envoyé extraordinaire de l'empereur de Chine, fit brûler à Canton, de façon ostentatoire 20 000 caisses d'opium anglais. Cet acte déclencha la première « guerre de l'opium », déclarée par l'Angleterre à la Chine, au nom de la « sécurité du commerce ». Victorieux en 1842, les anglais imposèrent à la Chine, par le Traité de Nankin, d'ouvrir les ports de Canton, Shanghai, Ningbo, Amoy et Fuzhou au libre commerce étranger, et concéda Hong-Kong aux Britanniques. Ces concessions furent jugées insuffisantes et les Britanniques reprirent

l'offensive en 1856, à la faveur d'un incident mineur, avec l'appui de la France. La deuxième guerre de l'opium aboutit à la signature du traité de Tianjin (Tein-Tsin) en 1858.



Figure 16 : Les routes de l'opium entre la Chine et l'Inde contrôlée par les Britanniques.

Source : <http://www.les-crisis.fr/les-guerres-de-l-opium-1/#!prettyPhoto>.

De nouveaux ports furent ouverts et, rapidement, les anglais obtinrent la légalisation totale du commerce de l'opium. Ces deux conflits perdus affaiblirent le prestige politique des autorités mandchoues et concoururent de façon définitive à asseoir la position des occidentaux en Asie [36]. La Chine se décida à en produire elle-même et en devint bientôt le premier producteur mondial. Le nombre de chinois intoxiqués augmenta en conséquence : 2 millions en 1850... 120 millions en 1878 [37].

En Europe, l'opiophilie se développa dans les cercles artistiques et médicaux. En Grande-Bretagne, où les arrivages d'opium étaient plus abondants que partout ailleurs, les pharmaciens vendaient cette drogue sans limite [36]. Calmant sa névralgie faciale par l'opium, Thomas de Quincey publia en 1821 « Les confessions d'un mangeur d'opium anglais ». Il y décrivait les plaisirs qu'il éprouvait : « voilà que le bonheur s'achetait pour deux sous » ; puis les souffrances et les affres de la dépendance : « durant la longue période consacrée à la diminution de l'opium, j'éprouvais toutes les tortures d'un homme qui passe d'un mode d'existence à un autre ». Au sein de la gentry anglaise et chez les artistes, les mangeurs d'opium étaient légions : Charles Dickens, Walter Scott et tant d'autres... À la drogue-plaisir se substituait la drogue-méditation, qui donnait accès au rêve et à

l'introspection. Support créatif « idéal », certains écrivains se noyaient dans cette fascination. Selon Baudelaire, dans les Fleurs du mal, 1855 : « L'opium agrandit ce qui n'a pas de bornes, allonge l'illimité, approfondit le temps, creuse la volupté, et de plaisirs noirs et mornes remplit l'âme au-delà de sa capacité » [37]. À cette même époque, la médecine généralisa le recours à l'injection d'un alcaloïde isolé de l'opium, la morphine, mais à l'ère des conquêtes coloniales française en Orient, les marins, les milieux littéraires, la bourgeoisie fumaient l'opium, de ce fait l'opiophagie thérapeutique diminua. L'Opium était partout, aussi bien dans les cafés que dans les épiceries des faubourgs, et les ouvriers y avaient recours pour soulager leur misère, dans un univers industriel en pleine mutation. L'opium était souvent moins coûteux que du gin [36]. Il se démocratisa en France avant la première guerre mondiale : fumer l'opium coûtait moins cher que d'aller au café. De plus, il se bonifiait en vieillissant, comme le vin. Certains crus ayant plus d'arôme étaient davantage recherchés, alors que le fumeur pauvre se contentait du *dross*, résidu d'opium fumé, plus toxique. Les fumeries parisiennes étaient des lieux très prisés, fréquentés par des célébrités à l'art de fumer raffiné : Apollinaire, Modigliani, Alfred Jarry, Octave Mirbeau, Toulouse-Lautrec, Pablo Picasso, Max Jacob et tant d'autres. Les médecins et les gouvernements s'alarmaient de cette opiomanie galopante.

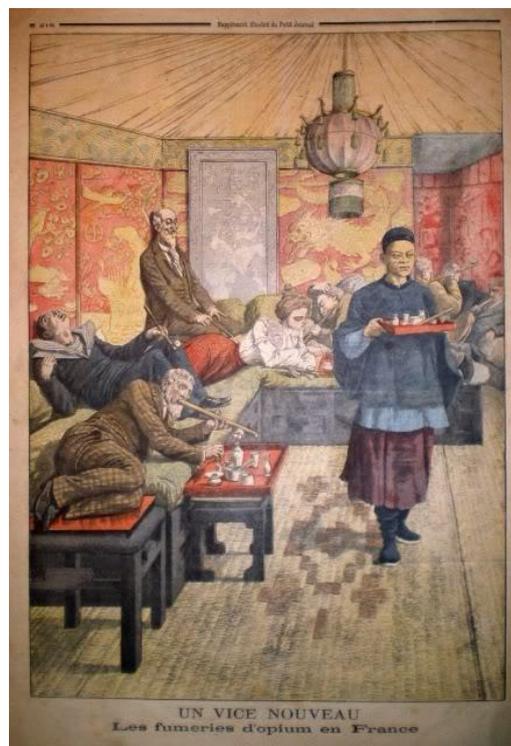


Figure 17 : Les fumeries d'opium en France. Supplément illustré de Le Petit Journal, le 5 juillet 1903.

Source :

http://s498.photobucket.com/user/The_Kegs/media/Opiantiques/UnViceNouveau2.jpg.html

C'est sous Louis-Philippe que la Chambre des Députés adopta une loi sur la vente des substances vénéneuses, afin de lutter « contre le détestable génie des empoisonneurs dont le deuil des familles atteste leur science infernale... ». Cette loi, adoptée le 14 juillet 1845 par la Chambre des Pairs, allait rester en vigueur jusqu'à la loi du 12 juillet 1916 concernant les substances vénéneuses, qui aggravait les sanctions pénales et donnait naissance aux décrets du 14 septembre 1916 réglementant la prescription et la délivrance des opiacés. Les lois interdites de l'import de l'opium firent bientôt disparaître les fumeries, aidées en cela par la pression des cafetiers soucieux de récupérer leur clientèle. Les cris de protestation des derniers nostalgiques sont poussés vers 1925. L'Occident abandonna l'opium au profit des nouveaux opiacés de synthèse, alors qu'en Orient l'opiophagie se perpétue [37]. L'usage de l'opium aussi bien par les chinois que par les Occidentaux en poste en Chine, devint si préoccupant qu'une réaction prohibitionniste se fit jour. Elle aboutit à la signature de la première convention internationale régissant le droit des stupéfiants, lors de la conférence de Shanghai en 1909. L'opium est le premier stupéfiant contrôlé par le droit international, grâce à la convention de La Haye de 1912 [36].

2.1.1.2.3 La morphine

C'est en 1804, à la *Cramersche Hofapotheke* de Paderborn, que Friedrich Sertürner (1783-1841) s'intéressa aux médicaments à base d'opium. Il était intrigué par l'extrême variabilité des effets hypnotiques de ces produits, qui se manifestait même si tous les soins requis étaient apportés à leur formulation et leur fabrication. Il isola tout d'abord l'acide méconique (du grec *mêkôn*, pavot), qui se révéla inefficace comme hypnotique. Il eut l'idée alors d'isoler un sel. Il fut inspiré par des travaux d'un pharmacien français, Charles Louis Desrone (1780-1846) qui attribuait, à tort, les propriétés de l'opium à un sel qu'il avait lui-même isolé de celui-ci en 1803, mais en fait il s'agissait de la noscapine. Dès 1805, Sertürner isola un sel cristallisable, et publia ses travaux en 1806. Il montra d'emblée l'effet hypnotique de ce sel chez le chien. Il poursuivit ses travaux sur l'opium, et édita en 1817 une synthèse générale de ses résultats, véritable modèle de recherche pharmacologique [36]. La morphine fut commercialisée pour le grand public par Sertürner and Company en 1817 comme un analgésique, et aussi comme traitement à la dépendance de l'opium et de l'alcool. Plus tard, il a été constaté que la morphine était bien plus addictive que l'alcool ou l'opium, et que son utilisation intensive pendant la guerre de Sécession aurait entraîné plus de 400 000 personnes souffrant de la « maladie du soldat » à la dépendance de la morphine. Cette idée

a été un sujet de controverse, comme il a été suggéré qu'une telle maladie était en fait une fabrication [39].

Il semble toutefois, que la morphine ait été isolée auparavant par un jeune pharmacien français, Bernard Courtois (1777-1838). Celui-ci, employé par le chimiste et homme d'affaire Armand Seguin (1767-1835) à Paris, avait en effet été chargé d'étudier la composition de l'opium. Bernard Courtois entrevit l'existence de la morphine dès 1801, mais la formule développée de la morphine n'a été déterminé qu'en 1925 [36, 39].

Le morphinisme, c'est-à-dire l'usage abusif de morphine dans la terminologie médicale du XIX^{ème} siècle, se manifestait par une prescription fréquente et abusive de morphine sous forme injectable par de nombreux médecins [36].

2.1.1.2.4 La codéine

Il s'agit d'un alcaloïde opiacé extrait de l'opium, utilisé en thérapeutique pour ses propriétés analgésiques et antitussives mais employé aussi par les toxicomanes comme produit de substitution à l'héroïne.

Sept fois moins puissante que la morphine, la codéine a été isolée de l'opium en 1832 par le pharmacien français Jean-Pierre Robiquet (1780-1840).

Les premiers cas de toxicomanies, autrement dit de « codéinomanie », furent décrits aux États-Unis en 1934, chez des patients auxquels on l'injectait pour traiter leur dépendance à la morphine [36].

2.1.1.3 Type de principe actif et extrait

L'opium peut renfermer de 10 à 15 % d'eau. Les sucres sont abondants (20 %) ainsi que les acides organiques : acide lactique, fumarique, oxaloacétique, et surtout méconique (plus de 5 %) [34]. L'essentiel de l'intérêt de l'opium tient à sa richesse en alcaloïdes, salifiés sous forme de sulfates, de méconates ou de lactates. Les alcaloïdes représentent au total 10 à 20 % de la masse pondérale du produit, mais leur proportion, relative et absolue, varie selon les terroirs et l'origine de la plante [36]. Par exemple, la concentration en morphine de l'opium

actuellement exporté en Inde varie entre 9,5 et 12 %, la concentration en codéine d'environ 2,5% et la concentration en thébaïne se situe entre 1 et 1,5 % [34]. L'opium contient également de nombreuses substances volatiles, dont des dérivés de la pyrazine qui sont facilement détectables par les chiens spécialisés de la douane [36].

Une vingtaine de molécules différentes ont été isolées, appartenant à plusieurs groupes chimiques :

- Les dérivés du morphinane : la morphine (2 à 10 %, voire parfois 15 à 17 %), la codéine (0,5 à 3 % voire 5 ou 6 %), thébaïne (0,2 à 0,8 %)
- Les dérivés de l'isoquinoléine : papavérine (0,5 à 1,2 %), laudanine, laudanoline, noscapine (l'ancienne narcotine, environ 6 %), narcéine
- Les dérivés divers : protopine, cryptopine.

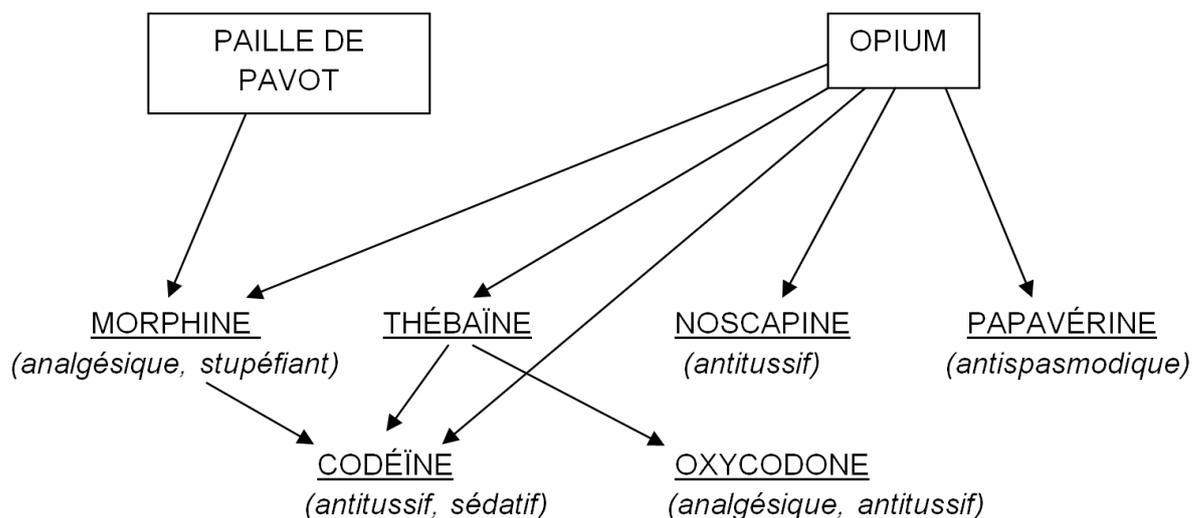


Figure 18 : Emplois du *Papaver somniferum* pour l'extraction des alcaloïdes

Source : M. Paris et M. Hurabielle, Abrégé de matière médicale Pharmacognosie, 1981

La pharmacopée française exige que l'opium médicinal ait une teneur minimale de 10% en morphine et 2% en codéine, après séchage de la drogue à 100-105°C.

2.1.1.4 Aspect pharmacologique

2.1.1.4.1 La morphine

La morphine exerce ses activités en se fixant de façon stéréospécifique, réversible, et avec de grandes affinités sur des récepteurs spécifiques principalement à divers niveaux du système nerveux central.

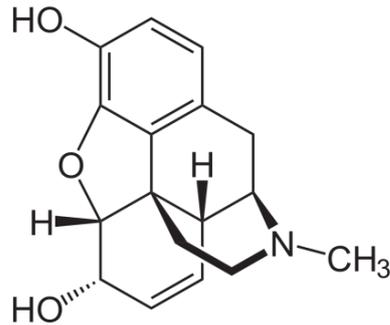


Figure 19 : Formule chimique de la morphine

Source : M. Paris et M. Hurabielle, Abrégé de matière médicale Pharmacognosie, 1981

La morphine induit une analgésie sélective qui est un effet central. Elle déprime très fortement la perception nociceptive, elle élève le seuil de perception de la douleur. L'activité psychodysléptique de l'alcaloïde participe également à l'action analgésique : elle entraîne, de la part du sujet, une certaine indifférence à l'égard de sa douleur. Les activités psychomotrices de la morphine sont fonction de l'existence préalable de douleurs. Ainsi, alors qu'une indifférence aux sensations physiques ou psychiques et parfois, un état d'euphorie lié à une diminution de la réaction psychoaffective de la douleur, sont observés chez un patient souffrant, il est fréquent que l'administration de morphine entraîne chez un sujet normal, une agitation plus ou moins intense, du délire, de l'anxiété des nausées, etc. [34].

La morphine agit au niveau des cellules comme les endorphines, en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques : les opiorécepteurs. Ces récepteurs se répartissent en quatre sous-types :

- Récepteurs μ , spécifiques des endorphines et des enképhalines, qui vont provoquer par leur activation antalgie puissante, sédation, dépression respiratoire, myosis, hypothermie, constipation, dépendance et accoutumance.

- Récepteurs σ pour les enképhalines seules, provoquant par leur activation antalgie, sédation et myosis.
- Récepteurs κ pour les endorphines seules,
- Récepteurs δ moins connus [36].

Les endorphines sont des polypeptides physiologiques, il s'agit de neuromédiateurs, ainsi appelés parce qu'ils correspondent à des « morphines endogènes », terme contracté en « endomorphines », puis en « endorphines ». Ces substances opioïdes endogènes sont impliquées dans la perception de la douleur. Ces effets antidouleur résultent essentiellement de la présence en grand nombre de certaines endorphines et de leurs récepteurs dans la moelle épinière et dans certaines zones du tronc cérébrale, régions impliquées dans les perceptions des messages douloureux, ainsi que dans le thalamus, zone de relai sensoriel [36].

Au niveau du système nerveux central, la morphine agit en reproduisant l'action des morphinopeptides endogènes au niveau des récepteurs présynaptiques des fibres myélinisées de faible diamètre véhiculant les informations d'origine nociceptive : il s'ensuit une inhibition de la libération de la substance P, neurotransmetteur de la douleur [34]. La morphine provoque donc un état d'indifférence à la douleur, lié à son activité sur les récepteurs μ , κ et δ [36].

2.1.1.4.2 La codéine

La codéine est partiellement O-déméthylée en morphine dans l'organisme par le foie : cette transformation en morphine explique ses propriétés analgésiques [34].

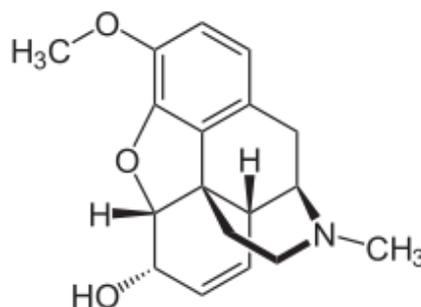


Figure 20 : Formule chimique de la codéine

Source : M. Paris et M. Hurabielle, Abrégé de matière médicale Pharmacognosie, 1981

2.1.1.5 Utilisation

2.1.1.5.1 L'opium

L'opium et ses préparations ainsi que le concentré de paille de pavot sont classées comme stupéfiants. L'opium et la paille de pavot sont utilisés pour l'extraction des alcaloïdes. L'opium reste utilisé pour l'obtention de formes galéniques et de quelques spécialités telle que la Lamaline® (antalgique de palier II) qui contient de la poudre d'opium. Mais la consommation mondiale de ces préparations d'opium est maintenant faible [34].

2.1.1.5.2 La morphine

La morphine est un stupéfiant antalgique non spécifique utilisé dans la prise en charge de la douleur persistante intense et/ou rebelle aux antalgiques de niveau faible : c'est l'opioïde de niveau 3 de l'OMS de première intention : douleurs d'origine cancéreuse, douleurs post-traumatiques, postopératoires, etc. L'usage de la morphine n'est plus aujourd'hui réservé aux cas extrêmes ou aux soins palliatifs. Au contraire son utilisation est requise dans toutes les situations où les antalgiques de niveau II sont insuffisants, à la condition que la cause de la douleur ait été identifiée. Cette règle de passage de niveau II à III des antalgiques ne dépend ni du temps qui reste à vivre, ni de la nature de la maladie. La morphine est prioritairement prescrite par voie orale :

- Gélules de sulfate de morphine : Skénan®, Actiskénan®,
- Comprimés de sulfate de morphine : Moscontin®, Sévredol®,

Si la voie orale est impossible, la voie parentérale continue avec antalgique autocontrôlée est privilégiée (pompe à morphine) [40].

2.1.1.5.3 Les dérivés de la morphine

Il s'agit de molécules apparentées à la morphine, dont le mécanisme d'action est proche : elles agissent plus ou moins sur les mêmes récepteurs. Ce sont toutes des antalgiques de palier III.

- La buprénorphine est trente fois plus puissante que la morphine, exemple : Temgésic®. Cet antagoniste-agoniste stimule exclusivement les récepteurs μ cérébraux et sa liaison est lentement réversible [34].
- La nalbuphine est deux fois plus puissante que la morphine,
- Le fentanyl est cent fois plus puissant que la morphine. On l'administre par voie transcutanée (patches) qui diffusent la substance pendant 72 heures (exemple : Durogésic®), ou bien, pour obtenir un effet rapide, par diffusion à travers la paroi interne (muqueuse) de la bouche (exemple : Actiq® ou Effentora®) ou du nez (exemple : Instanyl®)
- L'hydromorphone a une durée d'action de douze heures et est indiquée pour soulager les douleurs intenses lorsque la morphine ne suffit pas ou est mal tolérée, exemple : Sophidone® [40].
- L'oxycodone est un agoniste pur, qui est disponible en gélules : Oxynorm®, en comprimé à libération prolongée : Oxycontin®, et en comprimé orodispersible : Oxynormoro®. Cet opioïde a une action antalgique qualitativement semblable à celle de la morphine et un profil d'effets indésirables du même type [34].

2.1.1.5.4 La codéine

Sept fois moins puissante que la morphine, la codéine est utilisée en thérapeutique pour ses propriétés analgésiques et antitussives [36]. Il s'agit d'un antalgique de palier II souvent associé avec le paracétamol dans de nombreuses spécialités [40].

2.1.2 Le Cannabis, *Cannabis sativa* L.

2.1.2.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Originaire de Chine, d'Iran, d'Inde et du Caucase, le chanvre indien est cultivé dans le monde entier, aussi bien légalement pour sa fibre et ses graines, qu'illégalement comme drogue. Il s'agit d'une plante herbacée annuelle à feuilles dentées, qui appartient à la famille des Cannabinacées. Les tiges du cannabis peuvent atteindre deux mètres de haut. Elles supportent de grandes feuilles très découpées, palmées, à longs segments lancéolées-dentées disposées en éventail. La plante est dioïque, les fleurs mâles, à cinq sépales et cinq

étamines, constituent des grappes rameuses sur certains pieds ; les fleurs femelles sont serrées en cymes compactes mêlées de bractées foliacées sur d'autres pieds. Le fruit (chènevis) est un akène ovoïde. Examinée au microscope, la feuille montre, sur les deux faces, des poils tecteurs nombreux. Certains présentent un renflement à la base, due à la présence de cristaux de carbonate de calcium (cystolithes) ; ils se recouvrent les uns les autres, comme des écailles de poisson. Les poils sécréteurs, rares dans le cas des feuilles, sont plus nombreux sur les bractées de l'inflorescence femelle [26, 34, 35].

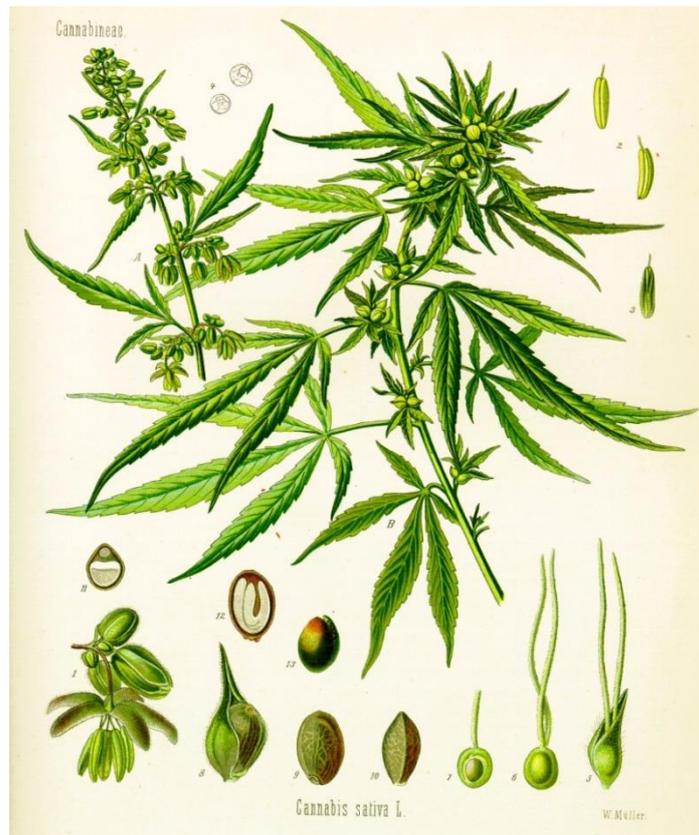


Figure 21 : Cannabis sativa L

Source : <http://pharmacie.breizh-izel.fr/actualite-sante/les-tests-de-depistage-du-cannabis-ne-tiennent-pas-la-route/>.

Les sommités fleuries, en particulier des fleurs femelles, possèdent des propriétés narcotiques liées à la présence de résine stockée dans les poils glanduleux agrémentant la surface des pièces florales. Les parties utilisées sont les sommités florales femelles ainsi que les graines [26, 35].

2.1.2.2 Historique et usage traditionnel local

Le Cannabis a une saga très ancienne : cette plante médicinale de première importance dans l'histoire de l'humanité a été utilisée par les médecines ayurvédiques et chinoises [36].

La première mention d'une application médicale du Cannabis se trouve dans un traité de pharmacologie de la médecine traditionnelle chinoise, le Shen Nung Ben Ts'ao, en 2737 avant J.-C., par le légendaire père de la médecine chinoise, l'empereur Shen Nung. Une transcription sauvegardée jusqu'à nos jours de cet ouvrage, est datée d'un siècle après Jésus-Christ. Le nom chinois du Cannabis est *Ma*, ce terme n'est pas sans connotation péjorative, ce qui laisse à penser que les effets secondaires psychotropes étaient connus et souvent qualifiés d'effets indésirables. Le Cannabis fut utilisé pour traiter les douleurs d'origine rhumatismale, la goutte, les « absences mentales », les maladies de la femme, le paludisme et le béribéri, maladie due à une carence en vitamine B1 (thiamine) qui était autrefois très répandue chez les peuples d'Asie qui se nourrissaient exclusivement de riz décortiqué, alors que la cuticule du riz contient précisément de la vitamine B1. Puisque le paludisme est souvent accompagné de céphalées et que le béribéri s'associe à des troubles neurologiques, il est possible que le Cannabis ait été utilisé pour lutter contre ces maladies. Quant aux maladies de la femme, il s'agirait vraisemblablement des règles douloureuses. Lors d'opérations chirurgicales, le célèbre chinois Hua T'o (environ 140-200 ans après J.-C.) se servait du Cannabis comme anesthésiant. C'est au XIV^{ème} siècle de notre ère qu'apparurent pour la première fois en Chine des indications relatives à l'emploi médical des graines de chanvre, ou chènevis. Une consommation régulière de chènevis assurait la longévité et une constitution saine. Ces graines furent utilisées lors de règles douloureuses, de constipation, d'atonie intestinale, de nausées, d'intoxications ou de diarrhée. L'application d'huile de chènevis ou d'extraits obtenus par pression des feuilles était également très répandues pour traiter les maladies de la peau, les abcès, la lèpre ou encore de soigner les plaies [41].

En Inde, le quatrième livre des Védas, l'Atharvaveda, écrit entre 1500 et 1200 avant J.-C., contient des formules magiques destinées notamment à la guérison des maladies. Le Cannabis y est décrit comme une plante magique et guérisseuse. Il existe d'ailleurs diverses préparations à base de Cannabis :

- Le Bhang est une boisson à base de feuilles, c'est aussi le nom donné aux feuilles de Cannabis séchées des plantes mâles et femelles. Le Bhang était présenté en offrande aux Dieux et en particulier à Baldev, l'aîné des frères du dieu Krishna.

- Le Ganjah est une préparation à base de fleurs et feuilles supérieures de la plante femelle.
- Le Charras est la préparation cannabique la plus puissante, caractérisée par une concentration élevée en cannabinoïdes.

Dans différents ouvrages de la médecine ayurvédique, la Ganja et le Bhang étaient décrits comme étant des moyens efficaces pour stimuler l'appétit et pour traiter la lèpre. De plus, les préparations à base de Cannabis amélioreraient la qualité du sommeil, permettraient de retrouver la bonne humeur, renforceraient l'énergie vitale et possèderaient des propriétés aphrodisiaques. Les effets positifs du Cannabis sur le système nerveux étaient connus en Inde depuis de nombreux siècles. Ainsi, le Cannabis était administré en cas d'épilepsie, de céphalées, d'hystérie, de névralgies, de douleurs de l'ischion et de contractions tétaniques. Son application était particulièrement répandue pour traiter les douleurs et les états fiévreux. Il était consommé soit par voie orale soit en application cutanée locale. Des cataplasmes étaient posés sur les zones enflammées et douloureuses. Le Charas était introduit dans les dents cariées afin de diminuer l'intensité de la douleur. Le Cannabis était administré par voie orale non seulement pour atténuer les douleurs des règles et les contractions lors de l'accouchement, mais également pour effectuer de petites interventions chirurgicales. Les maladies respiratoires (le rhume des foins, la bronchite, l'asthme et la toux) étaient aussi traitées avec des préparations à base de Cannabis. Dans la médecine ayurvédique indienne, le Cannabis fait partie des plantes médicinales les plus utilisées. C'est d'ailleurs dans la pharmacopée indienne Rajnijunta, qui datant probablement du XIII^{ème} siècle de notre ère, que fut décrite pour la première fois l'utilisation du Cannabis en tant que substance psychotrope [41].

Le Cannabis fut aussi utilisé dans l'Antiquité par les médecins égyptiens, perses, grecs et romains notamment, mais également dans tout l'espace arabo-musulman, s'étendant de la Perse jusqu'en Espagne. Un large éventail des applications médicales traditionnelles du Cannabis fut transmis dans de nombreux écrits [34, 41].

La riche bibliothèque du roi assyrien Assurbanipal (environ 669-626 ans avant J.-C.) de Ninive comportait de nombreuses tablettes d'argile dont les origines remontent à environ 2000 ans avant J.-C.. Sur celles-ci, l'*azallû* (les graines de chanvre), associé à d'autres remèdes, est employé pour traiter les femmes d'un mal inconnu ou pour soulager les contractions lors d'un accouchement difficile. En application externe, l'*azallû* était supposé être utile en cas de gonflements, de contusions et de troubles oculaires; par voie orale pour traiter les dépressions, l'impuissance, les calculs rénaux ainsi que pour combattre la sorcellerie [41].

Le Papyrus d'Ebers, datant de l'Égypte pharaonique, est aujourd'hui conservé à la bibliothèque de l'université de Leipzig. Il constitue le plus précieux témoignage sur la médecine du temps de l'ancienne Égypte, remontant à l'époque du règne d'Aménophis Ier, (environ 1514-1493 avant Jésus-Christ). Il s'agit d'un rouleau de papyrus de neuf mètres de long et de trente centimètres de large. D'après ce document, le Cannabis (smsm-t) était utilisé par voie orale, rectale et vaginale [41].

Chez les Grecs et les Romains, le Cannabis n'était pas utilisé à des fins psychotropes, bien que son effet enivrant fût connu. Aux alentours du début de notre ère, cette plante fut introduite comme médecine en Grèce. Pline l'Ancien (mort vers 79 après Jésus-Christ) rapporta que le suc de la plante de chanvre « fait sortir des oreilles les vers et tous les insectes qui ont pu y entrer », et qu'il régulait le travail des intestins. Il ajouta « que les racines cuites dans de l'eau bouillante diminuent les crampes des articulations ainsi que la goutte et d'autres douleurs similaires. Il peut être appliqué tel quel sur les brûlures en veillant toutefois à renouveler le produit avant qu'il ne sèche ». Les indications concernant les applications médicales du Cannabis se trouvent également dans les écrits de Dioscoride, un contemporain de Pline l'Ancien. Celui-ci écrivit dans son manuel de pharmacie : Chanvre engraisé « Le Cannabis, que certains nomment Kannabion, Schoinostrophon ou Astérion, est une plante aux nombreuses utilisations dans la vie courante, avec laquelle on tresse les cordes les plus résistantes. Il comporte des feuilles qui sentent mauvais comme celles du frêne, une longue tige simple et un fruit rond, qui, lorsqu'on en abuse, anéantit la procréation. Son suc vert obtenu par pression et distillé est un excellent remède contre les maladies des oreilles ». Selon Galien, le Cannabis faciliterait la digestion et, contrairement à l'avis de Dioscoride, posséderait des propriétés aphrodisiaques. Il recommanda à son tour le Cannabis en cas de douleurs aux oreilles [41].

Au XI^{ème} siècle, un musulman d'origine persane, Hasan Ibn al-Sabbah, initié aux secrets de la Cabale, fonda l'Ordre des Ismaéliens dont la puissante influence domina tout l'Orient, grâce à sa hiérarchie secrète et sa discipline de fer. Afin de maintenir son pouvoir, l'Ordre tenait sous sa coupe les « fedawis », des mercenaires voués à des missions de sacrifice. Il leur faisait absorber un philtre merveilleux, une herbe qui leur permettait de surmonter les missions les plus périlleuses qui leur étaient confiées. Ces fedawis drogués par cette herbe étaient redoutés par les Croisés, de par leur habileté et leur cruauté. Ils furent nommés les « haschischin » car l'herbe en arabe se dit « haschisch ». Le terme « assassin » tirerait son origine de ce surnom. A cette époque, le Chanvre devint l'« herbe du crime ». Saint-Louis faillit tomber sous leurs coups en s'attaquant à l'imprenable forteresse d'Alamot où s'était

retranché le grand maître de l'Ordre ; l'influence de cette secte continuera à se faire sentir jusqu'au XIII^{ème} siècle, date à laquelle les « assassins » furent exterminés à leur tour [42].

Des siècles plus tard, le médecin anglais Robert Burton (1576-1640) préconisa l'administration de chanvre dans le traitement de la mélancolie (1621). Citons également le New English Dispensatory recommandant l'application à même la peau des racines de chanvre sur les inflammations (1764). C'est toutefois le milieu du XIX^{ème} siècle qui constitua en Occident l'âge d'or du recours au Cannabis à des fins médicales [36]. Les médecins britanniques de l'armée des Indes et l'expédition d'Égypte de Bonaparte furent les principaux responsables de son arrivée en Europe. Il y sera consommé dans les cercles intellectuels, il était fréquemment ingéré sous forme d'une confiture épaisse, la *Dawamesk* [34]. Le pionnier de cette époque fut incontestablement l'Irlandais William B. O'Shaughnessey (1808-1889), alors médecin à Calcutta. Il fit preuve d'une véritable démarche scientifique, allant jusqu'à administrer à des animaux des extraits de Cannabis pour en vérifier l'innocuité. Il essaya ensuite la plante sur des atteints de la rage, de convulsions épileptiques, de douleurs rhumatismales, de migraines et maux de tête. Dans un rapport adressé à l'Académie des Sciences d'Angleterre en 1839, il affirma que le Cannabis, outre ses propriétés analgésiques puissantes, constituait le « remède antispasmodique le plus précieux qui soit ». Des médecins français comme américains se mirent à prescrire largement des extraits de chanvre. Intégrée à de nombreuses pharmacopées, la plante pouvait aisément être obtenue et ses indications gagnaient sur un terrain longtemps dévolu à l'opium, car elle induisait moins d'effets indésirables narcotiques [36]. Mais malheureusement, l'inconstance de son activité thérapeutique, la mauvaise conservation de ses préparations, la difficulté à fixer des doses optimales, l'apparition d'analgésie et d'hypnotiques synthétiques conduisirent à l'abandon progressif de son utilisation et à sa disparition dans la plupart des Pharmacopée occidentales, à la première moitié du XX^{ème} siècle [34]. Ainsi, le Cannabis fut supprimé de la Pharmacopée américaine en 1941, de la Pharmacopée française en 1953, pour ne demeurer inscrit qu'à quelques-unes d'entre elles, comme la Pharmacopée italienne.

De nombreux mouvements autostructurés de patients militent aujourd'hui pour une reconnaissance légale de l'intérêt du Cannabis en thérapeutique dans des indications variées où les traitements conventionnels restent insuffisamment actifs et/ou mal tolérés. L'Association Internationale pour le Cannabis Médical (*International Association for Cannabis in Medicine*, IACM), fondée en mars 2000 et notamment présidée, de 2003 à 2005, par un chimiste, le professeur israélien Raphaël Mechoulam connu pour avoir isolé en 1964 le tétrahydrocannabinol, fédère des médecins et des patients de nombreux pays tels que les États-Unis, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, ainsi que dans toute l'Europe [36].

2.1.2.3 Type de principe actif et extrait

On distingue trois types de chanvre, sur la base des teneurs en Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) qui est psychoactif et en cannabidiol (CBD) qui est non psychoactif mais qui est un bon marqueur d'identité :

- Type « résine » à forte teneur de Δ^9 -THC allant de 1 à 25% et dépourvu de CBD ; ce type de composition s'observe avec tous les chanvres croissant dans les zones climatiques chaudes et produisant beaucoup de résine ;
- Type « fibre » à très faible teneur en Δ^9 -THC (< 0,1%) et teneur élevée en CBD pour la majorité des variétés textiles sélectionnées et cultivées dans les zones tempérées septentrionales. Afin d'éviter tout usage à des fins psychotropes, l'Union Européenne autorise un taux de Δ^9 -THC maximum de 0,2% ;
- Type « intermédiaire », à teneur forte en Δ^9 -THC et CBD ; ce type est caractéristique du chanvre originaire du bassin méditerranéen [34, 41].

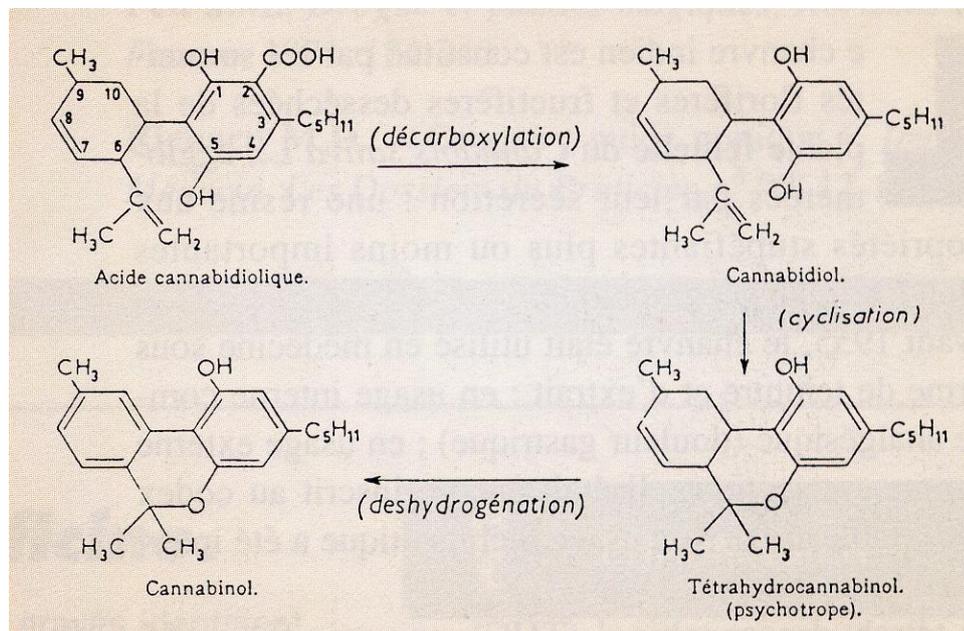


Figure 22 : Filiation des différents cannabinoïdes de la résine du Chanvre

À ce jour, environ cinq cents constituants naturels ont été découverts. Parmi les éléments composant le Cannabis, on compte : des huiles essentielles à composés terpéniques, des flavonoïdes, des sucres, des hydrocarbures, des vitamines, des acides gras, des spiro-indanes phénoliques, des dihydristibènes, des protéines (albumine), des

composés azotés (amines, ammonium, alcaloïdes dérivés de la spermidine, etc.), des pigments. Les constituants les plus intéressants sont les cannabinoïdes : théoriquement absents des graines et des tiges, ils sont présents dans les feuilles et se concentrent dans les bractées et la résine [34].

Ces cannabinoïdes sont des terpénophénols classés en plusieurs groupes en fonction de leur structure. Actuellement, les scientifiques en ont découvert environ soixante-dix. Les principaux représentants de ce groupe sont :

- Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), benzotétrahydropyranique ;
- Le cannabinoïde (CBN), dibenzopyranique (produit de dégradation du précédent) ;
- Le cannabidiol (CBD), diphénolique [34].

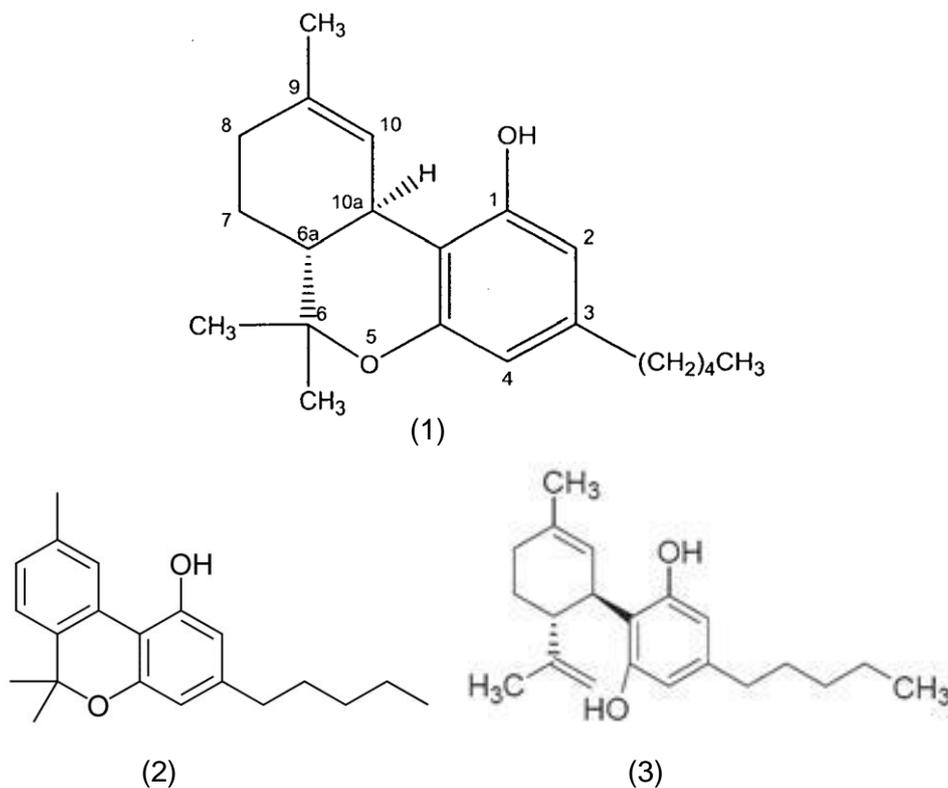


Figure 23 : Structure du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (1), du cannabinoïde (2) et du cannabidiol

Source : M. Paris et M. Hurabielle, Abrégé de matière médicale Pharmacognosie, 1981.

2.1.2.4 Aspect pharmacologique

Il existe dans notre organisme deux sous-types de récepteurs cannabinoïdes :

- Les récepteurs CB1 sont situés sur les voies de la douleur au niveau cérébral, de la moelle épinière ainsi qu'en périphérie sur les terminaisons nerveuses des neurones afférents primaires. Ces différentes localisations expliquent l'analgésie produite par les cannabinoïdes [7].
- Les récepteurs CB2 se trouvent dans certaines parties du système immunitaire, dont la rate, et sur différents organes, comme les poumons. Ils agissent en particulier sur l'inflammation [41].

Les cannabinoïdes provoquent une analgésie centrale en inhibant le déclenchement de la douleur aiguë par action sur les neurones nocicepteurs à l'intérieur des circuits de modulation et de transmission de la douleur. L'action analgésique périphérique des cannabinoïdes, quant à elle, a été démontrée dans de nombreux modèles animaux. Cette approche permettrait le développement d'analgésiques de type cannabinoïdes dépourvus d'effets psychotropes centraux. Les mécanismes d'action de l'analgésie périphérique ne sont pas complètement élucidés mais semblent être en relation avec les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes. Il est certain que les récepteurs CB1 et CB2 sont présents localement et que les mécanismes de synthèse, de libération et d'inactivation des endocannabinoïdes, sont présents dans le processus inflammatoire. Il a été montré que la migration des neutrophiles dans les foyers de douleurs inflammatoires était diminuée par les endocannabinoïdes et que les cannabinoïdes atténuent la production de NO par les macrophages stimulés par des lipopolysaccharides selon un phénomène mettant en jeu le récepteur CB2. De plus les cannabinoïdes auraient une action importante sur la production de cytokines [7].

Les cannabinoïdes se sont révélés efficaces dans pratiquement l'ensemble des modèles animaux utilisés jusqu'à présent. Plusieurs études comportementales ont démontré que les cannabinoïdes sont antinociceptifs dans les modèles de douleur aiguë comme dans le test de la plaque chauffante (modèle analgésique central) ou celui du formol, qui met en évidence la douleur nociceptive et inflammatoire. Les cannabinoïdes produisent aussi de l'analgésie dans des modèles de douleurs inflammatoires et viscérales. Ils sont également efficaces dans les modèles de douleurs neuropathiques et cancéreuses. Ces propriétés analgésiques ont été observées dans tous ces modèles animaux après l'utilisation d'agonistes pour les récepteurs cannabinoïdes et quelle que soit la voie d'administration

utilisée telles que les voies systémiques (intrapéritonéale, sous-cutanée, intraveineuse) ou locales [7].

L'intérêt du Cannabis dans le traitement de la douleur reste important pour les raisons suivantes : tout d'abord il démontre une action analgésique potentielle pour les douleurs réfractaires à d'autres analgésiques ; ensuite un cannabinoïde synthétique contrôlerait la douleur selon un mécanisme nouveau qui justifierait dès lors l'introduction d'une autre classe d'analgésique ; et enfin il constituerait la possibilité d'un analgésique additif avec les opioïdes qui pourrait amener à diminuer les doses de ces derniers et ainsi obtenir moins d'effets secondaires [7].

Le nombre d'essais cliniques et de témoignages étaient jusqu'en 2002 encore limités. Une étude faite en 2003, évalua, chez 209 patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses, la proportion de personnes qui utilisaient du Cannabis pour soulager leurs douleurs, leurs habitudes de consommation, la fréquence et la quantité de Cannabis utilisée. Les patients devaient également évaluer l'efficacité du Cannabis sur leurs douleurs et noter les effets indésirables éventuels. 35% des personnes ayant participé à ce questionnaire avaient déjà pris du Cannabis, 15% l'avaient déjà utilisé pour soulager la douleur, et 10% en consommaient couramment pour diminuer leurs douleurs. La plupart du temps, le Cannabis était utilisé sous forme de joint. En ce qui concerne les effets indésirables, 25% n'en avaient pas ressenti, 37% disaient qu'ils étaient minimes, 28% rapportaient qu'ils étaient modérés et 9% trouvaient qu'ils étaient importants. Les effets indésirables les plus rapportés étaient le fait de « planer », la sécheresse buccale et la somnolence [43].

Une étude croisée à double insu, contrôlée par placebo, réalisée en 2008, a évalué, quant à elle, l'efficacité analgésique du Cannabis fumé pour traiter la douleur neuropathique. 38 patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales et périphériques ont dû fumer, soit une dose élevée (7% de Δ^9 -THC), soit une faible dose (3,5%), soit un placebo. En plus du critère de jugement principal qui était l'intensité de la douleur, les critères d'évaluation secondaires comprenaient entre autres les effets secondaires psychotropes et les performances neuropsychologiques. Comme avec les opiacés, le Cannabis ne repose pas sur un effet relaxant ou tranquillisant, mais il réduit à la fois la composante cognitive et émotionnelle de la douleur. Les résultats variaient et dépendaient de plusieurs paramètres, tels que la dose de Δ^9 -THC dans la cigarette, la façon de fumer et la variation individuelle de la biodisponibilité de la substance. Bien que l'analgésie semblait être proportionnelle aux doses, les changements cognitifs étaient plus problématiques avec une forte dose de Δ^9 -THC. Ceci laissait envisager une fenêtre thérapeutique exploitable à des fins cliniques. Cependant, un autre problème existe : une douleur intense est souvent associée à une

détresse psychologique ce qui diminue la performance cognitive. Cette étude indique que ces baisses modestes de performance cognitive se produisent avec le Cannabis, en particulier à des doses élevées. Ce constat exige la prudence dans la prescription de marijuana médicale dans la douleur neuropathique. En outre, la vigilance s'impose chez les patients jeunes parce que la consommation de Cannabis à l'adolescence augmente le risque de schizophrénie à l'âge adulte et les psychoses apparaissent, surtout chez les personnes génétiquement prédisposées. Comme les doses de 7% et 3,5% de Cannabis ont eu le même effet analgésique, il serait certainement approprié de tester une concentration inférieure afin de vérifier si l'effet analgésique est maintenu tandis que le déclin cognitif est réduit ou même évité. En outre, la polymédication étant courante dans la gestion de la douleur chronique, l'ajout de la dose efficace la plus faible du Cannabis à un autre médicament analgésique pourrait conduire à un traitement efficace de la douleur neuropathique qui résiste aux traitements analgésiques [44].

En plus des problèmes évoqués précédemment, les sous-produits de pyrolyse toxiques dégagés par la combustion restent un moyen de dissuasion pour l'utilisation du Cannabis fumé dans le traitement de la douleur. Toutefois, une méthode a été conçue pour fournir un système de distribution plus sûr et plus efficace. La vaporisation de Cannabis est une technique qui permet d'éviter la production de toxines respiratoires irritantes. Ce système permet d'atteindre la température idéale de façon à libérer les cannabinoïdes actifs sous forme de vapeurs. Une température supérieure libérerait les toxines. Dans cette optique, un grand nombre d'études récentes ont été menées avec du Cannabis vaporisé (et non fumé), notamment cette étude datant de Février 2013. Il s'agit d'un essai en double aveugle, randomisé, *versus* placebo. Il avait pour but d'évaluer l'efficacité analgésique du Cannabis utilisé par inhalation buccale, chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques persistantes malgré la prise d'un traitement traditionnel antalgique. Il a été démontré de manière significative que le Cannabis à faible dose (teneur en Δ^9 -THC de 1,29%) a la même efficacité analgésique qu'à dose moyenne (teneur en Δ^9 -THC de 3,53%). Les effets psychoactifs étaient minimes et bien tolérés, et les effets neuropsychologiques avaient une durée limitée et étaient facilement réversibles au bout de une à deux heures [45].

L'inhalation par voie buccale, même à faible dose, peut présenter une option efficace pour les patients souffrant de douleurs chroniques résistantes aux traitements traditionnels antalgiques. L'utilisation du Cannabis serait donc envisageable en tant que co-analgésique, d'après les résultats des différentes études réalisées.

2.1.2.5 Utilisation et législation

Le 5 Juin 2013 est paru un décret concernant les spécialités contenant du Cannabis et ses dérivés (cf. annexe 1), notamment sur le Sativex® qui n'aura une AMM que dans le cadre du soulagement des poussées de sclérose en plaques. La procédure de légalisation risque d'être longue. La demande doit être examinée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui devra choisir de la valider ou non. Puis, l'ANSM devra définir ses conditions de prescriptions et de délivrance, qui seront déterminées par la commission des stupéfiants et psychotropes. En résumé, l'AMM devrait être effective au premier trimestre 2014 et le Sativex® devrait être commercialisé début 2015, après les 9 à 12 mois de négociations avec la commission de transparence pour déterminer son taux de remboursement (entre 0 et 65%) [46].

Si des médicaments à base de Cannabis n'ont jamais reçu d'autorisation de mises sur le marché en France, ils ont déjà été utilisés dans des cas exceptionnels, avec l'accord de l'ANSM. Depuis 2001, 74 Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives pour le Dronabinol ont été délivrées. Le nombre de ces ATU a doublé de 2001 à 2002. Mais, depuis 2003, il diminue chaque année. Les ATU pour le Dronabinol ont été délivrées pour les conditions suivantes : douleurs résistantes aux traitements standards, affections inflammatoires du système nerveux, maladie d'Unverricht-lundborg, perte d'appétit et nausées, syndrome de Tourette, dystonie résistante aux traitements standards et douleurs paroxystiques [41].

Tandis que la France hésite encore entre la condamnation pour détention de Cannabis thérapeutique et son évaluation en vue d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), d'autres pays européens disposent déjà de réglementations encadrant la prescription, la dispensation et l'utilisation médicale de ce produit encore considéré comme une drogue de rue [47]. La carte et le tableau suivants montrent le statut actuel du Cannabis en Europe.

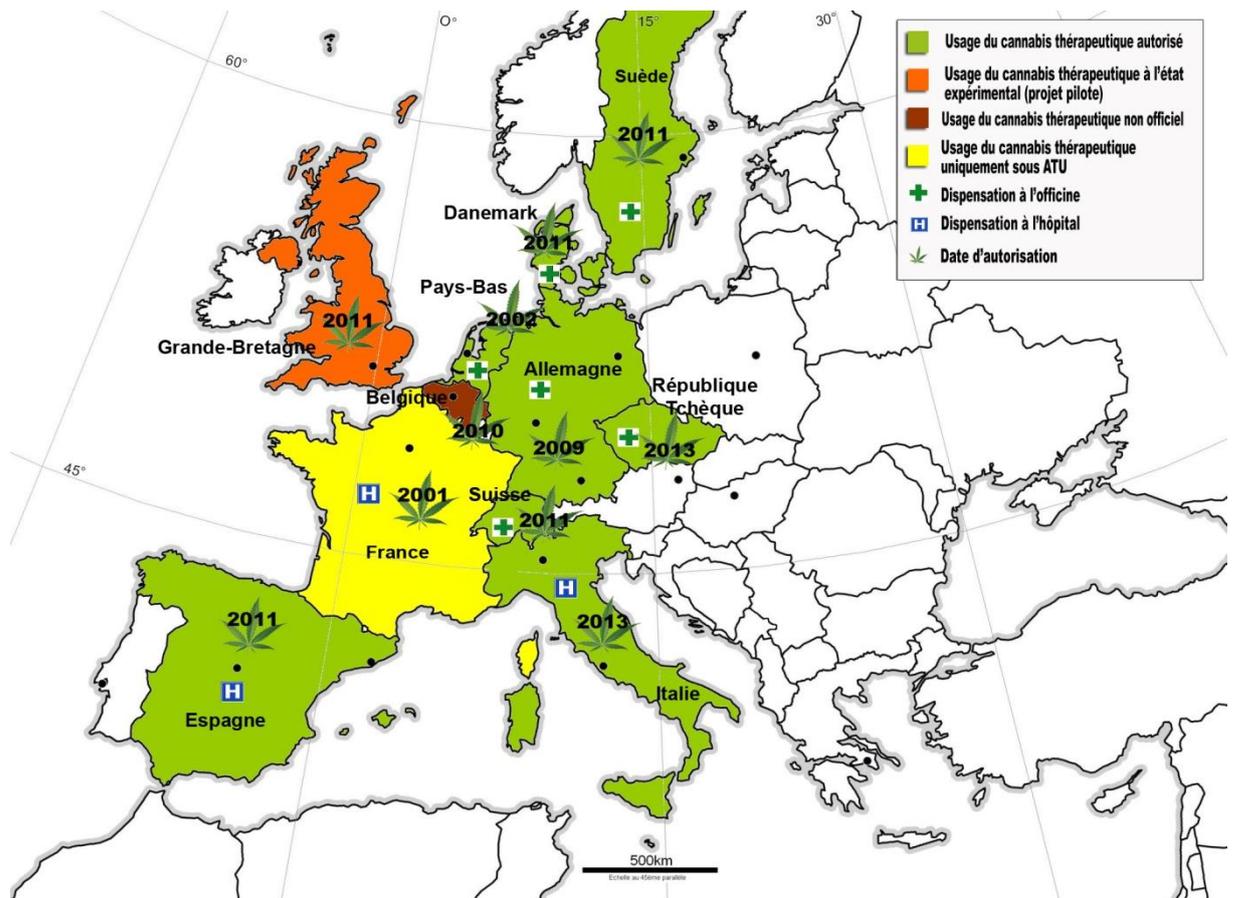


Figure 24 : Statut du Cannabis médical en Europe

Source : M. Luginland, *Le Moniteur des pharmacie*, 2013

Tableau 2 : Situation du Cannabis dans 11 pays en Europe

Pays	Dispensation	Produits	Galénique	Prise en charge	Autorisation	Commentaires
Allemagne	Officine. Pas d'ordonnance. Autorisation du bureau des stupéfiants	Sativex Dronabinol Bediol, Bedica, Bedrobinol	Spray buccal Solution buvable Granules pour inhalation ou tisane	Partielle mais exclusivement pour la sclérose en plaques	2009	Importation des Pays-Bas
Belgique	Projet pilote	Sativex	Spray buccal		2010	Autorisation non officielle
Danemark Suède	Pharmacie	Sativex	Spray buccal		2011	
Espagne	Pharmacie hospitalière	Sativex	Spray buccal	Exclusivement pour la sclérose en plaques	2011	Autorisé depuis 2008 en Catalogne
France	Milieu hospitalier	Dronabinol (Marinol)	Voie orale	100% pendant la durée de l'ATU	ATU uniquement	74 ATU depuis 2001
Grande-Bretagne	Projet pilote	Sativex	Spray buccal	Exclusivement pour la sclérose en plaques	2011	
Italie	Pharmacie hospitalière	Bediol, Bedica, Bedrobinol	Granules pour inhalation ou tisane	Oui	2013	Autorisation donnée en 2012 pour Vénétie, Ligurie et Toscane.
Pays-Bas	Officine	Bediol, Bedica, Bedrobinol	Granules pour inhalation ou tisane	Partielle selon les caisses d'assurance maladie	2002	Culture autorisée pour un seul producteur sous contrôle du bureau cannabis du ministère de la Santé.
Suisse	Officine	Dronabinol	Solution buvable	Partielle selon les caisses d'assurance maladie	2011	Sativex autorisé au second semestre 2013. Culture locale.
République Tchèque		Bediol, Bedica, Bedrobinol	Granules pour inhalation ou tisane			

Une véritable révolution dans les connaissances pharmacologiques du Cannabis a eu lieu récemment avec la découverte du Δ^9 -THC et de ses congénères, de cannabinoïdes endogènes, de récepteurs cannabinoïdes au niveau central et périphérique. De plus, de nombreuses études animales ont confirmé les effets analgésiques des cannabinoïdes. Aujourd'hui encore, des études cliniques sont en pleine effervescence ainsi que des recherches fondamentales dans ce domaine. Le Cannabis est utilisé par certains patients pour soulager leur douleur malgré son statut illégal dans la plupart des pays du monde, mais cette situation est en phase de changement en Europe et en Amérique du Nord. L'utilisation du Cannabis dans le traitement de la douleur a obtenu ou est en train d'obtenir un statut légal pour certaines de ses spécialités. Cette progressive légalisation du Cannabis reste en grande partie l'œuvre d'associations de malades et de praticiens qui luttent tous les jours pour la reconnaissance de ce traitement. L'ensemble de ces évolutions va certainement contribuer à une meilleure exploitation de cette voie thérapeutique potentielle que constitue l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur.

2.1.3 Thunder God Vine, *Tripterygium wilfordii* Hook. F.

2.1.3.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Tripterygium wilfordii Hook. F. ou *Thunder God Vine* (littéralement « vigne du Dieu Tonnerre ») est un arbuste grimpant qui peut mesurer jusqu'à 5 m de haut. Cette plante originaire de Chine appartient à la famille des Célastracées. Ses feuilles sont caduques, grandes et ovales. Sa floraison se fait en juin-juillet, avec des fleurs blanchâtres groupées en panicules pouvant atteindre 25 cm de long. Ses fruits sont fortement teintés de rouge. Seules ses racines sont utilisées à des fins thérapeutiques [48].



Figure 25 : *Tripterygium wilfordii* Hook. F.

Source : http://fr.made-in-china.com/co_gintoten/product_Tripterygium-Wilfordii-Extract_hhgyhonuy.html.

2.1.3.2 Historique et usage traditionnel local

Tripterygium wilfordii Hook. F est originaire du sud de la Chine, où il est nommé *Lei gong teng*. Cette plante est utilisée traditionnellement dans la médecine chinoise pour traiter divers maux, tels que des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux, la spondylarthrite ankylosante, des maladies inflammatoires comme l'arthrose, le psoriasis, des lésions inflammatoires ou encore dans le traitement des néphropathies [49].

L'analyse biochimique de cette plante a montré qu'elle contenait une vaste gamme de produits naturels avec des activités biologiques solides, ce qui pourrait expliquer ses multiples usages dans la médecine traditionnelle et allopathique en Chine [50].

2.1.3.3 Type de principe actif et extrait

Cette celastracée doit l'essentiel de ses propriétés à un diterpène lactonique triépoxydé, le triptolide, et à un composé voisin le triptiolide [34]. Le celastrol est un composé triterpénique à prendre en compte, car il a des propriétés anti-inflammatoires [50].

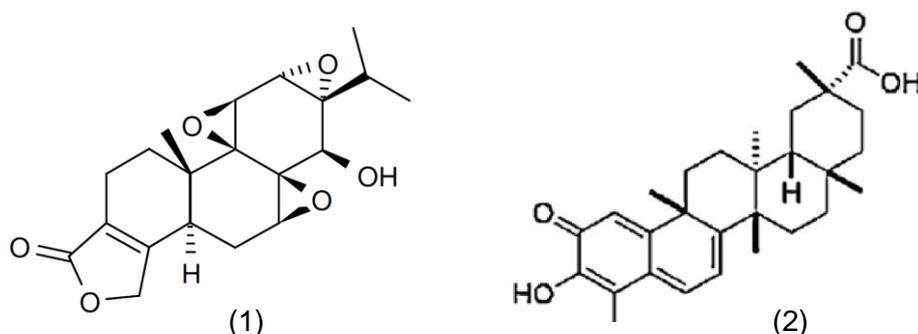


Figure 26 : Structures de triptolide (1) et du celastrol (2)

Source : A. M. Brinker, J. Ma, P. E. Lipsky et I. Raskin, «Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae),» *Phytochemistry*, 2007.

2.1.3.4 Aspect pharmacologique

Le triptolide et les extraits de *Tripterygium wilfordii* Hook. F. sont des inhibiteurs de la production d'interleukines pro-inflammatoires, du TNF α , de la cyclo-oxygénase, de l'interféron γ et de l'oxyde d'azote synthase inductible [34, 51]. De nombreuses études précliniques ont prouvé l'activité anti-inflammatoire de cette plante aussi bien in vitro [52], qu'in vivo [53].

Deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, *versus* placebo, marquent les données scientifiques de cette plante car ils mettent en exergue ses propriétés anti-inflammatoires pour l'arthrose mais également, les effets indésirables qui sont, pour certains,

graves, et surtout sous évalués dans beaucoup d'autres études qui ont été faite sur le *Thunder God Vine*. Tout d'abord une étude a été réalisée chez 70 patients atteints d'arthrose depuis plus de 6 mois. Un premier groupe prit pendant 12 semaines 60 mg par jour d'un extrait de *Tripterygium wilfordii* Hook. F puis 4 semaines de placebo. Le second groupe prit dans un premier temps 12 semaines de placebo et dans un second temps 4 semaines d'extrait de la plante au même dosage que le premier groupe. Il fut observé une différence significative entre les deux groupes. En effet, le premier groupe voyait une nette amélioration au niveau des symptômes liés à l'arthrose par rapport au second. Il faut noter que tous les patients avaient en plus une prise quotidienne d'anti-inflammatoire non stéroïdiens soit 600 mg d'ibuprofène par voie orale, soit 100 mg d'indométacine en suppositoire. L'extrait de *Tripterygium wilfordii* Hook. F. fut testé en tant que traitement adjuvant aux AINS. Le deuxième essai clinique concerne 35 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde depuis au moins un an et qui peuvent rester debout. Les patients présentaient tous des symptômes de cette maladie malgré le fait qu'ils aient eu un traitement antirhumatismal. Ils ont reçu, soit une forte dose d'extrait de racines de *Thunder God Vine* à 360 mg par jour (groupe 1), soit une dose faible à 180 mg par jour (groupe 2), soit le placebo, pendant 20 semaines. Chaque capsule de 60 mg contenait 30 µg de triptolide. Des doses stables d'AINS et de prednisone ont été administrés tout au long de l'essai. La quasi-totalité du groupe 1 et pratiquement la moitié du groupe 2 virent une nette amélioration des symptômes selon les critères ACR. Ces critères permettent d'évaluer le retentissement de la maladie dans la vie quotidienne du malade, c'est-à-dire la fonction, le degré d'handicap et la qualité de vie du patient. Les patients ayant pris le placebo ne constatèrent aucune différence. Les effets indésirables rapportés pour ces deux études furent vomissement, diarrhées, maux de tête, nausées, chute de cheveux, douleurs abdominales, aménorrhée, saignements vaginaux post-ménopause. Si les femmes avaient moins de 40 ans et si le traitement n'était pas trop long, l'aménorrhée était réversible. Malheureusement, pour certaines femmes, elle fut définitive [53]. Cette plante présente donc un risque non négligeable sur la fertilité. Dans une autre étude il a été rapporté que le *Thunder God Vine* diminuerait la densité osseuse, il est donc à proscrire chez les femmes ayant des prédispositions ou souffrant d'ostéoporose [49].

Une étude comparative entre *Tripterygium wilfordii* Hook. F et le sulfasalazine fut entrepris dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sur 24 semaines. Les patients prenaient toujours des doses stables de prednisone et d'AINS mais ils ont dû arrêter leur traitement antirhumatismal 28 jours avant le début de l'étude. Cet essai rassembla plus de 120 patients. Ils prirent soit 60 mg d'extrait de *Tripterygium wilfordii* Hook. F. trois fois par jour, soit 1g de sulfasalazine deux fois par jour. A la fin de l'essai les personnes ayant pris le

Thunder God Vine sentirent une nette amélioration des critères ACR par rapport aux patients qui avaient pris le sulfasalazine [54].

2.1.3.5 Utilisation

Tripterygium wilfordii Hook. F est une plante très peu connue en France et en Europe, mais elle demeure plus populaire aux États-Unis et en Asie. Elle est toujours utilisée dans la médecine traditionnelle et moderne chinoise comme antirhumatismale, anti-inflammatoire, antiviral et même comme anticancéreux [55].

Cette plante a un avenir prometteur dans le domaine de la rhumatologie en tant que traitement adjuvant mais il faudra prendre en compte ses effets indésirables non négligeables surtout pour les femmes en âge de procréer.

2.1.4 Le Giroflier, *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perr

2.1.4.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Le giroflier ou *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perr. appartient à la famille des Myrtacées. C'est un arbuste, ou arbre pouvant atteindre 20 mètres de haut, originaire des îles Moluques en Indonésie, ce ligneux peut vivre jusqu'à 150 ans [35]. Ses feuilles sont opposées, coriaces et persistantes, leur limbe est lancéolé, saupoudré de rose et d'or. Ces dernières deviennent luisantes lorsqu'elles ont fini de se développer. La floraison est abondante, les fleurs blanches, très parfumées, sont disposées à l'extrémité des rameaux en petites cymes compactes : elles comportent 4 sépales épais rougissant à maturité, 4 pétales blanc-rosé caducs, lors de l'épanouissement, et de nombreuses étamines. Le fruit de cette essence ligneuse, nommé « anthofles » ou « mères de Girofle », est une baie oblongue verte, à chaire pourpre violacé longue d'environ 2 cm. De façon générale ce fruit ne contient qu'une seule graine [42].



Figure 27 : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. Et Perr

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Giroflier>

La partie utilisée est le bouton floral qui comporte une partie quadrangulaire longue de 10 à 12 mm pour un diamètre de 2 à 3 mm, appelé hypanthe, qui correspond à l'ovaire infère, et une tête globuleuse, d'un diamètre de 4 à 6 mm, limitée par 4 sépales divergents et 4 pétales imbriqués [34]. Les boutons floraux, les « clous », sont cueillis manuellement avant leur ouverture. Ils sont ensuite dégriffés (séparation du bouton du pédoncule qui est conservé pour extraire l'huile essentielle), puis ils sont séchés au soleil ce qui leur donne leur couleur brun-cannelle. Ils sont alors utilisés en infusions ou en poudres. Les feuilles et tiges peuvent également servir à l'extraction de l'huile essentielle [26]. Le clou de girofle contient au minimum 150ml/kg d'huile pour être conforme à la pharmacopée européenne (6^{ème} édition), il en dégage une odeur aromatique forte, de saveur brûlante [34].

2.1.4.2 Historique et usage traditionnel local

Le giroflier est une plante utilisée par les chinois depuis plus de deux siècles avant notre ère. La légende raconte que lorsque les officiers devaient se présenter à leur souverain, ils mâchaient des boutons séchés, appelés « *hi-sho-hiang* », afin que leur haleine eût une odeur agréable. Les chinois s'approvisionnaient dans un empire voisin autour du bassin du Gange, dans l'état de Mogada, où cette plante était connue par son nom sanskrit « *luvunga* » [42].

Aux îles Moluques, les croyances locales font état d'une tradition qui consisterait à planter un giroflier à chaque naissance, la bonne croissance de l'arbre étant signe de bon augure pour l'enfant. Les autochtones portaient également un collier de ses clous pour éloigner le mauvais sort [56]. Il était traditionnellement utilisé pour traiter les affections des voies respiratoires et digestives. Il était également employé pour ses propriétés carminatives afin d'améliorer le péristaltisme. Il était réputé comme vermifuge naturel, son infusion montrait des propriétés antiseptiques et antibiotiques. Enfin, les clous de Girofle traitaient les maux de dents et étaient utilisés comme ingrédient dans une pâte de dentifrice et dans un bain de bouche populaire en Inde [57].

Des siècles plus tard, la flotte arabe naviguant le long des côtes de la mer d'Oman, du golfe du Bengale et de la mer de Chine découvrit la précieuse épice, qui inonda les marchés libano-syriens [42].

Le Girofle commença son apparition sur les marchés européens vers le IV^{ème} siècle de notre ère, grâce à l'empereur Constantin qui, en 334 [56], offrit au pape Sylvestre de nombreux vases d'or et d'argent, de l'encens, et des épices dont le clou de Girofle. Mais à cette époque, cette plante reste relativement rare et précieuse [42].

La cuisine médiévale adopta le clou de Girofle. Il était utilisé pour conserver les aliments. De même la pharmacopée préconisait cette épice contre la peste, l'impuissance ou le catarrhe [42].

L'origine du girofle fut déterminée au XV^{ème} siècle par Nicolo de Conti, voyageur vénitien. Il entendit dire lors de son grand périple en Asie (1444), que le girofle était produit aux îles Banda, au centre des Moluques, et transitait par Java [56].

En 1511, les Portugais découvraient les Moluques, îles à girofle et muscade. Ils en confisquèrent la production et la limitèrent dès 1512, lors de l'établissement de leur premier

comptoir. Afin de garder le monopole de cette épice, ils s'efforcèrent de la supprimer de la plupart de ses îles natales, afin de concentrer la production uniquement sur un petit groupe d'îles, dont Amboine. Antonio Pigafetta, qui participa à l'expédition de Magellan (1520 - 1522) et en établit le compte rendu journalier, décrivit le premier le giroflier avec précision [56]. En 1605 les Hollandais s'emparèrent des Moluques et appliquèrent la même politique que les Portugais : restriction de la culture et contrôle strict de la production pour maintenir artificiellement des prix élevés. Pierre Poivre (1719 - 1786), aventurier et botaniste français, intendant de l'île de France, aujourd'hui l'île Maurice, et de l'île Bourbon (l'île de la Réunion) révolutionna cette politique commerciale. En effet, il réussit à tromper la vigilance des Hollandais et s'empara de quelques pieds de girofliers. C'est ainsi que cette plante fut introduite sur l'île Maurice en 1770 et l'île de la Réunion en 1772 : sur cinq jeunes pousses plantés sur l'île de la Réunion, quatre périrent, et le survivant est l'ancêtre de presque tous les Girofliers actuels de la Réunion. Le Giroflier fut envoyé vers d'autres régions chaudes, notamment à Cayenne en 1773, puis en Martinique et Saint-Domingue, mais également à Zanzibar, qui deviendra un des plus importants centres de production à la fin du XVII^{ème} siècle [42].

Pour l'anecdote, en 1642, Anders Rydaholm, herboriste suédois, précise que « si un homme perd sa puissance virile, il doit cesser de boire de l'alcool pour le remplacer par du lait épicé au moyen de 5 g de clous de girofle : cela le fortifiera et lui fera désirer à nouveau sa femme. » [56].

2.1.4.3 Type de principe actif et extrait

La teneur en huile essentielle dans le clou de girofle est exceptionnellement élevée : 150 à 180 ml/kg, voire 200 ml/kg. Sa composition est caractérisée par la présence d'eugénol dont la teneur oscille entre 70 et 85 % voire 90 %. Le bouton floral renferme également de l'acétyl-eugénol (10 à 15%) et plusieurs dizaines de composés terpéniques, aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques, des tanins et flavonoïdes en faible quantité. Le β -caryophyllène est également présent avec une teneur pouvant atteindre 3 à 12% [34, 56].

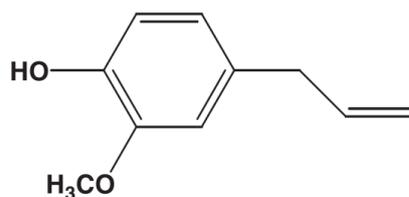


Figure 28 : Structure de l'eugéno

Source : S. S. Kim, O.-J. Oh, H.-Y. Min, E.-U. Park, Y. Kim, H. J. Park, Y. N. Han et S. K. Lee, «Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264.7 cells,» *Life Sciences*, 2003.

2.1.4.4 Aspect pharmacologique

Les propriétés antalgiques et anti-inflammatoires de *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perr. ont été prouvées dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux. Tout d'abord, nous allons nous intéresser à une étude portant sur l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques sur des rats. Deux types de test ont été faits sur ces animaux. Le test à l'acide acétique injecté par voie intra-péritonéale qui évalue les contractions de la paroi abdominale, et le test à la formaline qui induit un œdème de la patte. Il y avait 5 groupes : un groupe avec une solution saline, un avec 50mg/kg d'extrait de giroflier, un avec 100mg/kg, puis un avec 200mg/kg et enfin un groupe témoin avec un anti-inflammatoire non stéroïdiens : du diclofénac pour l'œdème et du piroxicam pour l'injection intrapéritonéale. Les meilleurs résultats obtenus sur la réduction de l'œdème sont ceux avec la plus forte dose d'extrait de clous de Girofle, alors que sur la diminution des contractions, c'est la plus faible dose qui donne les meilleurs résultats. Ces conclusions montrent bien que cette plante a des propriétés anti-inflammatoires, puisque le test à l'acide acétique suggère que le mode d'action des constituants serait une inhibition de la cyclo-oxygénase 2 et/ou de la lipoxygénase. Le test à la formaline met en évidence une activité anti-nociceptive et anti-inflammatoire [58]. D'autres études ont été menées sur le même principe que celle vue précédemment. L'eugéno

inhibe également la production de prostaglandine et intervient donc dans les propriétés anti-inflammatoires de cette plante [61].

Peu d'études chez l'Homme ont été faites, cependant sa propriété d'anesthésique local a suscité l'intérêt des dentistes comme nous le montre cette étude qui compare l'efficacité du benzocaïne et du clou de Girofle. Les résultats montrent que l'efficacité est la même au niveau de l'anesthésie. Bien que le clou de girofle, à cause de l'eugénol, provoque chez certains patients des petits ulcères au niveau de la bouche, les chercheurs encouragent les dentistes à utiliser les clous de girofle en tant qu'anesthésiant local, car il a également des propriétés antiseptiques [62].

Par voie générale et à forte dose (0,5 ml/kg), l'huile essentielle de girofle est toxique, notamment pour les jeunes enfants chez lesquels elle provoque une dépression du système nerveux central, nécrose hépato-cellulaire, convulsions, et/ou troubles majeurs de la coagulation. L'eugénol lui est caustique à l'égard de la peau et des muqueuses [34].

2.1.4.5 Utilisation

En France, l'Agence du Médicament admet l'utilisation traditionnelle du clou de Girofle par voie orale dans le traitement symptomatique des troubles digestifs tels que les ballonnements épigastriques, la lenteur à la digestion, les éructations et les flatulences. En usage locale traditionnel, quatre indications sont autorisées :

- Dans le traitement des petites plaies et élimination des souillures,
- En tant qu'antalgique pour les céphalées et douleurs dentaires,
- Comme antalgiques dans les affections buccales,
- En bain de bouche pour l'hygiène buccale.

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E précise que le bouton floral du girofler est utilisé en cas d'inflammation des muqueuses de la bouche ou du pharynx et comme anesthésique local en odontologie. En bains de bouche, la concentration en huile essentielle va de 1 à 5%, son utilisation peut être pure [34].

L'eugénol entre également dans la formulation de solutions pour bains de bouche tels que l'Alodont®, et de pommades [63]. L'huile essentielle de clous de girofle est utilisée dans la formulation de pommades antalgiques tels que le Baume du Tigre [64], le Baume Aroma®

[65] ou dans des mélanges d'huiles essentielles pour le traitement des affections respiratoires (Aromasol®, Gouttes aux essences®, ... [40]).

Actuellement, les propriétés antidouleur du *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perr. chez l'Homme suscitent peu d'intérêt dans le domaine scientifique. Les recherches concernant cette plante visent plus à exploiter ses activités antivirales et antibactériennes.

2.1.5 Le Kudzu, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

2.1.5.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Le Kudzu ou *Pueraria montana* (Lour.) Merr ou *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi appartient à la famille des Fabacées. Il existe 18 espèces de Kudzu, qui sont toutes originaires d'Asie. Le terme « Kudzu » est le nom mal orthographié du japonais « *Kuzu* » qui veut dire plante grimpante. Les parties utilisées sont les racines riches en amidon et principes actifs [26, 66].

Cette plante est une liane originaire de l'Asie du Sud-est et plus particulièrement de Chine. Le Kudzu peut grandir jusqu'à 20 mètres par saison, il est appelé le « cancer végétal » ou « la vigne du miles à la minute ». À cause de sa croissance extrêmement rapide et à ses longues tiges (jusqu'à 26 cm par jour), cette espèce peut rapidement recouvrir d'importantes surfaces, étouffer des arbres entiers et déplacer la flore indigène ou causer des dommages à des infrastructures [67, 68].



Figure 29 : *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

Source : <http://www.encyclopediaofalabama.org/face/Article.jsp?id=h-2483>

Cette liane vivace à feuillage caduc, en partie lignifiée avec de longues tiges pubescentes forme des strates denses et grimpe sur des arbres ou autres obstacles. Les feuilles opposées, trifoliolées, partiellement pubescentes, à bord entier, atteignent environ 40 cm. Les folioles, généralement bi- à trilobées, entières, mesurent jusqu'à 20 cm de long pour 12 cm de large, la foliole centrale est longuement pétiolée, les latérales brièvement. Les racines se développent à partir des entrenœuds des rameaux qui touchent le sol et sont munis de nodosités. Les fleurs, de 2 à 2,5cm de longueur, odorantes, violettes à purpurines, sont rassemblées par 20 à 50 en grappes de 10 à 25 cm. La pollinisation est assurée par les abeilles ou d'autres insectes. Les gousses, de couleur brun foncé, pubescentes, plates, mesurent de 4 à 10 cm de long et produisent de 3 à 10 graines similaires à des petits haricots (1,5-3mm). Sous nos latitudes, le Kudzu se reproduit essentiellement végétativement, les individus étant des clones de la plante mère [68].

2.1.5.2 Historique et usage traditionnel local

La racine et les fleurs de Kudzu sont utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2 500 ans pour traiter différentes pathologies incluant la migraine, l'hypertension, des douleurs et l'ankylose du cou et des épaules, ainsi que les acouphènes et les vertiges, mais aussi pour les lendemains d'ivresse et pour la diminution de la consommation d'alcool. Au cours d'un voyage en Chine, le chimiste David Lee remarqua que de nombreuses personnes buaient une tisane contenant du Kudzu. En chinois, son nom approximativement traduit signifie « dissipateur d'ivresse ». Cette tisane est souvent utilisée dans le nord de la Chine pour se dégriser après avoir bu de l'alcool. En plus de son intérêt dans la lutte contre les addictions, la consommation de Kudzu ferait baisser le taux de mauvais cholestérol et en Chine, cette plante est vivement conseillée dans les campagnes de prévention contre le diabète [67] .

Au Japon, le Kudzu est connu depuis au moins treize siècles et est utilisé dans l'alimentation. Les jeunes feuilles de Kudzu sont incorporées dans les salades ou sont cuites. Les fleurs sont frites en beignets et les racines sont cuisinées comme d'autres tubercules. Riches en amidon, ces racines sont aussi séchées et réduites en poudre puis utilisées comme l'agar-agar, dans diverses préparations pour les épaissir. [67]

L'histoire du Kudzu aux États-Unis a commencé en 1876 au Pavillon japonais de l'Exposition universelle de Philadelphie. Le pavillon a été couvert en partie par une liane vigoureuse portant d'odorantes fleurs violettes pourpres. Les visiteurs ont été attirés par son

feuillage impressionnant et ses fleurs attrayantes. À la fin du XIX^{ème} siècle, le Kudzu est devenu populaire comme une vigne ornementale dans les jardins du Sud. Au début du XX^{ème} siècle, les botanistes ayant noté le potentiel invasif de l'espèce, le Kudzu fut utilisé comme culture de couverture pour reconquérir les sols du Sud, où une grande partie des terres a été historiquement dévastée par la sur-culture du coton et du tabac. La conservation des sols est devenue une préoccupation, et dans les années 1930 le Service de la Conservation du Sol Américain a été un ardent défenseur de Kudzu. Leurs recherches ont déterminé que l'espèce pouvait contrôler l'érosion, améliorer la qualité des sols en raison de ses capacités fixatrices d'azote, et même être récolté comme aliment pour le bétail. Le gouvernement a payé les agriculteurs 8,00 \$ l'acre pour planter du Kudzu et la Civilian Conservation Corps a planté 73 millions de plants de Kudzu le long des routes et sur d'autres sites désertiques. Le Club de Kudzu d'Amérique fondé en 1943 en Géorgie fut formé pour honorer cette plante considérée comme la vigne Miracle. Ils étaient, à cette époque, plus de vingt mille membres. En 1946, 3 millions d'hectares de terres agricoles ont été plantés avec du Kudzu [66, 69].

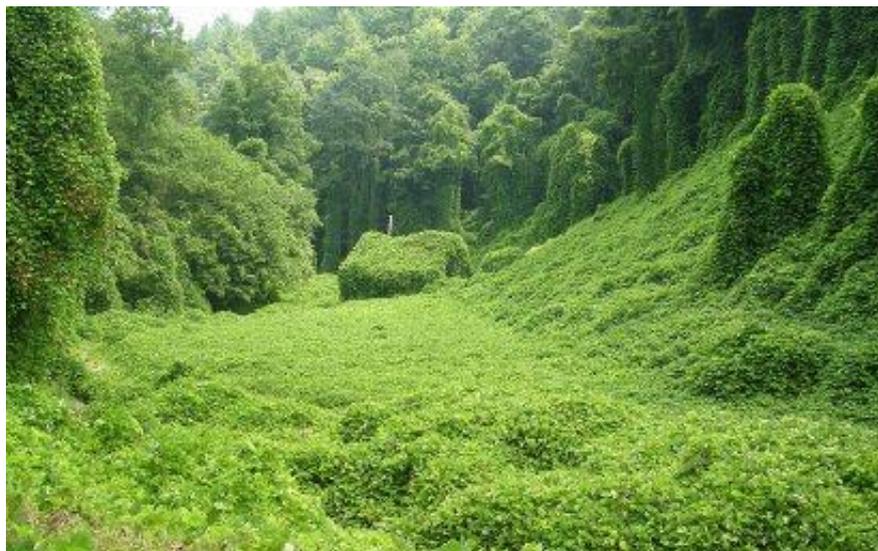


Figure 30 : Envahissement par le Kudzu dans les montagnes de Caroline du Nord-Ouest aux Etats-Unis

Source : <http://www.themastershift.com/kudzu-of-emotions/>

Comme ce dernier a commencé à proliférer, le gouvernement fédéral s'est rendu compte qu'il avait peut-être créé un problème. Dans les années 1950, il a été retiré de la liste des cultures de couverture recommandées par le gouvernement. Dans les années 1960, la recherche a commencé à se concentrer sur la façon d'éradiquer l'espèce. En 1970,

le Kudzu a été officiellement déclarée «mauvaise herbe», mais il continua de se propager. Cette plante fut nommée « The Vine That Ate the South », littéralement « la vigne qui a mangé le Sud ». L'énorme effort pour planter du Kudzu dans le Sud a maintenant fait place à un énorme effort pour l'éradiquer. Avec plus de sept millions d'hectares estimés être infestés par la vigne et compte tenu de son taux de croissance rapide, il s'agit d'une tâche ardue. A l'heure actuelle, beaucoup d'études sont en cours dans l'espoir de fabriquer un herbicide pouvant supprimer cette plante [66, 69].

2.1.5.3 Type de principe actif et extrait

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi contient des saponines triterpéniques, des isoflavones et des phytostérols. L'isoflavone puéarine est le composant principal du Kudzu. Le daidzeine est un métabolite de la puéarine et le daidzine, un autre isoflavone de cette plante [26, 70].

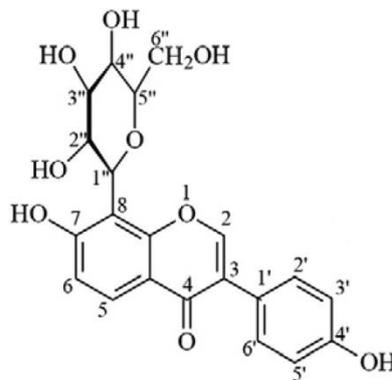


Figure 31 : Structure de la puéarine

Source : R. A. Sewell, «Response of Cluster Headache to Kudzu,» *American Headache Society*, 2008.

2.1.5.4 Aspect pharmacologique

La puéarine a un potentiel effet anti-inflammatoire et pourrait être un nouvel agent pour la prévention de l'athérosclérose ou de maladies inflammatoires. Le stress oxydatif et de nombreuses cytokines inflammatoires sont clairement impliquées dans la pathogenèse de

diverses maladies, y compris pour la polyarthrite rhumatoïde. En effet, une étude a été menée *in vitro* et *in vivo* chez des rats qui montre que la puéarine permet une inhibition de la production du TNF- α , signe d'une activité anti-inflammatoire [71].

Un essai fut effectué chez des patients brûlés : les pansements étaient changés avec des compresses imprégnées soit de sérum physiologique (groupe placebo), soit de puéarine (groupe test). Lors de la réalisation du soin, un effet pro-inflammatoire est observé. Les scientifiques ont découvert un récepteur spécifique (P₂X₇) qui est impliqué dans cette inflammation et donc dans la douleur que ressent le patient. Ce récepteur serait responsable de l'activation de certaines cytokines pro-inflammatoires les IL-1. Dans cette étude la puéarine a fortement diminué le taux de IL-1 par rapport au sérum physiologique, ce principe actif serait donc capable d'inhiber l'expression du récepteur P₂X₇. De plus, il a été observé que le taux d'IL-4, qui est une cytokine anti-inflammatoire, était plus important chez les patients pansés avec la puéarine qu'avec le sérum physiologique. Il semblerait que les phénomènes inflammatoires impliqués dans les changements de pansements de brûlés pourraient être soulagés par le traitement avec la puéarine [72].

Dans les douleurs neuropathiques chroniques, des récepteurs spécifiques (P₂X₃) de neurones sensoriels jouent un rôle dans la signalisation de la douleur induisant une chronicité de cette dernière. Le dysfonctionnement de cette voie de signalisation provoque des hyperalgies aussi bien thermiques que mécaniques. Un essai a été réalisé *in vitro* sur des cellules neuronales de rats. Les résultats indiquent que la puéarine peut soulager les douleurs neuropathiques en inhibant la capacité de transmission du message douloureux de ces récepteurs hypersensibles [73].

Le Kudzu est une plante qui pourrait jouer un rôle important dans des traitements de fond ou des traitements adjuvants dans la prise en charge de la douleur. Son principe actif principal, la puéarine, montre des résultats encourageants pour certaines douleurs sévères telles que les brûlures ou les douleurs neuropathiques comme nous venons de le voir.

2.1.5.5 Utilisation

Aujourd'hui, aux Etats-Unis les lianes de Kudzu sont utilisées pour tisser des paniers ou pour la fabrication du papier. Les feuilles sont également frites et mangées ou incorporées dans des quiches et les fleurs sont transformées en gelée et en sirop. Des chercheurs de

l'École de médecine de l'Université Harvard ont extrait la daidzine et la puérarine du Kudzu, il semblerait que ces actifs pourraient être utiles dans le traitement de l'alcoolisme [67].

L'utilisation du Kudzu pour traiter les algies vasculaires était encore inconnue jusqu'en décembre 2005, date à laquelle des témoignages de patients souffrant d'algies vasculaires ont été rapportés sur internet. Ces témoignages confirmèrent que trois prises quotidiennes de Kudzu étaient nécessaires pour améliorer les douleurs liées aux algies vasculaires. Malheureusement, la concentration en isoflavones (dont la puérarine) dans les préparations à base de Kudzu achetées en pharmacie ou sur internet ne sont pas standardisées et varient de 0,5 à 3%, il est actuellement difficile de connaître la quantité de Kudzu ingérée par les patients. Ces préparations sont de basses concentrations mais diminuent l'intensité, la fréquence, et la durée des crises d'algies vasculaires, avec un minimum d'effets indésirables, bien que le Kudzu n'ait pas d'effet sur la durée des périodes de crise. Le mécanisme d'action de cette plante sur les algies vasculaires reste inconnu, mais pourrait être un sujet à approfondir dans le domaine médical [70].

Actuellement, le Kudzu est vendu (trop) facilement sur internet pour de nombreuses d'indications, notamment la désaccoutumance à l'alcool et au tabac. Il pourrait être également pris pour son action calmante sur le système nerveux central et antistress, pour ainsi aider à retrouver un bon équilibre hormonal ... [74]

Dans notre prochaine partie, nous restons toujours en Asie, mais nous partons en Inde, pays de la médecine ayurvédique. Dans l'Ayurveda, la médecine par les plantes joue un rôle majeur dans la conception des soins. Nous allons étudier deux plantes : l'encens essentiellement connu dans son utilisation religieuse et de bien-être ainsi que le Gingembre, plus connu en Europe pour sa place dans l'art culinaire.

2.2 L'Asie : l'Inde

En Inde et dans les pays voisins continue de fleurir toute une variété de traditions herboristes. Si en Inde prédomine la médecine ayurvédique, d'autres systèmes traditionnels comme l'*Unani Tibb*, la médecine arabe et le *Siddha*, pratiqués dans les régions du Sud de l'Inde et au Sri Lanka, appartiennent à deux traditions importantes [26]. Nous développerons uniquement la médecine ayurvédique dans notre cas.

Le terme Ayurveda est composé de deux mots indiens : ayur qui signifie « vie », « longévité », et veda qui veut dire « connaissance » ou « science » : soit la science de la vie. Deux ouvrages, écrits en sanskrit, datant du premier millénaire avant Jésus-Christ sont à l'origine de la médecine ayurvédique : le Sushruta Samhita et la Charaka Samhita qui concernent respectivement la chirurgie et la médecine interne [75].

Les *Rishis*, ces maîtres éclairés auxquels la tradition attribue les *Védas*, étaient d'abord et avant tout des philosophes. Ils croyaient qu'il était possible d'atteindre un état dans lequel l'Homme peut appréhender avec sa conscience, la totalité de l'Univers. Cet état permettrait au corps de s'harmoniser avec « l'Être ultime », ce qui serait le chemin le plus sûr vers le bonheur et la santé. L'origine de tout ce qui existe est intelligence pure ou conscience [26, 76].

L'Ayurveda est un système holistique unique, fondé sur une approche globale de l'homme, à la fois physique, mentale et spirituelle. C'est le malade qui est soigné, non pas sa maladie. L'énergie est constituée de cinq éléments : l'éther, l'air, le feu, l'eau et la terre. Ces derniers forment ensemble la matière. Energie et matière ne font qu'un [26]. Ces 5 éléments se combinent pour former 3 forces fondamentales : les *doshas* qui sont :

- *Vata*, formé par l'espace et l'air, cette force régit les mouvements biologiques et le rythme du métabolisme : respiration, rythme cardiaque, système nerveux sympathique. Il siège dans le gros intestin, les os, la peau. Sur le plan émotionnel, il exprime la joie, l'anxiété, la nervosité, la peur et la douleur.
- *Pitta* formé par le feu, régit l'énergie physique, la digestion, l'absorption, l'assimilation. Il siège dans le foie, l'estomac, le pancréas, l'intestin grêle, la peau et les yeux. Sur le plan émotionnel, il exprime la colère, la jalousie, la haine et la violence.
- *Kâpha* est formé par l'eau et la terre. Il s'agit de la force structurante du corps, ce qui relie les divers éléments entre eux : le lubrifiant des articulations, la force immunitaire. Il siège dans la poitrine, la gorge, la nuque, la langue, l'hypothalamus, le nez, les tissus adipeux, les articulations, les fluides corporels. Sur le plan émotionnel, il exprime l'amour, le pardon, la générosité, le courage, l'attachement, le calme, l'envie et l'avarice.

L'équilibre et les interactions entre ces éléments déterminent la nature de chaque personne sur le plan physique, émotionnel, intellectuel et spirituel. La *tridosha*, ou l'équilibre relatif des 3 *doshas* entre eux, détermine donc la nature spécifique de chaque personne : sa *Prakriti* ou constitution. Pour la médecine ayurvédique, la maladie résulte d'un déséquilibre entre les *doshas*. L'excès ou la carence de l'un ou de l'autre causera une

perturbation métabolique. Les traités de médecine ayurvédique témoignent d'une étonnante et profonde connaissance des processus biologiques, physiologiques et métaboliques. Le médecin est souvent considéré comme une sorte de conseiller qui guide le malade sur la voie de sa guérison. Il existe même en Inde une chirurgie védique [26, 76].

Plusieurs plantes de la pharmacopée ayurvédique ont fait l'objet d'études scientifiques probantes en Inde et en Occident. Cependant, le praticien ayurvédique fait rarement appel à une seule de ces plantes à la fois. Il emploiera plutôt des mélanges complexes, appelés *râsâyana*, dont l'effet global serait synergique. En conséquence, il peut être difficile d'évaluer avec précision l'efficacité des traitements ayurvédiques selon les critères et la forme des essais cliniques occidentaux. Malgré tout, un certain nombre de recherches ont évalué les bénéfices de préparations ou de plantes pour des maux spécifiques. En Occident, l'usage de ces remèdes relève davantage de notre approche pharmacologique allopathique que de l'approche holistique ayurvédique, mais l'intérêt manifesté pour la pharmacopée ayurvédique y est en pleine croissance [76].

2.2.1 La Boswellie, *Boswellia serrata* Roxb.

2.2.1.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Boswellia serrata Roxb. ou Arbre à Encens ou encore Oliban, de la famille des Burseracées est un petit ligneux à feuilles caduques, à écorce pâle, grise et parcheminée, pouvant aller de 6 à 9 mètres de haut, des régions montagneuses du Nord-Ouest de l'Inde, où il est nommé *Salai* ou *Salai guggal*. Ses feuilles, composées, imparipennées, comportent 9 à 14 paires de folioles dentées, ovales-oblongues. Ses fleurs sont blanches, petites pourvues de nectaires rouges et constituent de belles grappes axillaires ou terminales. Ses canaux sécréteurs élaborent et stockent une gomme-résine, nommée Oliban ou Encens. Cette sécrétion se présente sous forme de larmes figées, d'un or translucide, qui suinte de l'écorce [26, 35].



Figure 32 : *Boswellia serrata* Roxb.

Source : <http://www.chopra.com/community/online-library/ayurvedic-herbs-foods/boswellia>

2.2.1.2 Historique et usage traditionnel local

La famille des Burseracées est représentée dans le règne végétal par 17 genres et 600 espèces répandues dans toutes les régions tropicales. Il y a environ 25 espèces connues appartenant au genre *Boswellia*, la plupart d'entre eux poussent en Arabie, sur la côte nord-est de l'Afrique et de l'Inde [77]. La résine de Boswellie est employée depuis des millénaires dans ces régions, les Égyptiens s'en servaient notamment pour l'embaumement. Traditionnellement, la résine de diverses espèces de *Boswellia* était brûlée durant les cérémonies religieuses. La fumée de ces résines pourrait induire un état propice à la méditation, à la prière et à l'expérience spirituelle [78].

Boswellia serrata Roxb. est l'une des plantes les plus anciennes et les plus appréciées dans l'Ayurveda. Le terme sanskrit « Gajabhakshya » était parfois utilisé pour désigner cette plante, (littéralement « nourriture préférée des éléphants »), car cette dernière faisait partie du régime alimentaire de ces mammifères. La Boswellie est décrite dans les fameux Sushruta Samhita et Charaka Samhita, où les auteurs présentent l'activité antirhumatismale de sa résine [77]. La résine de Boswellie fait partie de la pharmacopée officielle de l'Inde et de la Chine [78]. En plus de son utilisation bénéfique pour l'arthrite, cette résine collante est également mentionné dans les textes ayurvédiques et Unani traditionnels comme un remède

efficace contre la diarrhée, la dysenterie, la teigne, les furoncles, les fièvres (antipyrétique), la peau et les maladies du sang, des maladies cardio-vasculaires, les lésions buccales, le mal de gorge, la bronchite, l'asthme, la toux, les sécrétions vaginales, la perte de cheveux, la jaunisse, les hémorroïdes, les maladies vénériennes, des menstruations irrégulières et pour la stimulation du foie. Il est également sudorifique, astringent, diurétique et agit à la fois comme stimulant interne et externe. La médecine moderne et la pharmacologie pointent fortement vers son utilisation comme antiarthritique, anti-inflammatoire, hypolipédémiant, anti-arthérosclérotique, analgésique et hépato-protectrice [77].

2.2.1.3 Type de principe actif et extrait

L'arbre à encens contient des acides triterpéniques : les acides boswelliques dont les principaux sont illustrés sur la figure suivante [77].

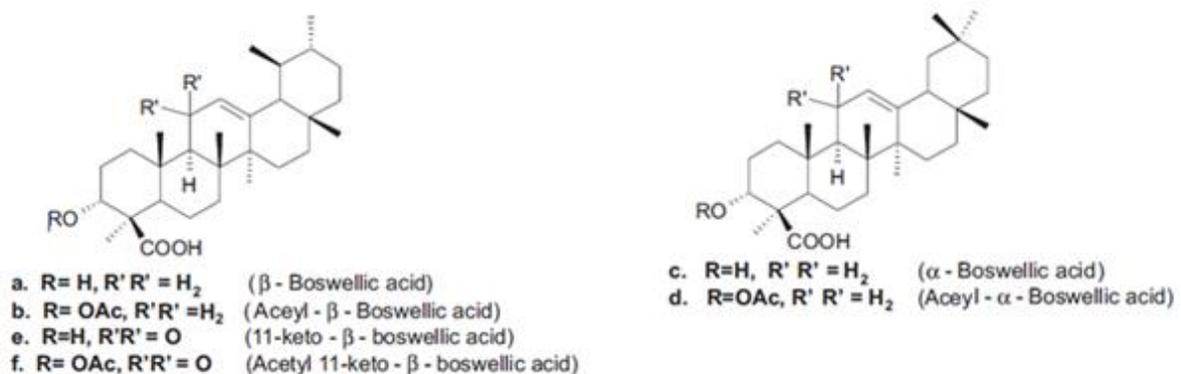


Figure 33 : Structures des différents acides boswelliques isolés de *Boswellia serrata* Roxb.

Source : M. Z. Siddiqui, «*Boswellia Serrata*, A Potential Antiinflammatory,» *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011.

Cette plante contient également de l'huile essentielle, des phénols, de l'acide uronique, des stérols et des tanins [26].

2.2.1.4 Aspect pharmacologique

Il a été établi que les acides boswelliques sont, *in vitro*, des inhibiteurs de la lipoxygénase, donc des inhibiteurs de production de leucotriènes. Un extrait enrichi en acides boswelliques, plus précisément en acide acétyl-11-céto- β -boswellique freine, *in vitro* et chez le rat, la production de cytokines pro-inflammatoires [34], [79]. D'autres constituants anti-inflammatoires de la plante, comme la quercétine, bloquent la lipoxygénase, mais ils le font de manière plus générale, comme un antioxydant, tandis que les acides boswelliques semblent être un inhibiteur spécifique de la lipoxygénase [77].

D'après une étude indienne de 2003, sur l'utilisation d'un extrait de *Boswellia serrata* Roxb. dans le traitement de l'arthrose du genou, il a été montré que cette plante était efficace dans la diminution de la douleur pour cette indication. Elle présente également une bonne tolérance. Cet essai était randomisé, en double aveugle *versus* placebo, et démontra que tous les patients recevant l'extrait ressentirent une diminution de la douleur du genou, une augmentation de la flexion du genou et de la distance de marche. La fréquence de gonflement du genou fut diminuée, mais radiologiquement, il n'y avait aucun changement. Les différences de résultats entre la prise de placebo sont significativement et cliniquement en faveur de la prise de Boswellie. Malgré les bons résultats de cette étude, il n'y avait que peu de patients inclus dans cet essai, sachant aussi qu'ils n'avaient pas de maladies chroniques concomitantes [80]. Il est difficile de conclure quant à la réelle efficacité de cette plante dans le traitement des douleurs rhumatismales. Pourtant, la Boswellie a fait l'objet d'un grand nombre d'études aussi bien chez l'animal, *in vitro*, que chez l'Homme. La plupart des essais cliniques ont été faits sur des mélanges de plantes, comme cette étude réalisée chez des patients atteints d'arthrose du genou. Il s'agit d'un essai croisé randomisé, en double aveugle, *versus* placebo. Les personnes incluses ont testé une formulation de trois plantes : *Withania somnifera* Dunal., *Boswellia serrata* Roxb. et de *Curcuma longa* L., et de zinc. Les résultats ont montré une différence significative entre la prise de placebo et celle du mélange de plantes : 93% des patients ont préféré le mélange d'herbes et ont senti une amélioration des symptômes, notamment au niveau de la douleur [81]. Mais, il reste difficile d'établir véritablement l'efficacité des propriétés anti-inflammatoires de la *Boswellia serrata* Roxb. en utilisation seule chez l'Homme, même si cette activité a été prouvée *in vitro* [77].

Il a été démontré que les AINS pouvaient interrompre la synthèse des glycosaminoglycanes, ce qui peut accélérer la dégradation des articulations en cas d'arthrose. L'extrait de *Boswellia serrata* Roxb. a prouvé qu'il diminuait cette dégradation, ce qui pourrait permettre de prolonger le bon état du cartilage [80]. Une étude *in vivo* portant sur

l'effet de l'extrait de Boswellie et du kétoprofène sur le métabolisme des glycosaminoglycanes a montré que cette plante réduisait considérablement la dégradation des glycosaminoglycanes par rapport aux témoins, alors que le kétoprofène provoquait une réduction de la teneur totale en glycosaminoglycanes dans les tissus [77].

2.2.1.5 Utilisation

Outre son usage dans les cérémonies religieuses, l'Encens a été utilisé comme fixateur dans les parfums, les savons, les crèmes, les lotions et détergents. Grâce à son parfum, il est retrouvé dans beaucoup de produits cosmétiques et en parfumerie. Depuis des temps anciens, il a été utilisé dans des médicaments traditionnels pour ses effets antiseptiques, antiarthritiques et anti-inflammatoires. Pour ces raisons, au cours de ces 20 dernières années, l'Oliban a éveillé l'intérêt des scientifiques qui ont tenté de mieux définir ses effets médicaux et d'identifier les constituants responsables de ses effets. Certaines des formulations à base de *Boswellia serrata* Roxb. existent sur la marché mondiale :

- Boswellin® est un produit présent sur les marchés asiatiques, américains et européens, disponible sous forme de comprimés ou en association avec de la capsaïcine dans une crème pour soulager la douleur. Certains produits contiennent 125 à 250 mg d'acides boswellique par comprimé, à prendre deux fois par jour, tel que le Shallaki® qui en contient 125mg. Ces spécialités possèdent des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques utilisées en cas de douleurs articulaires.
- Iltan® est un crème dépigmentante qui contient une combinaison d'extraits de plantes : de la Boswellie, de l'arbutine qui est un agent dépigmentant, de l'extrait de réglisse et de l'huile de graines de coriandre.
- Rhumatismale-X ®, qui contient 20 mg de *Boswellia serrata* Roxb., est destiné à soulager les douleurs lors de crises de goutte, les douleurs rhumatismales et liées à l'arthrose et à la sciatique [77].

En dépit de son importance historique, religieuse, culturelle et médicale, la Boswellie n'a pas été étudiée de manière approfondie, et des lacunes existent encore entre notre connaissance des usages traditionnels de la résine et les données scientifiques disponibles. *Boswellia serrata* Roxb. est une plante qui nécessite des recherches plus poussées quant à ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires chez l'Homme mais qui pourrait cependant avoir un avenir prometteur dans le domaine de la médecine.

2.2.2 Gingembre, *Zingiber officinale* Rosc.

2.2.2.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Originaire d'Indo-Malaisie, connu uniquement en culture, le Gingembre, *Zingiber officinale* Rosc., est l'une des 90 espèces de *Zingiber* appartenant à la famille des Zingibéracées, qui s'est répandu dans toute la zone intertropicale. Il est partout où la température moyenne est d'au moins 25°C et la pluviométrie annuelle supérieure à 1500 millimètres. Cette plante se propage par éclats de rhizome puisque son fruit est impossible à obtenir [35].



Figure 34 : *Zingiber officinale* Rosc.

Source : <http://fr.wikipedia.org>

Le Gingembre est pourvu d'un gros rhizome charnu, extrêmement aromatique, qui porte des tiges dressées, vêtues de feuilles étroites et allongées, engainantes. Ses fleurs sont irrégulières, jaune-verdâtre à lèvre rouge [82]. Le rhizome est la seule partie utilisée.

2.2.2.2 Historique et usage traditionnel local

Le terme « Gingembre » est dérivé du sanskrit *shringavera*, qui signifie « en forme de bois de cerf ». Ce qui donna plus tard en grec *ziggiberis* et en latin *zingiber*, puis « gingibre » en bas-latin, et finalement « Gingembre », qui apparaît pour la première fois en 1256 dans un ouvrage écrit [83].

Même si son ancêtre sauvage n'a jamais été retrouvé, le foyer du genre *Zingiber* serait situé dans le sud de l'Inde et de la Chine. Il y aurait été employé comme plante condimentaire, alimentaire et médicinale depuis plus de 6 000 ans.

Le Gingembre ou « l'épice blanche » est l'une des premières épices orientales importées en Europe par des marchands arabes environ un siècle avant notre ère. Deux siècles plus tard, le Grec Dioscoride et le Romain Pline l'Ancien en font mention dans leurs écrits médicaux, soulignant ses propriétés carminatives et ses vertus comme antidote contre les poisons. Les impôts prélevés sur le commerce lucratif du Gingembre représentaient d'ailleurs une part importante des revenus de l'Empire romain [84]. C'est en explorant, au XIII^{ème} siècle, l'actuelle côte du Kérala, dans le sud de l'Inde, que Marco Polo fut probablement le premier occidental à voir le Gingembre sur pied. Il était connu en France et en Allemagne au IX^{ème} siècle et en Angleterre au X^{ème} siècle. Son prix était « relativement modéré » : une livre de Gingembre coûtait quand même autant qu'un mouton... Taillevent dans son célèbre « Viandier », l'un des plus importants livres de cuisine du Moyen-Age, employait la « poudre zinzibérine » pour aromatiser des plats sophistiqués [82]. Lors de la conquête, les Espagnols l'implantèrent aux Caraïbes, particulièrement en Jamaïque et au Mexique de sorte que, dès le milieu du XVI^{ème} siècle, l'Espagne put importer de cette partie du globe la précieuse épice. C'était d'ailleurs la première fois que l'on cultivait avec succès une épice d'origine orientale dans le Nouveau Monde [83]. Ce sont les jamaïcains qui ont inventé et popularisé la fameuse bière de Gingembre, à ne pas confondre avec le *ginger ale*, qui est un soda aromatisé au Gingembre vendu en Amérique du Nord [84].

Aux XVI^{ème} et XVII^{ème} siècles, dans plusieurs pays européens, fut mis au point le célèbre pain d'épices, aux nombreuses variantes régionales et qui, à l'origine, comprenait toujours du Gingembre, tout simplement parce que cette épice fortement aromatique permettait de masquer la saveur de la farine, qui était pratiquement toujours rance... [83]. Le Gingembre était courant dans la cuisine jusqu'à la fin du XVIII^{ème} siècle. Mais peu à peu, les français le délaissèrent au profit du poivre, bien que ce dernier coûtât plus cher [82].

De nos jours, le Gingembre est cultivé dans toutes les régions chaudes de la planète. La composition et la qualité des rhizomes de Gingembre varient considérablement d'un pays à l'autre, selon les conditions climatiques, la nature du sol et les méthodes de culture :

- Le jamaïcain, réputé pour son arôme délicat et qui se sert surtout frais, dans la cuisine et pour aromatiser diverses boissons. Ce dernier est le plus souvent retrouvé dans nos épiceries ;
- L'australien, à saveur nettement sucrée et citronnée, est le plus souvent réservé pour les confiseries ;
- L'africain du Nigeria et du Sierra Leone, plus corsé, possède une puissante saveur camphrée qui en fait un produit de choix pour la production d'huile essentielle et d'oléorésine, dont on tire des arômes employés en cuisine, en parfumerie ou dans les médecines d'Extrême-Orient;
- L'indien, à la saveur agréablement citronnée : il est surtout destiné à l'exportation, si bien que la plus grande partie de la production de ce pays est déshydratée;
- Le chinois, produit en très grande quantité, mais dont les rhizomes sont généralement écartés de nos marchés du fait qu'ils sont traités au dioxyde de soufre [83].

L'Inde et la Chine produisent à elles seules la moitié du Gingembre commercialisé dans le monde.

Le Gingembre est une des panacées de la médecine asiatique. Il a été traditionnellement utilisé pour traiter la dyspepsie, les gaz intestinaux, les coliques, les spasmes et troubles intestinaux, mais également le rhume, la grippe, les maux de gorge, le manque d'appétit, les maux de tête et les douleurs rhumatismales. Il a également été employé comme stimulant et réchauffant. De tout temps et dans toutes les cultures, ont aussi été attribuées des vertus aphrodisiaques au Gingembre [84]. La médecine vétérinaire l'utilisait dans certaines poudres fécondantes. Les Arabes le considéraient aussi comme pectoral et se servaient de sa décoction concentrée en gargarismes contre l'aphonie [82]. Enfin, selon la médecine traditionnelle chinoise, il permettrait d'éviter les infections du système respiratoire lorsqu'il est pris dès l'apparition des premiers symptômes d'un rhume ou d'une grippe. [84]

2.2.2.3 Type de principe actif et extrait

Les constituants du Gingembre sont nombreux et variés, ils dépendent comme nous l'avons cité précédemment, du lieu de production du Gingembre, du temps mais aussi, selon si le rhizome est frais ou sec. Le but n'est pas de citer tous les composants du Gingembre mais de répertorier ceux impliqués dans les activités pharmacologiques du Gingembre brut.

L'odeur caractéristique du Gingembre vient principalement de composés volatiles huileux, tels que l' α -zingiberene dont la teneur peut aller de 30 à 70% ou encore le β -sesquiphellandrene avec une teneur variant de 15 à 20% selon la source [85].

Le goût piquant du Gingembre frais est dû principalement aux gingerols, dont le composé le plus abondant est le 6-gingerol. Cette âcreté est retrouvée dans le Gingembre sec grâce aux shogaols, composés qui résultent de la déshydratation des gingerols. Notons aussi la présence d'un autre type de composé principal qu'est le paradol [85]. Ces trois types d'éléments sont les composés actifs les plus connus. D'autres doivent jouer probablement un rôle, mais il reste à les découvrir.

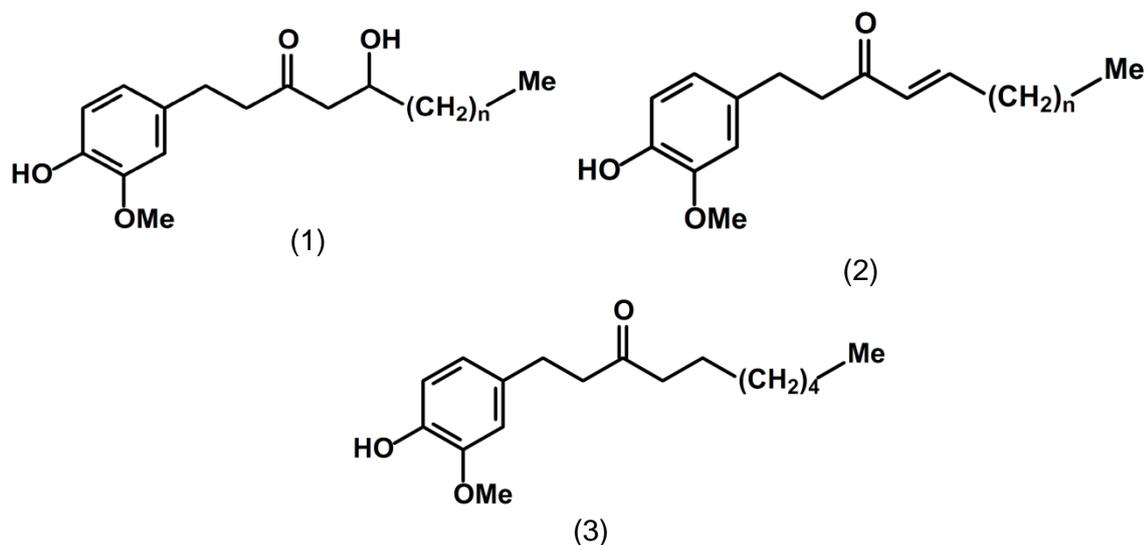


Figure 35 : Les principaux composants actifs du Gingembre : gingerol (1), shogaol (2) et le 6-paradol (3)

Source : B. H. Ali, G. Blunden, M. O. Tanira et A. Nemmar, «Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research» *ScienceDirect*,2007.

2.2.2.4 Aspect pharmacologique et essais cliniques

Les propriétés anti-inflammatoires des composés cités précédemment sont reconnues depuis fort longtemps. Plusieurs sources de données ont été fournies, principalement sur des modèles d'inflammations animales, mais également chez les êtres humains ou sur des cellules humaines, sur l'efficacité des composés du Gingembre au niveau de l'inflammation et de ses médiateurs. Au début des années 1980, il a été signalé pour la première fois que le Gingembre avait une action anti-inflammatoire, en prouvant son action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines. Par la suite, il a été démontré que les gingérols, ainsi que les shogaols ont des propriétés pharmacologiques imitant les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sur des leucocytes humaines [85]. Plus récemment, il a été démontré que les composés actifs du Gingembre agiraient contre les cytokines synthétisées et sécrétées au niveau des sites de l'inflammation [86]. Le 6-gingerol est un puissant inhibiteur de la synthèse du monoxyde d'azote, des prostaglandines E2, ainsi que l'expression du TNF α et de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) sur des cellules humaines [51, 87]. Le Gingembre modulerait certaines voies biochimiques activées lors d'une inflammation [86].

Des essais cliniques comparatifs avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été faits, notamment avec le diclofénac. Cette étude montre que l'effet analgésique du diclofénac en gel est moins efficace que celle du Gingembre. Ces résultats prouvent que cette plante offre une alternative aux AINS locaux [88]. La comparaison entre l'indométacine et le Gingembre par voie orale pour le traitement de la douleur liée à de l'arthrose du genou montrent que l'action anti-inflammatoire des deux produits est équivalente mais que l'ingestion du Gingembre présente une meilleure tolérance que pour l'indométacine [89]. Enfin, un essai randomisé en double aveugle contre placebo n'a pas prouvé de réelle différence entre la prise de Gingembre et celle du placebo dans le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche. La prise d'ibuprofène par voie orale est plus efficace que celle du Gingembre [90].

Une étude fut faite sur l'utilisation de Gingembre infusé en cataplasme. En effet, au cours d'un essai publié en 2010, l'effet des cataplasmes a été testé chez 10 personnes souffrant d'arthrose. Leurs applications duraient vingt minutes par jour pendant 7 jours. Les compresses chaudes imprégnées de Gingembre ont permis de réduire la douleur et la tension des sujets. Il fut également observé un effet bénéfique sur leur moral et leur vitalité. Cette façon d'utiliser le Gingembre est traditionnelle en Chine depuis des millénaires, ces cataplasmes étaient appliqués sur les reins pour soulager les maux, dont les douleurs et les raideurs articulaires [91]. Rappelons tout de même que l'application de compresses chaudes

et humides permet, par vasodilatation, de décontracter les tensions musculaires. Ici, c'est l'association du chaud et du Gingembre qui permet d'obtenir de tels résultats.

Beaucoup d'études ont été réalisées sur des patients souffrant d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde mais il est difficile de les comparer, en raison de la diversité des préparations testées et des quantités de Gingembre utilisées : en effet, celles-ci peuvent aller du simple au double voire plus.

Le Gingembre est déconseillé en cas d'obstruction des voies biliaires. Un surdosage se traduit par des crampes de l'estomac et de l'intestin [92]. Il peut théoriquement augmenter le risque de saignement, ou interférer avec les médicaments du diabète et de cardiologie, ainsi qu'avec les antiacides [93].

2.2.2.5 Utilisation

L'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît comme « cliniquement justifié » l'usage du Gingembre dans « la prévention des nausées et des vomissements dus au mal des transports et au mal de mer, ainsi que ceux liés à une intervention chirurgicale ou à la grossesse ». Elle reconnaît comme « traditionnel » son usage dans le traitement « des troubles digestifs, du rhume et de la grippe, de la perte d'appétit et comme anti-inflammatoire dans les migraines et les douleurs musculaires ou articulaires », alors que la Commission E du ministère de la Santé allemand ne reconnaît l'usage du Gingembre que dans « le traitement des troubles digestifs et la prévention du mal des transports ». Enfin, la Coordination Scientifique Européenne en Phytothérapie (ESCOP) reconnaît l'usage du Gingembre dans « la prévention des nausées et des vomissements dus au mal des transports, ou à la suite d'interventions chirurgicales mineures » [92].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) admet l'usage du Gingembre dans le traitement des nausées liées à la grossesse, pour une dose maximale de 10 g de Gingembre frais par jour. Malgré les études cliniques qui fondent les recommandations de l'OMS, la Commission E allemande et l'ESCOP contre-indiquent l'usage du Gingembre pendant la grossesse. Ainsi, les femmes enceintes qui souhaitent essayer de prévenir leurs nausées en consommant du Gingembre doivent demander conseil à leur médecin (hors usage alimentaire). L'usage du Gingembre chez les enfants de moins de six ans est déconseillé par l'OMS [92].

Davantage d'études sont nécessaires avant de conclure à un effet réel de la consommation de Gingembre sur la prévention et le traitement des douleurs reliées à des troubles inflammatoires chroniques. Cependant, d'autres pistes de recherche concernant ces douleurs chroniques sont à prendre en compte tel que le mentionne cette étude faite sur des rats qui prouverait que l'association du Gingembre à la morphine optimiserait l'action de cette dernière. En effet, la prise concomitante de Gingembre à une dose de 50 à 100 mg/kg diminuerait la tolérance (il n'y a plus besoin d'augmenter les doses de morphine pour que son action reste efficace) et la dépendance à la morphine. En effet, il a été observé lors du sevrage à la naloxone, une diminution des symptômes du syndrome de manque, tels que la perte de poids, des spasmes abdominaux, des diarrhées, ou encore des claquements de dents [94]. La connaissance de ces mécanismes mériterait d'être approfondie, car elle permettrait d'obtenir une optimisation du traitement à la morphine.

Même si l'usage du Gingembre par voie orale semble être, actuellement, une alternative mineure dans le traitement de la douleur, son usage local ou son association restent des possibilités intéressantes à envisager.

La médecine chinoise et ayurvédique font partie des piliers de la médecine moderne. Elles occupent toujours, à l'heure actuelle, une grande place dans le milieu de la médecine de leurs pays respectifs. Dans le monde de la médecine traditionnelle, le continent africain possède lui aussi ses traditions et ses plantes aux vertus thérapeutiques surprenantes. Nous allons maintenant développer notre troisième partie sur la médecine traditionnelle africaine et étudier deux plantes, originaires de ce continent, aux vertus antalgiques et anti-inflammatoires.

2.3 L'Afrique

L'usage thérapeutique des plantes médicinales, en Afrique, remonte au temps les plus reculés. Les écrits égyptiens confirment que l'herboristerie était, depuis des millénaires, tenue en grande estime. Le papyrus Ebers (XV^{ème} siècle avant J.-C.), un des plus anciens textes médicaux conservés, recense plus de 870 prescriptions et préparations, ainsi que 700 plantes médicinales [26].

La médecine traditionnelle africaine se transmet oralement ou par écrits ésotériques, de génération en génération, à certaines catégories d'individus initiés que sont les tradipraticiens de santé et les herboristes. Les noms donnés à certaines plantes évoquent leurs vertus thérapeutiques, ce qui facilite une transmission du savoir trans-générationnelle

[95]. La maladie est un déséquilibre du corps, de l'âme et de l'esprit. Avant toute tentative de guérison, le patient doit faire silence. Celui-ci permet la méditation et l'harmonisation du corps mental avec le corps physique. En effet, dans la médecine traditionnelle africaine, le corps se divise en trois parties :

- Le corps physique qui représente l'équilibre dans le fonctionnement du corps ;
- Le corps mental permet une introspection, un dialogue avec soi-même pour soi-même, selon la tradition chaque personne est unique et personne ne peut prétendre être ce qu'un autre est ;
- Le corps spirituel, celui qui communique avec l'être supérieur, représenté sur Terre par la femme. Cette dernière peut procréer et continue la création, elle est donc garante de la survie de l'humanité [96].

Le guérisseur ou chaman prescrit des plantes pour aider le patient à rétablir sa santé. Autrefois, si le patient ne guérissait pas, il était soupçonné d'être victime du mauvais œil [26].

Nous allons développer dans cette partie, deux plantes d'origine africaine connues et employées dans le monde entier depuis bien longtemps, mais qui restent encore et toujours des plantes traditionnelles africaines : l'Harpagophyton et le Balsamier.

2.3.1 L'Harpagophyton, *Harpagophytum procumbens* D.C.

2.3.1.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Harpagophytum procumbens D.C. est une plante sud-africaine des sols sableux et argileux du désert du Kalahari et des steppes de la Namibie, étendue à l'Afrique Australe, qui appartient à la famille des Pédaliacées.



Figure 36 : La griffe du Diable

Il s'agit d'une herbe vivace, très rameuse, un peu hispide dans ses parties jeunes, appliquée contre le sol, d'où son nom d'espèce. Les tiges sont rampantes et peuvent mesurer jusqu'à 2 mètres de long, il y pousse tous les ans des tubercules primaires persistants pouvant aller jusqu'à 2 mètres de profondeur. Ces tubercules vont donner à leur tour des tubercules secondaires, qui peuvent atteindre la taille de 25 cm sur 6 cm de diamètre. Ce sont ces tubercules secondaires qui contiennent les principes actifs de la plante [97]. Les feuilles sont pétiolées, pourvues de 5 nervures nettes, longues de 2,5 à 4 cm, palmées et dessinent des lobes profondément marqués, de couleur bleu-vert. Ses fleurs sont solitaires, à très court pédoncule, et à corolle longue de 5 à 7 cm [35]. Elles sont de couleur rose-mauve soutenu avec un tube jaune et blanc. Les fleurs et les feuilles sortent de terre après les premières pluies, au printemps, mais meurent pendant l'hiver ou pendant les périodes de grande sécheresse [97]. A ces fleurs succèdent des fruits ligneux. Chacun d'entre eux est cerné par 4 excroissances en forme de grappins, qui sont elles-mêmes subdivisées en pointes et barbes. Une telle ornementation est de nature à faciliter la dissémination des semences par les animaux qui s'empêtrent dans la plante et pratique ainsi la zoochorie [35].

2.3.1.2 Historique et usage traditionnel local

L'Harpagophyton vient du grec *harpagos* qui signifie grappin, crochet et *phyton* qui veut dire plante, autrement dit « harpon végétal ». Il existe plusieurs explications à son nom commun qu'est la « Griffe du Diable » : certains pensent qu'il viendrait du fait que, lorsque les animaux se blessent en marchant sur ses piquants en forme de harpon, ces derniers sautent et s'agitent furieusement sous l'effet de la douleur et semblent effectuer une danse endiablée [98] ; encore, au fait que ses griffes se fixent dans la partie molle des sabots du bétail et contribuerait à la propagation des maladies dans les troupeaux [99]. En occident, elle est aussi appelé la « Racine de Windock » du nom de la capitale de la Namibie [35].

Pendant des milliers d'années, l'Harpagophyton fut utilisé par les Khoisan, peuple du désert de Kalahari, pour traiter les complications et douleurs liées à l'accouchement, comme analgésique pour les dysménorrhées, les rhumatismes et les douleurs musculaires. Ils s'en servaient également comme pommade pour les problèmes de peau : brûlures, plaies, ulcères, furoncles ou encore pour des entorses. Enfin, ils traitaient les problèmes gastro-intestinaux, tels que la dyspepsie et la perte d'appétit. Mais par contre, cette plante était contre-indiquée chez les femmes enceintes car elle est abortive [100].

Cette plante reste une découverte récente pour les occidentaux. Même si ses premières descriptions datent de 1820 [99], le potentiel thérapeutique de l'Harpagophyton commença réellement grâce aux études de G. H. Mehnert, un fermier allemand qui vivait en Namibie dans les années 1920. Il apprit les potentiels thérapeutiques de cette plante auprès des peuples locaux. Il envoya des échantillons de cette dernière en Allemagne pour les analyser. L'Harpagophyton est devenu une préparation populaire parmi les herboristes allemands. Il était préconisé pour le traitement symptomatique ou adjuvant des maladies articulaires dégénératives, comme la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrose, ainsi que pour les tendinites, et d'autres douleurs telles que les maux de tête, de dos et les douleurs menstruelles. Lors de ses premières utilisations, l'Harpagophyton était prescrit sous forme d'infusion dans certains cas, mais le plus souvent, il était fabriqué sous forme de teinture alcoolique, ou d'extrait sec dans des comprimés ou des gélules [100].

2.3.1.3 Type de principe actif et extrait

Cette plante est riche en oses (stachyose, raffinose, ...), la racine secondaire d'*Harpagophytum procumbens* D.C. renferme également des phytostérols, des triterpènes (acide oléanolique), des diterpènes, des flavonoïdes, des acides-phénols (acide caféique, cinnamique) et des esters hétérosidiques phénylpropaniques (verbascoside [= actéoside]) [34].

Les substances auxquelles, il fut tenté de relier l'activité antalgique et anti-inflammatoire de la racine sont des iridoïdes. C'est en 1962, que le constituant majoritaire, l'harpagoside, a été découvert par des chercheurs allemands, suivi de l'isolement de l'harpagide et de la procumbide quelques années plus tard [97]. Les iridoïdes représentent 0,5 à 3% de la masse de la racine sèche, avec jusqu'à 2% d'harpagoside. La teneur varie selon l'origine géographique, l'âge de la plante et la saison [34].

L'action de ces composés fait toujours l'objet d'essais chez les animaux, *in vitro*, mais également chez l'Homme.

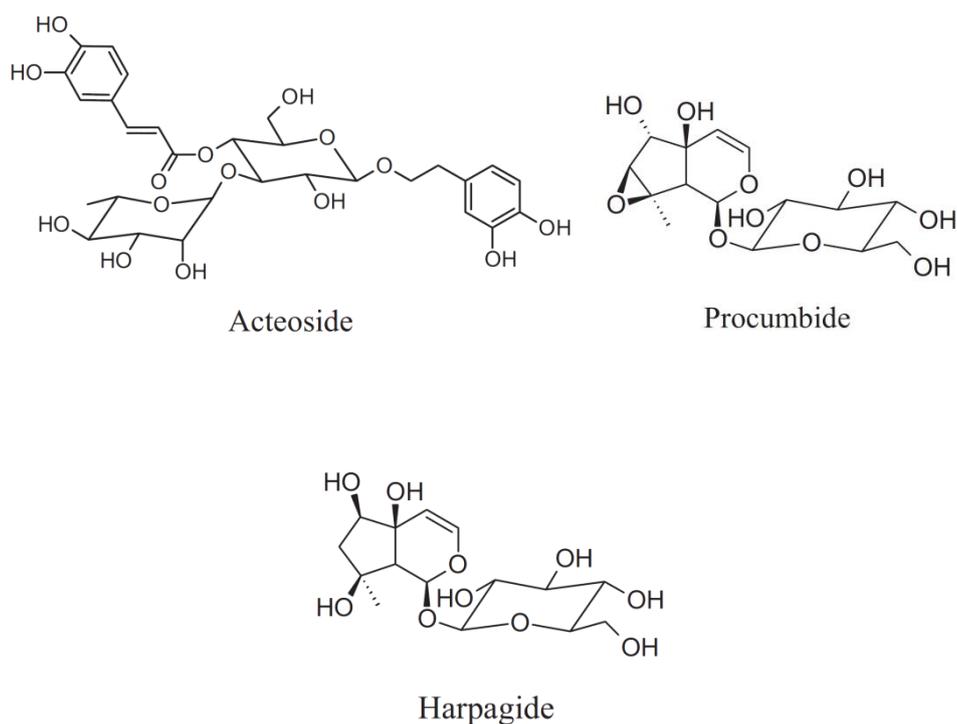


Figure 37 : Les différents constituants actifs d'*Harpagophytum procumbens* D.C.

Source : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.013>.

2.3.1.4 Aspect pharmacologique et essais cliniques

En 1957, Zorn montra que l'Harpagophyton, en injection sous cutanée et par voie orale, provoquait significativement une diminution du gonflement de l'œdème de la patte chez des rats atteints d'arthrose au niveau des articulations. En 1970, il a été conclu par Eichler et Koch que l'*Harpagophytum procumbens* D.C. avait un potentiel anti-inflammatoire et antirhumatismal. Ils ont également mené des essais pour déterminer si l'harpagoside donné les mêmes résultats, ce qui fut le cas [97].

L'action anti-inflammatoire de l'harpagoside a été évalué un certain nombre de fois chez des souris et des rats chez qui il avait été provoqué un œdème de la patte. Il leur était administré par voie intrapéritonéale de l'harpagoside pur à des doses de 10 à 20 mg/kg, le gonflement de la patte fut totalement éradiqué. La même expérience a été conduite par voie orale, à des doses allant de 10 à 100 mg/kg, la patte de ces animaux avait totalement dégonflé [101]. En ce qui concerne son effet anti-nociceptif, il semblerait que cette propriété impliquerait un système opioïde, mais cette affirmation reste très peu documentée [97].

Une étude sur l'activité *in vitro* d'extrait de tubercules d'Harpagophyton montra également une action anti-inflammatoire. En effet, il fut observé une inhibition significative de la production de cytokines pro-inflammatoires, de la COX-2 et de la NO-synthétase, et donc la suppression de la synthèse leucotriènes et de thromboxane. L'effet analgésique fut démontré par la réduction significative de l'expression des prostaglandines E2 [100].

Beaucoup d'études chez l'homme furent entreprises. Nous allons nous attarder sur quelques-unes d'entre elles menées sur trois types de douleurs. Tout d'abord, les douleurs articulaires arthrosiques et rhumatismales de la hanche et du genou. Une étude en double aveugle contre placebo montra une amélioration significative de la mobilité du patient et une diminution de l'intensité de la douleur pour les personnes du groupe de l'Harpagophyton. Il fut également démontré dans un essai en double aveugle, qu'il y avait une diminution de la douleur plus importante lorsqu'il était associé à 800 mg d'ibuprofène par rapport à une administration d'ibuprofène seule [100]. D'autres études en double aveugle comparatives furent menées, notamment cet essai français qui montre une amélioration de la mobilité et diminution de l'intensité de la douleur chez des patients souffrant d'arthrose aussi bien avec de la diacéréine qu'avec de l'Harpagophyton, et qui démontre, par ailleurs, une meilleure tolérance avec la plante : 26,7% des patients étaient atteints de diarrhées à cause de la diacéréine contre 8,1% pour l'Harpagophyton [102]. Le deuxième type de douleur abordé par ces études est la lombalgie. Un essai ouvert prouva une réduction significative de la douleur. De même, une étude en double aveugle contre placebo de 1996 démontra qu'il n'y avait pas de différence significative en terme d'efficacité sur la douleur entre la plante et le placebo. Mais en 1999, la même équipe constata que l'effet analgésique de la plante était dose dépendante et donc il fut observé une amélioration de la lombalgie avec la prise d'Harpagophyton à doses élevées par rapport à la prise de placebo. Des études comparatives furent également menées, ces dernières n'ont montré aucune différence d'efficacité contre la lombalgie entre la plante et un AINS ou un inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2. Cependant, l'une d'entre elles démontra que l'utilisation d'Harpagophyton était aussi sûre qu'un inhibiteur de COX2 et son efficacité sur le long terme était équivalente. Enfin, le troisième type de douleur étudié fut les douleurs musculaires. Les résultats des études ouvertes sont mitigés, certaines n'ont montré aucun bénéfice quant à la prise d'Harpagophyton, tandis que d'autres ont prouvé une réduction de la douleur à la suite de la prise de la plante, d'autres encore ont conclu à une diminution des symptômes et à une amélioration de la mobilité. Deux études en double aveugle contre placebo ont démontré que la prise d'*Harpagophytum procumbens* D.C. améliorait significativement la sévérité de la douleur par rapport au placebo [100].

Un ensemble de 15 études sur la pharmacologie d'un extrait d'harpagoside conclu que la dose journalière efficace pour traiter de l'arthrite serait de 50 mg. Il a également été rapporté que pour des patients atteints d'arthrose du genou, de la hanche et pour des personnes souffrant de maux de dos, 60% d'entre elles avaient ressenti un soulagement de la douleur grâce à l'extrait contenant de l'harpagoside [101].

A l'heure actuelle, les préparations d'Harpagophyton n'ont pas été comparées au paracétamol qui est pourtant l'antalgique de première intention dans l'arthrose et les douleurs dorsales. Des essais complémentaires, notamment des études inscrites dans la durée et des essais versus paracétamol, seraient nécessaires pour évaluer correctement la valeur clinique réelle, observée pour cette plante [34].

Les effets indésirables éventuels, rencontrés au travers des différentes études menées avec de l'Harpagophyton, sont des nausées, des diarrhées, des maux d'estomac, de tête et des vertiges. L'Agence Européenne du Médicament déconseille la prise de cette plante chez les femmes enceintes ou qui allaitent [103].

2.3.1.5 Utilisation

Actuellement il existe des médicaments de phytothérapie à base d'Harpagophyton, tels que les Arkogélules Harapadol®, l'Artrophytum® ou encore Elusanes Harpagophyton®, qui sont indiqués dans les douleurs articulaires mineures [103]. Cette plante est également retrouvée en association avec du piment de Cayenne dans la spécialité Geldolor® qui est un gel indiqué dans le traitement d'appoint des douleurs articulaires mineures [104].

Aujourd'hui, l'Agence Européenne du Médicament reconnaît l'usage traditionnel de l'Harpagophyton « pour soulager les douleurs articulaires mineures, ainsi que les ballonnements, les flatulences et la perte d'appétit ». L'Agence recommande une durée maximale de traitement de quatre semaines (contre les douleurs articulaires) ou de deux semaines (lors de troubles digestifs). L'Organisation Mondiale pour la Santé reconnaît comme « cliniquement avéré » l'usage de l'Harpagophyton « dans le traitement des douleurs liées aux rhumatismes ». L'OMS, la Commission E du ministère de la Santé allemand et la Coopération scientifique européenne en phytothérapie admettent l'usage traditionnel de l'Harpagophyton dans « la perte d'appétit, les troubles digestifs et les tendinites ». La Coopération scientifique européenne en phytothérapie ne reconnaît que l'utilisation traditionnelle de l'Harpagophyton dans le traitement symptomatique de

l'arthrose douloureuse et les douleurs lombaires. Elle recommande un traitement d'au moins deux à trois mois pour ressentir un effet bénéfique sur les articulations douloureuses [103].

L'Harpagophyton reste un médicament de phytothérapie, qui peut être utilisé en complément dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la lombalgie, ou encore des douleurs musculaires. D'après de nombreuses études menées sur cette plante et au regard de leurs résultats peu satisfaisants pour la plupart d'entre elles, il serait difficile d'affirmer l'usage de l'Harpagophyton dans le traitement des douleurs assez sévères à très sévères.

2.3.2 L'Arbre à myrrhe ou balsamier, *Commiphora myrrha* Nees.

2.3.2.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Commiphora myrrha Nees., *Commiphora momol* Engl. ou *Balsamodendrum myrrha* Nees, l'arbre à myrrhe appartient à la famille des Burséracées. Originaire du Nord-Est de l'Afrique, notamment de Somalie et du Yémen, le Balsamier est à présent répandu en Ethiopie, en Arabie Saoudite, en Inde, en Iran et en Thaïlande [26]. Cet arbrisseau peut atteindre 3 mètres de haut. Ses feuilles trifoliées regroupent des folioles inégales : la terminale est deux fois plus grande que les folioles latérales. Les fruits de la myrrhe, ovoïdes-ellipsoïdes, possèdent un fruit hérissé de pointes et se fissent en deux valves.



Figure 38 : *Commiphora myrrha* Nees.

Source : <http://fr.wikipedia.org>

Le balsamier est connu pour ses exsudations naturelles de gomme-résine visqueuse qui durcit au contact de l'air en véritables « larmes de la repentance ». Ces concrétions sont friables, d'un brun-rougeâtre, âcres, dégagant une odeur mixte de citron et de romarin. Cette résine appelée la myrrhe, est utilisée pour ses principes actifs [35].

2.3.2.2 Historique et usage traditionnel local

Selon Hérodote (V^{ème} siècle avant JC) : « l'Arabie Saoudite est le seul pays qui produit de l'encens, de la myrrhe et de la cannelle ..., les arbres porteurs de l'encens sont gardés par de petits serpents ailés aux multiples couleurs. ». C'est donc dire que la myrrhe est employée depuis fort longtemps et une importance considérable lui été accordée jadis.

Le mot myrrhe nous vient d'un mythe grec : Myrrha qui refusa de vénérer Aphrodite, déesse de l'amour, qui, pour se venger, l'amena à commettre l'inceste avec son père Cinyras, roi de Chypre. Quand il s'en rendit compte, il fut horrifié et voulu tuer sa fille, mais les dieux la transformèrent en arbre. La myrrhe est associée aux mystères de la nuit et de la mort [35]. Son influence est lunaire et elle symbolise la purification et la protection. C'était l'un des composants des préparations pour embaumer les morts en Égypte, ainsi que pour leurs rituels sacrés [105].

Selon la tradition chrétienne, ce fut l'un des trois cadeaux apportés par les Rois mages à l'enfant Jésus : « Quand ils aperçurent l'étoile, ils furent saisis d'une très grande joie. Ils entrèrent dans la maison, virent le petit enfant avec Marie sa Mère, se prosternèrent et l'adorèrent ; ils ouvrirent ensuite leurs trésors, et lui offrirent en présent de l'or, de l'encens et de la myrrhe. » (Mathieu II, 2,11). Après la mort de Jésus sur la croix, Nicodème apporta un mélange de myrrhe et d'aloès pour en couvrir le défunt [26].

En Grèce antique, les soldats étaient toujours munis au combat de fiole de myrrhe, car ils connaissaient ses propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires. Elle servait à nettoyer les blessures pour prévenir une infection ou pour stopper la gangrène.

Au Moyen-Orient, la myrrhe était employée depuis des millénaires en médecine traditionnelle. Elle était utilisée comme anti-inflammatoire et pour soulager les douleurs rhumatismales. Son huile essentielle était parfois administrée par voie orale pour traiter les diarrhées et la dysenterie. Dans la médecine ayurvédique, elle était considérée comme un tonique, un aphrodisiaque et un dépuratif. Elle avait la réputation d'améliorer les facultés

intellectuelles. Elle fut également employée dans le traitement des ulcères buccaux, de la gingivite et de la pharyngite, ainsi que pour les troubles digestifs et les règles douloureuses aussi bien en Inde qu'au Moyen-Orient. En Médecine traditionnelle chinoise, elle était appliquée pour ses propriétés astringentes, antiseptiques et cicatrisantes, souvent en association avec d'autres plantes, sur des blessures traumatiques, des irritations cutanées, des hémorroïdes, mais elle était également utilisée pour stimuler la circulation du sang en cas d'absence de menstruations ou de douleurs menstruelles. Stimulante, elle était enfin employée comme expectorant en cas de rhume et d'autres infections des voies respiratoires [26, 106].

2.3.2.3 Type de principe actif et extrait

La gomme-résine se présente en fragments brun-orangé souvent recouverts d'une efflorescence grisâtre. La fraction volatile de la myrrhe doit son odeur caractéristique à des furanosesquiterpènes (furano-eudesmanes comme le curzérène, la furanoeudesma-1,3-diène). La fraction résineuse qui représente 25 à 40% de la myrrhe est composée d'acides commiphoriques (α , β , γ), d'heerabomyrrhols et autres dérivés triterpéniques.

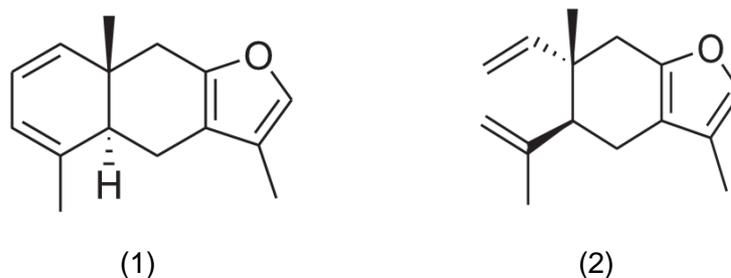


Figure 39 : Structures du furanoeudesma-1,3-diène (1) et du curzérène (2)

Source : T. Shen, G.-H. Li, X.-N. Wang et H.-X. Lou, «The genus *Commiphora*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology,» *Journal of Ethnopharmacology*, 2012.

2.3.2.4 Aspect pharmacologique

En Perse médiévale, l'administration de la myrrhe pour soulager la douleur chez des patients souffrant de migraine était fréquente. Des chercheurs lancèrent une étude d'après ce constat. Pour étudier l'effet analgésique de la myrrhe, des souris ont reçu une suspension de myrrhe dans une solution saline et ont été placées sur une plaque de métal chaud. Ces souris ont eu un temps de latence plus bas que les souris de contrôle, ce qui suggère que la myrrhe augmente la latence de la réaction de la douleur chez la souris. Ces résultats prouvent que la myrrhe a une action anti-nociceptive. D'autres études, sur des souris, ont montré que l'effet analgésique de furanoeudesma-1,3-diène, le composé le plus abondant de la myrrhe, a été bloqué par la naloxone, indiquant une interaction avec les mécanismes opioïdes cérébraux. En outre, l'application de furanoeudesma-1,3-diène sur des membranes de cerveau de souris a donné lieu à un déplacement dose-dépendant de la liaison du (3H)-diprénorphine, qui est un antagoniste de récepteur opioïde [107]. Les structures du curzarene et du furanoeudesma-1,3-diène ont été comparées à un agoniste opioïde, l'étude a montré un bon chevauchement des trois structures stériques [108]. Ces travaux portent à croire que le Balsamier contient des agonistes des récepteurs opioïdes, efficaces par voie orale, ce qui explique sa popularité dans la médecine traditionnelle dans le passé.

Dans une étude visant à analyser l'activité analgésique et anti-inflammatoire d'un extrait de myrrhe, de nombreuses données ont été obtenues sur les tests des effets pharmacologiques et sur l'analyse des constituants chimiques. La méthode des contorsions provoquées par l'injection intrapéritonéale d'acide acétique et celle de la plaque chaude ont été utilisées pour évaluer si l'action analgésique de *Commiphora myrrha* Nees. était périphérique ou centrale. La Dolatine a été prise comme médicament de référence. C'est un médicament analgésique narcotique, qui agit en inhibant le système nerveux central, son mécanisme d'action est semblable à celui de la morphine. Les résultats ont montré que les tests de la plaque chaude n'ont pas été probants, par contre le test à l'acide acétique a été concluant ce qui sous-entend que l'extrait a une action analgésique périphérique. Les résultats expérimentaux ont révélé que l'extrait a eu un effet inhibiteur significatif sur le gonflement de la patte, et le mécanisme de l'activité pourrait être associé à une diminution du niveau de PGE2 dans l'œdème de la patte. Ces données expérimentales ont suggéré que la myrrhe possédait une activité anti-inflammatoire qui impliquait une diminution des prostaglandines, ainsi qu'une action analgésique périphérique [109]. Une autre étude appuie la théorie de l'action anti-inflammatoire de la myrrhe, puisqu'elle a également montré que la

partie volatile de l'huile de balsamier inhibe la production d'interleukines pro-inflammatoires [110].

Enfin, un essai a été conduit sur l'évaluation des propriétés analgésiques et anti-inflammatoire d'un mélange d'extrait de *Commiphora myrrha* Nees. et d'extrait de *Boswellia carteri* Birdw., d'une part et du Balsamier seul d'autre part. Les résultats ont indiqué que des interactions, des effets de synergie, des effets additifs et des effets antagonistes existaient entre les deux plantes. En effet, l'extrait de *Boswellia carteri* Birdw. potentialise l'effet anti-inflammatoire et analgésique de la Myrrhe. Les données de cette étude ont montré que l'association des mécanismes inflammatoires des deux plantes a engendré l'inhibition de la surproduction des médiateurs inflammatoires, y compris des nitrites et des prostaglandines. Mais les mécanismes de mode d'action global de l'interaction devront encore être approfondis. Ces résultats suggèrent que cette association pourrait être une thérapeutique plus utile pour atténuer la douleur inflammatoire que des extraits à base de plantes individuelles [111].

En ce qui concerne la toxicité de la gomme résine de cette plante, aucun signe visible de toxicité et aucune mortalité n'a été observé chez des souris jusqu'à 3 g/kg. Cependant, une certaine diminution de l'activité locomotrice à la dose de 3 g/kg a été observée, ce qui peut être attribué à la présence de hautes teneurs en huiles volatiles dans *Commiphora myrrha* Nees.. En général, ces huiles volatiles sont connues pour avoir un effet dépresseur sur le système nerveux central [112]. La toxicité chronique *per os* a été peu étudiée. La teinture de myrrhe non diluée quant à elle peut provoquer des irritations cutanées [34].

2.3.2.5 Utilisation

Aux États-Unis, la myrrhe a déjà fait partie de la pharmacopée officielle : elle était notamment employée sous forme de rince-bouche. En Europe, elle est incorporée à de nombreuses préparations médicinales destinées à traiter les inflammations des muqueuses de la bouche et de la gorge. En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du BfArM précise que la myrrhe est utilisée pour le traitement des inflammations légères de la bouche et du pharynx, elle serait également utilisée pour traiter le muguet des nourrissons. Plusieurs dentifrices vendus dans les magasins de produits naturels contiennent de la myrrhe et, en Europe, on peut trouver des poudres dentaires qui contiennent 10 % de myrrhe [34, 106]. En France, l'Agence du médicament admet que la teinture de myrrhe peut

être utilisée de façon traditionnelle dans le traitement des petites plaies, en cas de nez bouché, de rhume, et enfin comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx [34].

L'huile essentielle de myrrhe est vendue pour ses propriétés cicatrisantes, antiseptiques, antibactériennes (dysenterie, muguet), pour son action anti-inflammatoire préconisée en massage pour soulager des douleurs liées à l'arthrose et aux raideurs articulaires ou pour les affections buccales.

Aujourd'hui, il n'y a pratiquement pas d'études cliniques faites sur le Balsamier concernant son application dans le domaine de la douleur. Les résultats des études précliniques demeurent cependant intéressants et permettent d'envisager une nouvelle piste pour un traitement antidouleur, mais la pertinence de cette thérapie reste à prouver chez l'Homme.

Le Nouveau Monde n'est pas en reste concernant les médecines traditionnelles. Ce continent regorge de plantes médicinales aux utilisations encore méconnues dans le reste du monde, essentiellement grâce à la forêt amazonienne. En ce qui nous concerne, nous étudierons le Piment de Cayenne, la Griffes de Chat et la Gaulthérie, pour leur propriétés antalgiques et surtout anti-inflammatoires.

2.4 L'Amérique

S'étendant depuis les contrées désertiques et arctiques, du Canada et de l'Alaska, jusqu'à la cordillère des Andes, en passant par les zones tropicales de l'Amazonie, l'Amérique présente des régions très diverses et abrite une immense variété de plantes médicinales. De l'Alaska au Cap Horn, toutes les sociétés chamaniques admettent que l'âme d'un patient gravement malade se trouve sous l'emprise de forces maléfiques. Le rôle du chaman est donc de traiter les aspects physiques et spirituels de l'affection. Les patients ne peuvent véritablement recouvrer la santé tant que son âme n'a pas été libérée des esprits démoniaques. Les cérémonies et les rites de guérison comprennent des danses, des chants, des aspersions de cendres et d'eau. En ingérant des substances hallucinogènes telles que le *Peyotl* en Amérique centrale ou l'*Ayahuasca* en Amérique du Sud, le chaman est à même d'atteindre le monde des esprits et de posséder la puissance nécessaire à la guérison [26].

La médecine par les plantes est très répandue dans les zones rurales d'Amérique centrale, notamment au Guatemala et au Mexique. Les maladies sont, soit d'ordre « naturelles », c'est-à-dire légères et de courte durée, provoquées principalement par un excès alimentaire : aliments chauds ou aliments froids ; soit « supranaturelles » (maladies graves et de longue durée) causées par les « dieux du ciel ». Certaines infirmités comme les malformations congénitales, l'idiotie, la paralysie et la schizophrénie peuvent être déclenchées par les ancêtres, par certaines interventions « médico-religieuses » (vol de l'âme) et par les rêves... L'herboristerie mexicaine ne constitue nullement une tradition figée, elle a évolué en intégrant diverses influences : aztèque, maya et espagnole. Les civilisations maya et aztèque possédaient de solides connaissances en matière de plantes médicinales. La pharmacopée aztèque, première œuvre écrite à la moitié du XVI^{ème} siècle, par un médecin indien aztèque, est le seul document qui nous soit parvenu sur la médecine indigène américaine. Dans la médecine traditionnelle maya actuelle, au Mexique et au Guatemala, l'élément religieux prédomine. Les autels sont donc indispensables et s'érigent pour le traitement des maladies et contre la sorcellerie. En Bolivie et au Pérou, les maladies sont principalement provoquées par l'air, puis par l'eau, par le *susto*, le sang, par le mauvais-œil, par des forces supranaturelles, par les rêves, par les ancêtres (momies). Les maladies sont regroupées en « *infirmités de Dieu* » et en « *infirmités de Dano* ». La maladie principale des « *infirmités de Dieu* » est le *susto* qui est difficile à définir puisque les concepts et interprétations diffèrent compte tenu des endroits et des *curanderos* (guérisseurs). Au Brésil, le représentant typique de la médecine autochtone est le *pajé* ou chaman, qui « aspire les maladies » à l'aide d'une canule et se sert de la maraca (citrouille avec à l'intérieur des pépins ou des petits cailloux), qu'il secoue pour connaître la pensée des esprits ou des divinités [26, 113].

Nous verrons dans cette partie trois plantes, dont deux originaires d'Amérique tropicale et une d'Amérique du Nord.

2.4.1 Le Piment de Cayenne, *Capsicum frutescens* L.

2.4.1.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Le piment de Cayenne est une plante herbacée, voire ligneuse, qui appartient à la famille des Solanacées. Cette plante haute de 0,5 à 2 mètres est originaire des régions tropicales américaines, cette dernière est aujourd'hui cultivée dans toutes les régions tropicales du monde, notamment en Afrique et en Inde [26].



Figure 40 : *Capsicum frutescens* L.

Source : <http://fr.wikipedia.org>

Ses branches zigzagantes portent des feuilles entières, ovales, atténuées aux deux extrémités. A ses fleurs blanches ou jaune-pâle, souvent groupées par 2 ou 3, succèdent des baies coniques ou subcylindriques (de 2 à 3 cm de longueur et 0,4 à 0,8 cm de diamètre), jaunes puis rouges. Les fruits, appelés également piments, dont les graines sont plus ou moins riches en capsaïcine et autre composés actifs, sont utilisés pour leurs propriétés médicinales [35].

2.4.1.2 Historique et usage traditionnel local

« Chile », que l'on écrit aussi « chili » ou « chilli », vient du nahuatl, langue des Aztèques, et désigne *Capsicum frutescens* L.. Toutefois, dans la langue populaire, ces termes peuvent désigner n'importe quel type de piment [114]. Probablement originaire de la Bolivie et des régions avoisinantes, le piment s'est rapidement répandu dans toute la zone qui couvre l'Amérique du Sud, l'Amérique centrale et le Mexique, grâce aux oiseaux qui ont l'avantage d'être insensibles à sa saveur forte et irritante. D'après des vestiges trouvés dans une grotte de Tehuacan au Mexique, les indigènes d'Amérique équatoriale connaîtraient les vertus culinaires et médicinales de ses fruits depuis au moins 9 000 ans [114]. La médecine maya l'utilisait pour combattre les infections microbiennes [26].

C'est le docteur Diego Alvarez Chanca, compagnon de Christophe Colomb, qui fit connaître la plante aux Européens, à la suite d'un célèbre voyage d'exploration devant aboutir aux Indes, mais qui se termina dans les Caraïbes. Les Espagnols, relayés par les Portugais, le répandront ensuite rapidement dans le monde. Tellement, que 50 ans après que les premiers fruits aient traversé l'Atlantique, ils migrèrent rapidement vers toutes les régions équatoriales du globe et furent adoptés par de nombreuses cultures aussi bien en Asie, qu'au Moyen-Orient et qu'en Afrique, ainsi que dans le Sud de l'Europe, notamment en Italie méridionale [114, 115]. Le piment, utilisé seul, ou en mélange avec d'autres épices, fut immédiatement incorporé aux cuisines locales, en grande partie parce qu'il constitue une source bien moins onéreuse que le poivre. Depuis quelques années, les Nord-Américains se sont pris d'un véritable engouement pour le piment, sous l'influence de la population hispanophone du sud-ouest. La gamme des produits offerts s'allonge chaque année : sauces, gelées et confitures, bière et vodka, sorbets, glaces et chocolats fins. Les ventes de sauces à base de piment supplantent aujourd'hui celles du ketchup, qui fut longtemps le condiment le plus populaire du continent [114].

Le piment de Cayenne est également utilisé dans la médecine traditionnelle africaine. Au Congo, les feuilles, en potion, sont béchiques et soignent les maux de cœur. Leur jus est recommandé en collyres contre les conjonctivites et céphalées, et les frictions minimiseraient les douleurs articulaires. Au Rwanda, la plante entière, sauf ses racines, aurait des propriétés antipaludéennes. Mais ce sont bien les fruits qui tant, en Afrique qu'aux Antilles, se révèlent polyvalents : anti-ictériques, antiœdémateux, antiscorbutiques, apéritifs, béchiques, diurétiques, excitants, stomachiques, toniques généraux, également utilisés contre les hémorroïdes, les lumbagos, les névralgies, les rhumatismes, en un mot une véritable panacée [35].

Parmi les usages thérapeutiques traditionnels qui lui ont été attribués, la médecine moderne a surtout retenu les effets analgésiques de la capsaïcine, la substance qui procure au piment de Cayenne sa saveur piquante si caractéristique. Cependant, il semble que les vertus du piment de Cayenne soient plus variées et nombreuses que les usages topiques actuellement reconnus en Occident [115].

2.4.1.3 Type de principe actif et extrait

Le piment est riche en acide ascorbique (vitamine C). Il contient également des flavonoïdes, des oligosaccharides, des hétérosides diterpéniques, un hétéroside de furanostanol. Sa coloration rouge est due à des caroténoïdes, dont la teneur augmente au cours de la maturation [34].

La capsaïcine (trans-8-méthyl-N-vanillyl-6-nonénamide) est un alcaloïde naturel extrait du fruit du piment. C'est un des membres des composés de la famille des vanilloïdes tels que la vanilline de la vanille, l'eugénol des clous de girofle et le zingéron du Gingembre. Les vanilloïdes possèdent le vanillyl (4-hydroxy-3-méthoxybenzylique) qui leur confère leur activité biologique [116].

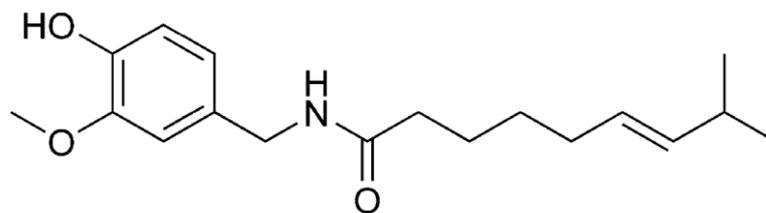


Figure 41 : Structure de la capsaïcine

Source : M. Hayman et P. C. Kam, «Capsaicin : A review of its pharmacology and clinical applications,» *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2008.

2.4.1.4 Aspect pharmacologique et études cliniques

La capsaïcine a été isolée pour la première fois en 1846 et sa structure a été déterminée en 1919. Elle se lie au récepteur vanilloïde (TRPV) qui est exprimé principalement par les neurones sensoriels. Le récepteur TRPV répond à des stimuli nocifs tels que la chaleur et les substances chimiques. Ce dernier joue un rôle important dans l'hyperalgésie inflammatoire. Lorsque la capsaïcine se lie avec ce récepteur spécifique, elle excite les neurones nociceptifs périphériques responsables de la perception de certains stimuli douloureux. Dans un second temps, le contact prolongé désensibilise ces récepteurs induisant une analgésie. Son effet analgésique résulte également de la libération de la substance P et de l'inhibition de sa recapture qui provoque une déplétion complète de cette dernière. Appliquée sur la peau, la capsaïcine provoque une sensation de brûlure qui laisse place à une anesthésie, principalement par inhibition des fibres C. Ainsi, les nerfs sensoriels ont perdu leur capacité à libérer des médiateurs impliqués dans la neurotransmission et l'inflammation [34, 116]. De plus, un essai a mis en évidence que, dans les états inflammatoires, les effets analgésiques induits par l'administration locale de capsaïcine sont considérablement améliorées [117]. Les potentiels thérapeutiques de la capsaïcine ont fait l'objet de nombreux travaux, mais l'interprétation des données des essais cliniques reste délicate car la brûlure initiale due à la capsaïcine rend difficile l'expérimentation en aveugle [34]. Toutefois nous allons voir que les résultats des études sont encourageants pour la recherche médicale.

Deux études relatives au traitement de la douleur liée à de l'arthrose du genou ont comparé une crème à base de capsaïcine à des doses de 0,025% utilisée quatre fois par jour pendant 4 semaines dans l'une et pendant 6 semaines dans l'autre. La première *versus* placebo a révélé que 69% des patients qui avaient utilisé la crème à base de capsaïcine ont montré une amélioration de l'intensité de la douleur après seulement 1 semaine et ce soulagement s'est maintenu pendant 4 semaines. L'autre essai a comparé une crème à base de 0,025% de capsaïcine, à laquelle il a été ajouté de la nitroglycérine, à une crème à la nitroglycérine seule, ainsi qu'à une crème placebo. Il a été conclu que la combinaison de la capsaïcine avec la nitroglycérine renforçait l'effet analgésique de la capsaïcine et semblait montrer une meilleure tolérance par rapport à la capsaïcine seule [118].

Une étude-bilan sur la capsaïcine pour le traitement des douleurs chroniques, telles que des douleurs neuropathiques et musculo-squelettiques a récemment été entreprise. Cette étude a mis en commun les résultats de six essais contrôlés en double aveugle contre placebo pour des douleurs neuropathiques (656 patients). Seuls des essais contrôlés

randomisés *versus* placebo qui avaient des résultats mesurés sur un minimum de 4 semaines et qui utilisaient 3 à 4 fois par jour le produit ont été inclus. La preuve de l'efficacité du traitement a été considérée lorsqu'il a été observé une réduction de 50% de la douleur, voire un soulagement complet, au repos ou en mouvement. L'étude a démontré que l'efficacité globale de la capsaïcine contre la douleur neuropathique est de 57% à 4 semaines et 60% à 8 semaines en utilisant une solution à 0,075% contre 42% avec le placebo après un traitement de 4 et 8 semaines [116].

Une autre étude-bilan relative à l'efficacité des patchs contenant 8% de capsaïcine (Qutenza®) sur des douleurs neuropathiques a mis en évidence son intérêt. L'analyse des données de chaque patient a été faite à partir d'études randomisées, en double aveugle, pour des durées de traitement allant de 2 à 12 semaines (1458 sujets traités dont 1120 souffrant de douleurs post-zostériennes et 338 atteints de douleurs neuropathiques associées au VIH). Ces études ont été réalisées avec des patchs contenant 8% de capsaïcine contre des patchs de contrôle à 0,04% de capsaïcine. Les analyses de ces résultats ont confirmé l'efficacité de Qutenza® pour soulager ces types de douleurs neuropathiques. Cette spécialité apporterait plus de 30% de réduction de la douleur pendant des mois après un seul traitement chez 45% des patients souffrant de douleurs neuropathiques post-zostériennes et chez 42% des patients atteints de douleurs neuropathiques associées au VIH. Les événements indésirables sont généralement transitoires, localisés et d'intensité légère à modérée [119]. Ce médicament est en attente d'une autorisation de mise sur le marché en Europe et est en cours d'évaluation par la Food and Drug Administration des États-Unis [115].

De façon générale, l'application locale de capsaïcine provoque une irritation et des brûlures. En moyenne, d'après les diverses études réalisées, environ 54% des patients utilisant la capsaïcine ont rencontré un ou plusieurs effets indésirables locaux, contre 15% avec le placebo. L'effet indésirable principal de la capsaïcine qu'est la brûlure ne peut être empêché de manière fiable avec l'utilisation d'anesthésiques locaux et cela constitue une limitation majeure à l'usage de la capsaïcine comme traitement topique. Une projection dans les yeux conduit à une douleur intense, une conjonctivite voire un blépharospasme. L'emploi de la capsaïcine peut provoquer de quintes de toux, une prudence particulière doit être faite chez les personnes asthmatiques. Si le piment est ingéré en grandes quantités, il peut provoquer des ulcères gastriques, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ainsi qu'une diarrhée brûlante [116].

Une meilleure compréhension du mécanisme d'action des agonistes et des antagonistes du récepteur TRPV1 devraient permettre le développement d'agents thérapeutiques plus

efficaces et mieux tolérés. Des analogues de la capsaïcine et TRPV1 antagonistes ont été synthétisés et ont donné un aperçu de leur potentiel thérapeutique. Les propriétés analgésiques d'un analogue de la capsaïcine ont été démontrées dans des études animales. Il serait plus puissant que la capsaïcine : 45 fois plus lorsqu'il est administré par voie orale, et 3 fois plus en sous-cutanée. Un avantage majeur de ce composé par rapport à la capsaïcine est l'absence de la bronchoconstriction, de changements de la pression artérielle et de sensation de brûlure. Son efficacité en préparation orale fournit également un avantage potentiel majeur par rapport à la capsaïcine [116].

2.4.1.5 Utilisation

Des organismes comme la Food and Drug Administration ont approuvé l'utilisation de la capsaïcine en application locale, pour les douleurs neuropathiques telles que, celles consécutives à une intervention chirurgicale, à un cancer ou encore celles chez les diabétiques, mais également pour soulager les douleurs arthrosiques et arthritiques. La spécialité correspondante (Zostrix®) est utilisable en France dans le cadre d'une ATU pour les douleurs neuropathiques post-zostériennes [34].

La capsaïcine 0,025 et 0,075 % a démontré son efficacité dans diverses pathologies douloureuses. En général, plusieurs semaines de traitement, trois à quatre fois par jour sont nécessaires avant qu'apparaisse un effet analgésique. La brûlure initiale qui suit l'application limite souvent l'application du traitement par le patient [7]. La capsaïcine a été utilisée en application locale dans certains syndromes douloureux chroniques tels que les névralgies post-herpétique, les douleurs musculo-squelettiques [116].

En France, l'Agence du Médicament admet l'utilisation traditionnelle par voie locale du fruit du piment pour le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures [34] tel que le Geldolor® [104].

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du BfArM précise que le fruit du piment est utilisé dans les algies musculaires des épaules et de la colonne vertébrale chez les adultes et les adolescents [34].

Capsicum frutescens L. est une plante aux nombreuses vertus thérapeutiques. Son usage pour sa forte teneur en capsaïcine est en pleine extension dans le monde de la médecine. Son utilisation en tant que co-analgésique dans le traitement des douleurs

neuropathiques et inflammatoires chroniques s'engage vers un avenir prometteur dans notre médecine occidentale.

2.4.2 La Griffe de chat, *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

2.4.2.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Uncaria tomentosa (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. ou la Griffe de Chat appartient à la famille des Rubiacées. Cette dernière est originaire des forêts tropicales du centre et de l'Est de la Cordillère des Andes, notamment du Pérou, de l'Equateur et de la Colombie, la Griffe de Chat pousse également au Guatemala, Costa Rica et au Panama [26].

Les tiges de cet énorme arbuste ligneux grimpant atteignent souvent une longueur allant jusqu'à une centaine de mètres avec un diamètre de plus de 20 cm. Son écorce est utilisée à des fins médicales. Les racines poussent à quelques centimètres de la surface du sol. Ses grandes feuilles, ovales et brillantes, sont disposées par paires et possèdent une épine en forme de faucille à la base du pétiole. En période de floraison, ces épines laissent place à des fleurs jaunes disposées en panicule [26].



Figure 42 : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Source : L. Vitetta, F. Cicuttini et A. Sali, «Alternative therapies for musculoskeletal conditions,» *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2008.

Toutefois, la désignation de « Griffe de Chat » n'est pas spécifique à *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC, au moins 18 plantes de la même région sont également connues sous ce nom, comme le deuxième représentant du genre *Uncaria* en Amérique du Sud : *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel. Ces deux plantes sont souvent confondues à tort. Bien qu'elles partagent le même nom et qu'elles ne se différencient que très peu en apparence, elles n'ont pas les mêmes constituants chimiques et le même mode de vie mais elles sont utilisées autant l'une que l'autre en Amérique du Sud [120].

2.4.2.2 Historique et usage traditionnel local

Le nom « Griffe de Chat », aussi utilisé en espagnol et en anglais, provient du fait que cette plante grimpante est munie d'épines recourbées. Les Ashaninka, les Campo et d'autres tribus de la forêt amazonienne du Pérou considèrent la Griffe de Chat comme une plante sacrée et lui attribuent une action sur l'esprit autant que sur le corps. Connue comme la panacée chez ces peuplades indigènes du Pérou, ils utilisent l'écorce interne de la plante depuis plus de 2 000 ans pour soigner les maladies graves, de l'asthme jusqu'au cancer, en passant par le diabète et l'arthrite, mais également comme tonique immunitaire, contraceptif et anti-inflammatoire [26].

Cette plante est restée inconnue de la médecine occidentale jusqu'à la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Des études ethnobotaniques récentes fournissent une explication à cela : en raison d'une vision du monde et d'une approche de la foi différentes, la connaissance des peuples autochtones du Nouveau Monde a rencontré des incompréhensions et une mauvaise interprétation de la part des conquérants et des missionnaires chrétiens. La puissance des guérisseurs de l'Empire Inca était considérée comme une « puissance démoniaque ». Les conséquences ont été le rejet de leur médecine traditionnelle, ainsi que la persécution de ces peuples indigènes qui avaient tenté de partager leurs connaissances avec les conquistadors [120]. Ce n'est qu'en 1974 que les scientifiques ont commencé à s'y intéresser et, dans les années 1990, la plante gagnait en popularité tant en Europe qu'en Amérique du Nord. Les Européens emploient de préférence l'espèce *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel. tandis que les Nord-Américains privilégient l'espèce *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Pour répondre à la demande mondiale, l'écorce interne des deux espèces est récoltée à grande échelle en Amérique du Sud. En 1999, les autorités péruviennes ont mis sur pied un système de surveillance et d'approbation des techniques de récolte afin de préserver la plante [121].

2.4.2.3 Type de principe actif et extrait

Cette plante contient des glucosides de l'acide quinoviques, des stérols, des flavonoïdes, des tanins dont l'épicatéchine et des proanthocyanines. Ces proanthocyanines ont déjà été isolés et possèdent des propriétés anti-oxydantes qui auraient une influence sur l'activité inflammatoire de l'écorce de la plante [122].

En plus des substances citées précédemment, cette plante possède deux groupes d'alcaloïdes oxindole : pentacycliques (POA) et tétracycliques (TOA). Les POA ont un effet immunostimulant et anti-inflammatoire. Les TOA sont à proscrire lors de la formulation de médicaments à base de Griffes de Chat. En effet, les TOA inhibent l'action des POA, mais ils peuvent également provoquer une chute de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et déprimer les fonctions immunitaires [120].

2.4.2.4 Aspect pharmacologique

Deux extraits d'*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC ont été testés dans une étude menée en 2002. L'extrait hydroalcoolique aurait une meilleure activité anti-inflammatoire que l'extrait aqueux. Pour une dose 50 mg/kg, l'extrait hydroalcoolique produirait un effet anti-inflammatoire équivalent à une dose de 7 mg/kg d'indométacine ; alors que pour obtenir la même activité, il faudrait une dose d'au moins 200 mg/kg pour l'extrait aqueux. La décoction des deux extraits montre une inhibition de 65 à 85 % de la production du TNF- α dans le processus inflammatoire *in vitro* sur un modèle murin [123]. Cette théorie a de nouveau été démontrée dans une étude plus récente de 2010 [124]. De plus, les composés de cette plante agiraient sur l'expression de la NO synthase inducible, et donc sur la libération d'oxyde nitreux dans le processus inflammatoire, mais également sur l'inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6) et de la production de PGE2 sur des modèles de rats *in vitro*. Par contre, l'activité des constituants de la Griffes de Chat reste modérée face aux cyclo-oxygénases 1 et 2 [123, 125].

L'association d'*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC à un AINS semble intéressante, puisque d'une part la Griffes de Chat a des propriétés anti-inflammatoires, et d'autre part elle aurait un effet protecteur sur le tractus gastro-intestinal. Cette association

permettrait de diminuer les doses d'AINS ainsi que les troubles gastriques liées à cette classe thérapeutique pour une même efficacité [126].

Une étude, publiée en 2002, a été menée auprès de 40 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et prenant soit de la sulfasalazine (Salazopyrine®), soit de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®). Durant 24 semaines, un groupe a reçu en plus du médicament, soit un extrait de Griffes de Chat (20 mg par jour d'un extrait normalisé), soit un placebo. Après cette période, les chercheurs ont observé une baisse de 53 % du nombre d'articulations douloureuses chez les sujets qui avaient reçu l'extrait contre 24 % chez ceux qui avaient pris le placebo. Durant les 28 semaines suivantes, les 37 patients restants ont tous reçu l'extrait. Les chercheurs ont pu observer une diminution du nombre d'articulations douloureuses et enflées chez ceux qui avaient pris un placebo au cours de la première phase [127].

Dans une étude de 2012, la mitraphylline s'est révélée être le principal alcaloïde oxindolique pentacyclique présent dans l'extrait chloroformique de l'écorce de cette plante. Cette substance a été testée *in vivo* chez un modèle murin. Elle agirait contre les cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le processus d'inflammation. La mitraphylline pourrait être considérée comme un nouveau composé pour le développement d'un traitement anti-inflammatoire, mais d'autres études doivent être menées afin de déterminer la concentration de mitraphylline dans les extraits et son rôle exact dans l'activité anti-inflammatoire de la plante [128]. Une étude plus ancienne montre que les alcaloïdes d'*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC jouent un rôle important dans son effet anti-nociceptif [129]. Il serait donc intéressant d'isoler les composés de la Griffes de Chat qui contribuent à son activité thérapeutique afin d'optimiser la formulation d'éventuelles thérapeutiques [128].

Uncaria guianensis (Aubl.) Gmel. a fait également l'objet d'essais cliniques puisque cette plante possède aussi des propriétés anti-inflammatoires. Une étude, randomisée en double aveugle versus placebo, menée en 2001 pendant 4 semaines, montra que l'extrait aqueux de cette plante améliorait significativement la douleur et les problèmes d'arthrose du genou par rapport au placebo [130]. Des essais ont comparé cette dernière à *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC afin de déterminer laquelle de ces deux plantes aurait le meilleur rapport bénéfice/risque dans le traitement de la douleur notamment chez des personnes souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde. Leurs mécanismes d'action anti-inflammatoire sont sensiblement les mêmes. *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. aurait une teneur plus importante en alcaloïdes, mais *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel aurait des activités anti-inflammatoire et anti-oxydante plus puissantes, [125, 131]. Par contre, la fabrication de médicaments à base d'*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. serait plus facile à obtenir que pour *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel [131].

En cas de maladies auto-immunes, telles que le lupus ou la sclérose en plaques, les scientifiques recommandent d'éviter la prise de Griffes de Chat de façon régulière, afin de ne pas trop stimuler le système immunitaire. Les herboristes déconseillent son usage chez les enfants de moins de trois ans et recommandent aux femmes qui allaitent d'éviter d'en consommer, il en est de même pour les femmes enceintes puisque cette plante a été employée comme contraceptif et abortif. Dans le cas de greffes d'organes ou de peau, la Griffes de Chat pourrait contrer l'effet des médicaments antirejet. Il a également été rapporté quelques légers troubles gastro-intestinaux passagers [121, 132].

Bien que les différents modes d'action de cette plante n'aient pas été complètement élucidés, les propriétés anti-oxydantes et immuno-modulatrices de ses composés sembleraient certainement jouer un rôle important dans son action anti-inflammatoire. Des études plus approfondies doivent être menées pour pouvoir déterminer l'efficacité des extraits de cette plante, ou de ses composés actifs, à long terme, ainsi que son profil toxicologique.

2.4.2.5 Utilisation

L'Organisation Mondiale de la Santé a organisé en 1994 à Genève la Première Conférence Internationale sur *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.. Les bienfaits de cette plante furent reconnus unanimement. Depuis la découverte de la quinine, aucune plante de la forêt humide n'avait suscité autant d'intérêt de la part de la communauté scientifique. Leurs recherches se sont concentrées essentiellement sur les alcaloïdes, six d'entre eux étant capables d'améliorer l'immunité. Pour cinq d'entre eux, il a été reconnu sur le plan clinique des effets contre la leucémie, les tumeurs, les ulcères, les infections et l'arthrite [133].

Son utilisation actuelle reste traditionnelle. La Griffes de Chat est surtout utilisée pour soulager les douleurs inflammatoires ou pour stimuler le système immunitaire. Il n'existe pas d'études permettant de déterminer quel dosage ou quel type de préparation (plante brute, extraits solides ou fluides, etc.) donnerait les meilleurs résultats. Les préparations sont utilisées actuellement selon son usage traditionnel et en fonction des résultats des essais cliniques. Son écorce est utilisée en décoction ou sous forme de capsule. Cette plante est consommée sous forme de teinture et d'extrait. La composition et le dosage des extraits du commerce peuvent varier. Il n'existe pas de données fiables concernant la normalisation

optimale de tels extraits. Certains spécialistes en produits de santé naturels recommandent néanmoins de privilégier les extraits standardisés contenant 3 % d'alcaloïde ou 1,3 % d'oxindoles pentacycliques par dose [121].

2.4.3 La Gaulthérie, *Gaultheria procumbens* L.

2.4.3.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

La Gaulthérie ou *Wintergreen* ou encore appelé Thé du Canada ou Thé des bois appartient à la famille des Ericacées. Cette plante vivace, des bois secs ou frais, s'épanouit sur sols acides, dans les États du Nord-est des États-Unis et du Canada. Petit buisson aromatique dont les tiges feuillées s'élèvent sur un rhizome à 10 à 20 cm au-dessus du sol. Chacune de ses tiges supporte quelques feuilles coriaces et ovales, regroupées vers son apex. Brièvement pétiolées, ces feuilles possèdent un limbe elliptique ou oblong. Les fleurs, blanches ou roses, en forme de clochette, sont portées par de courts pédoncules, ont un calice en soucoupe et une corolle en barrique. A ses fleurs succèdent des baies rouges, brillantes, d'1 cm de diamètre. Ses feuilles, ses fruits et son huile essentielle sont utilisés à des fins médicales [26, 35].



Figure 43 : *Gaultheria procumbens* L.

Source : <http://fr.wikipedia.org>

2.4.3.2 Historique et usage traditionnel local

Les Indiens utilisaient la Gaulthérie pour soigner les maux de dos et de tête, les rhumatismes, les fièvres et les maux de gorge. Les feuilles ont servi de substituts de thé pendant la guerre de l'indépendance américaine (1776-1784). Au XIX^{ème} siècle, Samuel Thomson, le fondateur de la phytothérapie américaine la mélangeait avec du muguet pour soigner la rétention d'eau sévère. C'est en 1844, que fut découvert le salicylate de méthyle dans la Gaulthérie. Boire du thé réalisé à partir des feuilles de thé des bois est un traitement traditionnel américain contre les rhumes, maux de tête, maux d'estomac et la fièvre, ce même thé a également été utilisé comme un lavage pour les muscles endoloris [26, 82].

Certaines tribus d'Inuits du Labrador mangent les baies crues et utilisent les feuilles pour calmer les maux de tête, les douleurs musculaires et les maux de gorge [26].

2.4.3.3 Type de principe actif et extrait

Par distillation, on extrait des feuilles le monotropitoside ou gaulthérine, qui s'hydrolyse en salicylate de méthyle [35]. C'est le composant majoritaire de l'huile essentielle de cette plante [34]. L'huile essentielle de Wintergreen est un liquide fluide jaune ou rose pâle qui est fortement aromatique avec une odeur boisée et douce, dont les composants sont le salicylate de méthyle (environ 98%), l' α -pinène, le myrcène, le δ -3-carène, le limonène, le 3,7-guaiadiene, le δ -cadinene qui donnent à cette plante une odeur caractéristique de « médicament » lorsque ses feuilles sont froissées [134]. L'infusion de ces mêmes feuilles se révèle, par ses tanins, astringente et antidiarrhéique [35].

2.4.3.4 Aspect pharmacologique

L'application de cataplasmes de thé des bois, des onguents ou des crèmes soulage les douleurs et met en avant les propriétés analgésiques de l'huile essentielle de Wintergreen. Quand il est frotté sur la peau, le salicylate de méthyle a un effet similaire à celui de l'aspirine. Il peut soulager les douleurs liées aux rhumatismes et à l'arthrite, qui comprennent l'inflammation des ligaments et la douleur des articulations [134].

Aujourd'hui, il n'y a pas d'essais cliniques faits sur cette plante à cause de sa grande toxicité et son utilisation actuelle est basée sur son usage traditionnel. En effet, il faut savoir que 30 ml d'huile de Wintergreen est équivalent à 55,7 g d'aspirine, soit environ 171 comprimés d'aspirine pour adultes. Cette conversion illustre bien la puissance et la toxicité potentielle de l'huile de Wintergreen, même en petites quantités [135]. L'ingestion de 30 ml peut être une dose mortelle et même dès 6 ml pour l'adulte. De même, une dose de 4 ml chez un enfant peut être une dose fatale [136].

En cas d'intoxication au salicylate, la dose ingérée et l'âge du patient sont les principaux facteurs qui déterminent la gravité. Le salicylate de méthyle est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, l'apparition des symptômes cliniques est rapide, habituellement en moins de 2 h après l'ingestion, mais les taux sanguins de salicylate peuvent être détectés dès 15 minutes après l'ingestion [135]. Les symptômes fréquents liés à une intoxication sont nausées, vomissements, acouphènes, surdité, transpiration, hyperventilation, alcalose respiratoire et acidose métabolique. D'autres effets indésirables peu fréquents peuvent apparaître tels que le coma, la fièvre, l'hypoglycémie, l'hypokaliémie, une hémorragie gastro-intestinale, une rétention liquidienne, un œdème pulmonaire, un syndrome de détresse respiratoire, un œdème cérébral ou encore une insuffisance rénale [136].

Le thé des bois doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux salicylates, d'asthme ou des polypes nasaux [135]. Le salicylate liquide se dissout rapidement dans les tissus et aussi dans les capillaires, donc une surconsommation est aussi risquée que la surutilisation de l'aspirine [134]. Des cas d'intoxications ont été signalés à la suite de l'utilisation du salicylate de méthyle contenu dans des pâtes de dentifrice ou dans des liniments, chez des patients ayant des antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité à l'aspirine. L'utilisation de cette plante est contre-indiquée chez les patients présentant une inflammation gastro-intestinale. L'usage concomitant d'huile de Wintergreen et de warfarine peut augmenter l'INR et le risque de saignement en raison d'une absorption systémique du salicylate de méthyle [135].

2.4.3.5 Utilisation

Les feuilles de Gaulthérie sont utilisées en Amérique du Nord surtout, pour élaborer de l'« essence de wintergreen » qui entre dans la formulation de produits d'hygiène buccale et

de cosmétiques. Mais le salicylate de méthyle qui entre dans ces produits est en fait, souvent aujourd'hui, d'origine synthétique [42].

La Commission E du ministère de la Santé allemand admet l'usage traditionnel des feuilles de Gaulthérie, sous forme de crèmes, de gels ou de lotions, pour une teneur de 10 à 20% de salicylate de méthyle, en tant qu'antalgique et anti-inflammatoire [137].

L'huile de Wintergreen est utilisée par voie locale (diluée) ou en aromathérapie comme un remède populaire contre les douleurs musculaires et articulaires, dans l'arthrose, la cellulite, l'obésité, l'œdème, la mauvaise circulation, les maux de tête, les maladies cardiaques, l'hypertension, les rhumatismes, les tendinites, les crampes, l'inflammation, l'eczéma, le soin des cheveux, le psoriasis, la goutte, des ulcères, des os fracturés ou meurtris. Le Wintergreen est également utilisé dans certaines applications en parfumerie et comme agent aromatisant pour dentifrice, chewing-gums, boissons gazeuses, confiseries. Une application surprenante est le dérouillage et le dégraissage des machines. Le Thé du Canada est particulièrement efficace pour éliminer la corrosion faite par l'eau de mer [134].

Le potentiel toxique des médicaments topiques contenant du salicylate de méthyle ou de l'huile de Thé des Bois devrait être pleinement apprécié par les médecins et le grand public. Un avertissement adéquat dans la notice d'emballage ainsi que la limitation de la taille des bouteilles disponibles (par exemple, à moins de 10 ml) pourraient aider à réduire la menace d'intoxication grave au salicylate de méthyle [136].

La toxicité de la Gaulthérie freine énormément les recherches scientifiques chez l'Homme. Ici, les professionnels de santé doivent jouer leur rôle de prévention concernant l'utilisation de l'huile essentielle de cette plante particulièrement toxique à faible dose. Son usage ne doit pas faire l'objet d'un traitement de première intention dans le soulagement de la douleur, d'autant plus qu'il existe des ressources naturelles apparemment aussi efficaces et bien moins dangereuses que la Gaulthérie.

Après avoir voyagé à travers l'Asie, l'Amérique, en passant par l'Afrique, nous allons consacrer ce dernier chapitre à l'Europe, patrie de la médecine moderne occidentale. Nous étudierons successivement le Saule, la Reine des Prés et enfin la Grande Camomille, après une introduction sur l'histoire de la médecine traditionnelle européenne.

2.5 L'Europe

A l'aube de toutes les civilisations, la loi des Signatures a été adoptée comme base de la médecine de l'Europe à la Chine, en passant par l'Amérique précolombienne et ce, pendant des siècles. Cette loi repose sur le principe « *Similia Similibus Curatur* », qui signifie « Les semblables soignent les semblables », aussi appelée « théorie des Signatures », elle s'appuie sur le principe que la forme des plantes, mais aussi leur couleur, leur odeur ou leur habitat, indiquent les maladies qu'elles sont capables de guérir. A l'Antiquité, cette loi a été mise de côté au profit de la théorie des « quatre humeurs » qui régna jusqu'au XVII^{ème} siècle. Cette loi nous vient de d'Empédocle (485-435 avant J.-C.), philosophe et médecin grec. Elle fut reprise par Galien (129-201 après J.-C.), originaire de Pergame et médecin personnel de l'empereur romain Marc-Aurèle. Il développa ses idées en s'appuyant sur les écrits d'Hippocrate (460 – 377 avant J.-C) et d'Aristote (384-322 avant J.-C.). Selon ces préceptes, le monde serait composé de quatre éléments : le feu, l'eau, la terre et l'air. De ce fait, Hippocrate attribua aux plantes différentes propriétés : chaude, sèche, froide et humide. Aristote approfondit et confirma la théorie des quatre humeurs selon laquelle quatre principaux fluides, ou humeurs, circulent dans l'organisme : le sang, la bile jaune du foie, la lymphe (ou phlegme, ou pituite), et la bile noire (ou atrabile ou mélancolie) ; la présence de ces quatre humeurs en quantités égales dans l'organisme était considérée comme « idéale ». Cependant, une ou deux d'entre elles prédominent chez la plupart des êtres humains, déterminant ainsi les tempéraments ou caractères spécifiques. Les médecins de l'époque estimaient qu'un déséquilibre dans le système humoral entraînait des troubles physiques et mentaux en utilisant la théorie des quatre humeurs [26, 138]. A la même époque, deux autres auteurs classiques influencèrent profondément la tradition herboriste européenne. Avec son *De materia medica*, fondé sur l'observation de près de 600 plantes, le Grec Dioscoride, chirurgien dans l'armée romaine rédigea un ouvrage de référence très précis sur les plantes médicinales. De son côté, Pline l'Ancien compila les travaux de plus de 400 auteurs dans son *Histoire naturelle*, recensant, entre autres, tous les herbiers de son temps [26].

Au XVI^{ème} siècle, la théorie des « quatre humeurs » fut abandonnée un temps à cause d'un chimiste, Paracelse (1493-1541), qui rejeta les théories de Galien. Surnommé « père de l'alchimie », il travailla sur les dosages des substances, il affirmait que la toxicité des plantes ne dépendait que de leur concentration. De plus, il contribua au regain d'intérêt pour la doctrine des signatures. Les alchimistes de l'époque l'intègrent à leurs théories et vont tenter de la systématiser. Elle influença fortement la science moderne avant de tomber dans l'oubli, il n'y a guère plus de deux siècles [138]. La fin du XVIII^{ème} siècle, époque à laquelle la chimie

se développe considérablement, est le point de départ de deux types de médecines à base de plantes : l'extraction de principes actifs purs et la phytothérapie au sens étymologique, qui préconise l'utilisation de la plante entière (ou des fragments de plantes) sous forme de tisanes ou de gélules.

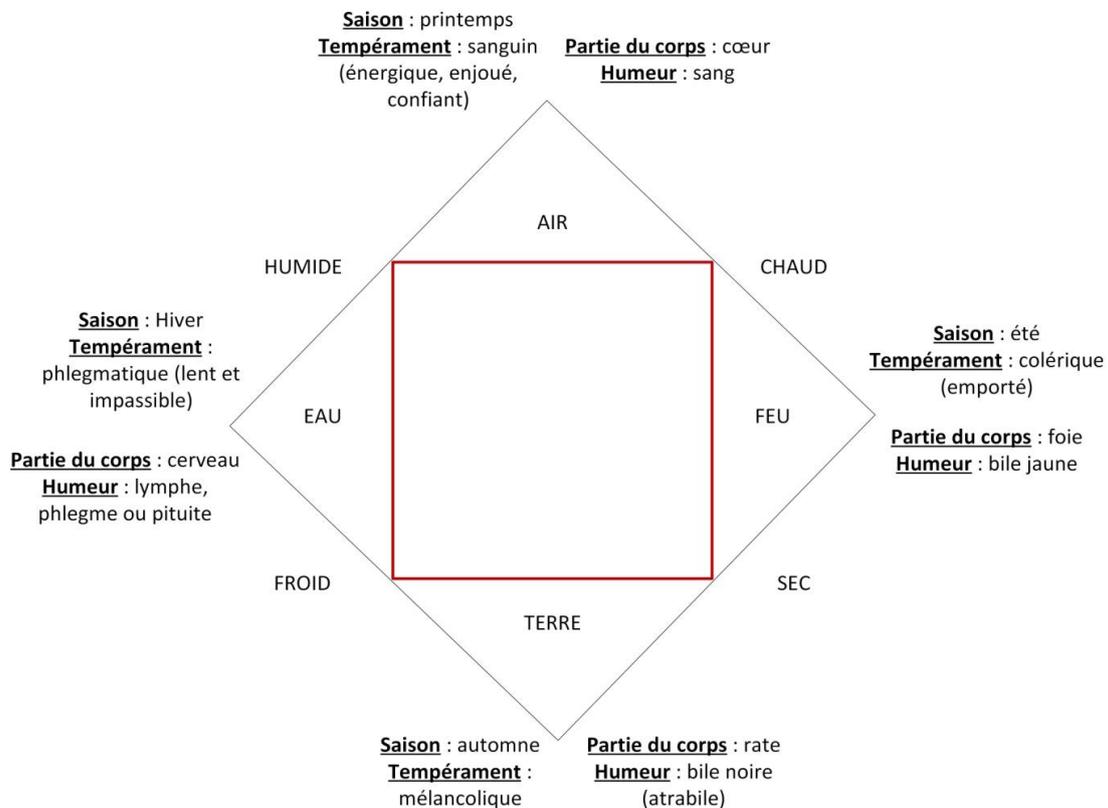


Figure 44 : La théorie des « quatre humeurs ».

La phytothérapie actuelle exclut l'extraction des principes actifs et se limite uniquement à l'utilisation de la plante entière ou de fragments. Aujourd'hui, en Europe, elle connaît un engouement croissant. En France et en Belgique, les ventes de plantes médicinales augmentent de manière spectaculaire, bien qu'elles ne soient pas remboursées par les organismes de l'assurance maladie. En Allemagne, ce sont les médecins qui proposent les plantes à leurs patients, afin d'améliorer les ordonnances médicamenteuses. En Espagne, parallèlement aux médecins, les herboristes traditionnels exercent toujours, contrairement à la France, où le diplôme d'herboriste créé en 1910 fut supprimé en 1941 [26].

Il est important de noter que même si les théories européennes, hindoues et chinoises diffèrent largement, elles partagent toutes l'idée que la maladie est provoquée par un déséquilibre entre les différentes composantes de l'organisme, et que le but du guérisseur est de restaurer cet équilibre.

2.5.1 Saule, *Salix alba* L.

2.5.1.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Salix alba L., Saule Blanc, Osier Blanc ou Saule argenté appartient à la famille des Salicacées. Cet arbre dioïque est commun dans les zones humides de toute l'Europe. Cette plante possède une écorce gerçurée et des branches dressées mais souples. Ses feuilles lancéolées sont alternes, simples, finement denticulées. Chaque dent correspond à l'extrémité d'une nervure qui se termine par un appendice glanduleux. Les feuilles sont de couleur blanchâtres-soyeuses, surtout à la face inférieure. Les inflorescences sont des chatons unisexués qui apparaissent avant ou en même temps que les feuilles. Ses fleurs sont petites, régulières, portées par une bractée souvent pubescente. Les fleurs mâles sont dominées par de multiples étamines aux anthères d'or. Le périanthe est limité à quelques restes de sépales formant 1 à 2 glandes nectarifères frangées. La corolle est absente. Ces fleurs sont adaptées à la pollinisation anémophile, mais l'appareil nectarifère du Saule attire aussi les insectes. Le gynécée des fleurs femelles comprend 2 à 4 carpelles, formant un ovaire supère uniloculaire multiovulé à placentation pariétale. Le fruit est une capsule loculicide, contenant de très nombreuses graines poilues [35, 42]. La partie utilisée est l'écorce qui est récoltée sur de jeunes branches et employée fraîche ou séchée [26].



Figure 45 : *Salix alba* L.

Source : <http://fr.wikipedia.org>

2.5.1.2 Historique et usage traditionnel local

Au troisième millénaire avant Jésus-Christ, les premières ordonnances connues, rédigées sur des tablettes d'argile en Mésopotamie, mentionnaient déjà des médications à base de Saule pour soigner les maux de tête. La pharmacopée sumérienne, comme celles de l'Amérique précolombienne et de l'antiquité grecque, utilisait déjà les feuilles de Saule et les égyptiens connaissaient également leurs propriétés antalgiques. Dans le papyrus Ebers, il existe une description très précise d'états inflammatoires répondant bien à la prise de tisane à base de feuilles de Saule. Les Spartiates avaient élevé à Asclépios, dieu grec de la Thérapeutique, une statue taillée symboliquement dans un tronc de saule. Hippocrate, père de la médecine moderne, recommandait une tisane de feuilles de Saule pour soulager les douleurs de l'enfantement, des tisanes de l'écorce de cet arbre pour traiter les rhumatismes ou faire baisser la fièvre. Au 1^{er} siècle de notre ère, Celse utilisait des extraits de feuilles de Saule pour atténuer les douleurs, tout comme Dioscoride qui prescrivait une décoction de feuilles et d'écorces de Saule Blanc dans un but antalgique mais aussi pour la goutte. Pline l'Ancien, dans la première encyclopédie romaine et Galien, dans la seconde encyclopédie, insistaient sur l'intérêt des propriétés des feuilles de Saule. Galien, dans son ouvrage, fut le premier à décrire ses effets anti-inflammatoire et antipyrétique. Au Moyen-âge, le Saule fut délaissé par la médecine officielle à cause de son goût amer dû à la salicine. Son usage devait uniquement être restreint à la vannerie. Selon la théorie des signatures, les anciens disaient de cet arbre qu'il poussait « les pieds dans l'eau sans en souffrir », et avaient émis l'hypothèse que son écorce protectrice était efficace contre les maladies dues aux mouillés : fièvre et rhumatismes [2, 139].

En 1828, à Munich, Johann Buchner a extrait de l'écorce de saule des cristaux jaunes disposés en aiguilles : la salicine, au goût amer. En 1853, le pharmacien français Charles-Frédéric Gerhardt fut le premier chimiste à avoir synthétisé l'aspirine à partir de l'acide salicylique, mais celui-ci ne put démontrer ses propriétés antalgiques et antipyrétiques. En 1895, la société Bayer fondée en 1863 par le chimiste Friedrich Bayer et initialement spécialisée dans les colorants, décida de s'intéresser aux produits pharmaceutiques. Cette dernière engagea des scientifiques dont le pharmacien Félix Hoffman. Il réussit, en 1897, à synthétiser un acide acétylsalicylique pur et stable, efficace contre les douleurs et surtout bien toléré par l'estomac. La légende raconte que le père de ce jeune chimiste souffrant d'un rhumatisme inflammatoire, calmé par l'acide salicylique, mais le tolérant mal sur le plan digestif, aurait demandé à son fils de lui trouver un remède miracle. En l'absence de législation sur les médicaments, c'est sans expérience préalable chez l'animal et chez l'Homme que ce pharmacien fit bénéficier en toute impunité son vieux père de sa

découverte. Un siècle plus tard, le vieux Hoffman aurait-il pu en profiter ? À cause de sa toxicité digestive et surtout de ses effets tératogènes chez le rat, l'Autorisation de Mise sur le Marché serait peut-être aujourd'hui refusée à l'aspirine [2, 139].

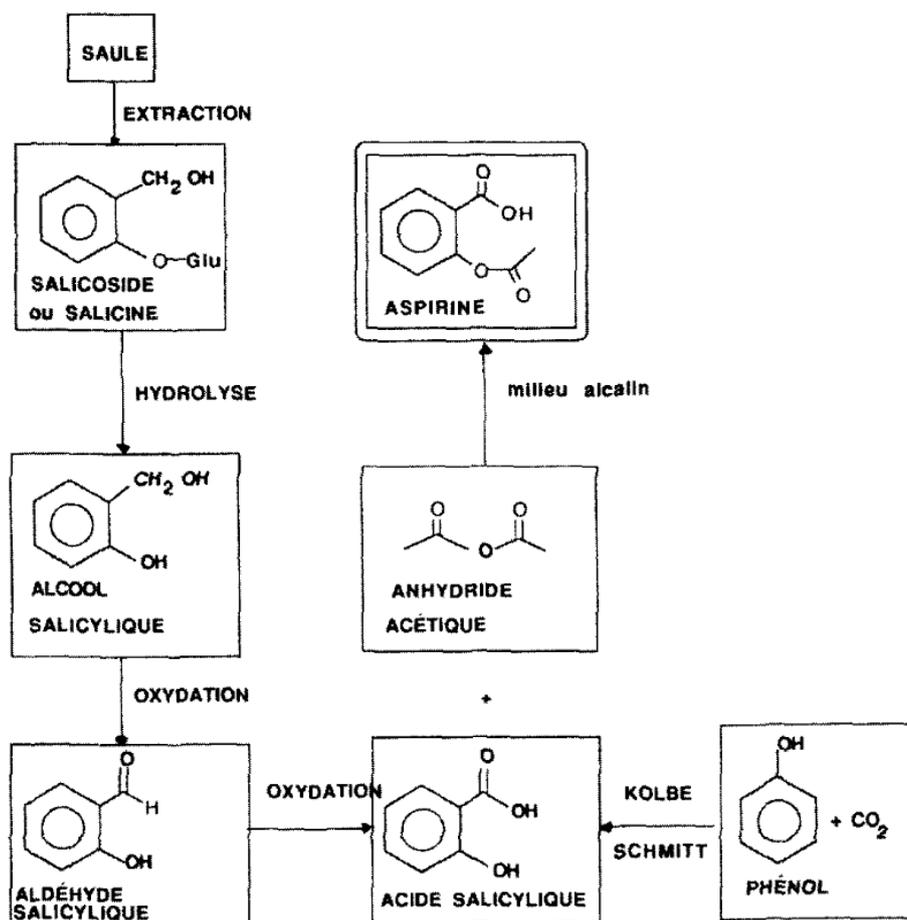


Figure 46 : Filiation chimique du Saule à l'aspirine.

Source : H. Lévesque et O. Lafont, «L'aspirine à travers les siècles: rappel historique,»
Revue Médicale Interne, 2000.

L'antériorité française de la fabrication de l'acide acétylsalicylique ne permit pas à la firme Bayer de déposer un brevet en Allemagne, pour protéger leur invention, seule une marque déposée leur assura la propriété industrielle. Après une première commercialisation en poudre conditionnée en flacon en verre, l'aspirine fut, dès 1904, proposée sous forme de petits comprimés blancs sous tube en verre, et c'est sous cette présentation que le produit s'est répandu à travers le monde, pour ses propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires. Observée dans les années 1940, mais considérée plutôt comme un effet secondaire que comme une vertu thérapeutique nouvelle, l'action anticoagulante de

l'aspirine ne fut prise en considération qu'en 1948 par Gibson, qui la proposa avec succès chez des patients souffrant d'angine de poitrine et de maladies thromboemboliques. Même si la toxicité gastrique avait été suggérée plusieurs années auparavant, la possibilité d'hémorragies digestives liées à la prise d'aspirine ne fut signalée que dans les années 1950. Dans les années 1980, la possibilité d'un syndrome de Reye, souvent mortel chez l'enfant, décrit à Sidney, conduisit plusieurs pays à suspendre la commercialisation de certains médicaments pédiatriques contenant de l'aspirine. En 1982, John Vane, Bengt Samuelsson et Sune Bergström reçurent le prix Nobel de physiologie et de médecine pour avoir prouvé que les effets antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques de l'aspirine sont liés à une inhibition de la production des prostaglandines par blocage des cyclo-oxygénases. En outre, cette molécule prise au long cours pourrait aussi posséder des effets préventifs sur certains cancers de l'intestin, voire de façon plus hypothétique sur d'autres maladies telles que la cataracte ou les migraines. L'aspirine est loin de nous avoir révélé tous ses secrets. Le petit cachet blanc peut même se vanter d'avoir « marché » sur la lune, puisqu'en 1969, il accompagna Neil Armstrong lors de son grand pas pour l'humanité [2, 139].

2.5.1.3 Type de principe actif et extrait

L'écorce de Saule renferme principalement des glucosides de l'alcool salicylique. Sa teneur en dérivés salicyliques peut aller jusqu'à 11 %. Le composé majoritaire est le salicoside, un glucoside phénolique, appelé également salicine. Ce salicoside est accompagné de salicortine et de ses dérivés benzoylés. Ces dérivés de la salicortine sont thermolabiles et partiellement transformés en salicoside lorsque l'écorce est séchée à température élevée. Alors que la salicine semblerait être le principal constituant responsable de l'activité antalgique de l'écorce de Saule, cette dernière renfermerait également d'autres types de phénols : acide salicylique, caféique... mais également des flavonoïdes et des tanins dont la teneur peut aller jusqu'à 20 %. Ces composés pourraient contribuer à son effet global [26, 34].

2.5.1.4 Aspect pharmacologique

Le mécanisme d'action de l'écorce de Saule Blanc est semblable à celui de l'aspirine. Les mécanismes d'action de l'aspirine ciblent à la fois le NF-kB et les voies des cyclo-oxygénases (COX). Ils inhibent la voie NF-kB dans les cellules endothéliales et bloquent donc l'activation du NF-kB ce qui engendre l'inhibition du recrutement des leucocytes. L'aspirine est un inhibiteur non sélectif de la COX-1 et COX-2, qui a pour conséquence de bloquer la production de prostaglandines inflammatoires. La salicine de l'écorce de Saule Blanc est transformée en acide salicylique par le foie et est considérée comme ayant moins d'effets secondaires que l'aspirine. Cependant, elle est plus coûteuse que l'aspirine, et ne doit pas être utilisée chez les enfants pour éviter le risque de syndrome de Reye, ou chez les patients atteints d'ulcère gastroduodénal, de diabète, de troubles hépatiques ou rénaux, ou d'autres conditions pathologiques mal contrôlées dans lesquelles l'aspirine serait contre-indiquée [132].

Diverses études randomisées, contrôlées contre placebo ont montré que l'écorce de Saule Blanc a une efficacité comparable à des anti-inflammatoires et à l'aspirine. Une étude de 4 semaines randomisée en double aveugle, réalisée en 2000, a évalué l'efficacité de l'extrait d'écorce de Saule chez 210 patients souffrant de lombalgies chroniques et présentant des crises de douleur avec un score d'au moins 5 à 10 sur l'échelle visuelle analogique. Les patients ont reçu des gélules à base d'extrait sec de Saule contenant 120 mg de salicine ou des gélules de placebo. Ces malades, divisés en 3 groupes, ont eu soit 120 mg de salicine deux fois par jour, soit 120 mg une fois par jour et le placebo pour la deuxième prise, soit le placebo deux fois par jour. Il a été autorisé jusqu'à 400 mg par jour de tramadol comme médicament de secours, si les douleurs étaient importantes. Les critères de jugement principaux ont été : le nombre de patients qui n'ont plus ressenti de douleur, et ceux qui n'ont pas eu besoin d'utiliser de tramadol pendant au moins 5 jours durant la dernière semaine de l'étude. Dans la dernière semaine de traitement 39% des patients ayant reçu les 240 mg de salicine, 21% des patients ayant eu 120 mg de salicine, et 6% de ceux recevant le placebo ont validé ces critères. Les patients dans le groupe placebo ont eu besoin de plus de tramadol au fur et à mesure que l'étude avançait par rapport aux deux autres groupes [140].

Une autre étude randomisée en double aveugle de 2001, contrôlée par placebo comprenait 78 patients atteints d'arthrose de la hanche ou du genou. Les patients ont reçu, soit 2 comprimés par jour d'écorce de saule correspondant à 240 mg de salicine par jour, soit un placebo pendant 2 semaines. Avant le début de l'étude tous les patients ont pris pendant 4 à 6 jours un placebo, afin d'obtenir une période de sevrage de tout médicament

pouvant agir sur la douleur. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes et les analgésiques n'ont pas été autorisés tout au long de l'étude. Il a été observé un effet analgésique modéré. Selon l'indice du Westren Ontario and McMaster Universities (WOMAC) utilisé pour évaluer l'état des patients atteints d'arthrose de la hanche ou du genou, le score de douleur a été réduite de 14% après 2 semaines de traitement à la salicine, alors que chez les patients qui ont reçu le placebo, il fut observé une hausse de la douleur de 2%. Le test avec l'échelle visuelle analogique a confirmé l'efficacité de la salicine [49].

Un essai randomisé ouvert également réalisée en 2001 chez 228 patients âgés de 18 à 80 ans a prouvé que l'extrait de Saule était aussi efficace qu'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2. Les patients ont tous présenté sur une période de 6 mois des crises aiguës de lombalgie. Pendant 4 semaines, un groupe de 114 patients a reçu 12,5 mg par jour de rofécoxib, un inhibiteur de cyclo--oxygénase 2, et l'autre groupe de 114 patients 240 mg par jour de salicine. Les doses de chaque produit ont été choisies selon les recommandations existantes. Tous les patients étaient libres d'utiliser en plus des traitements conventionnels supplémentaires s'ils le jugeaient nécessaire. A la fin des 4 semaines de cette étude, 60 % des patients de chaque groupe ont bien répondu au traitement, avec une diminution de 30 % de la douleur. Peu de patients des deux groupes ont eu recours à des traitements anti-inflammatoires ou antalgiques (conventionnels) supplémentaires. Il n'y a eu aucune différence d'efficacité entre les 2 groupes traités et l'incidence des effets indésirables a été similaire [141].

Une étude multicentrique, ouverte, de 2008, a examiné l'efficacité et la tolérance d'extrait d'écorce de Saule chez des patients atteints de gonarthrose et de coxarthrose par rapport aux thérapies conventionnelles. 90 patients ont été traités avec une préparation standardisée d'extrait d'écorce de Saule, 41 patients ont reçu un traitement standard prescrit par un médecin et 8 patients ont eu une combinaison des deux. Après 6 semaines de traitement, l'efficacité et la tolérance ont été déterminés par le médecin, grâce aux signes cliniques des patients, à l'enregistrement d'événements indésirables et à la tolérance globale, mais également grâce aux patients qui ont répondu à des questions relatives à leurs douleurs, leurs raideurs selon l'indice de WOMAC, et à leur état général de santé. Un total de 88 patients dans le groupe de l'écorce de Saule et 40 patients dans le groupe de référence ont terminé l'étude. Les médecins et les patients ont jugé que le traitement à l'écorce de Saule était aussi efficace qu'un traitement conventionnel. Les médecins et les patients ont évalué que la tolérance à l'extrait d'écorce de Saule était meilleure que celle du traitement conventionnel. Aucun effet indésirable ne fut observé chez les patients recevant l'extrait d'écorce de Saule, alors qu'il a été observé un cas de symptôme de reflux dans le groupe de

référence. Pour le traitement des cas légers à assez sévère de gonarthrose et de la coxarthrose, l'effet de l'extrait d'écorce de saule est comparable à celui des traitements standards, sans les effets secondaires correspondants aux traitements classiques. Cette étude de cohorte a montré que le traitement de la gonarthrose et de coxarthrose avec de l'extrait d'écorce de saule standardisé peut donner des résultats comparables aux thérapies conventionnelles uniquement pour des douleurs légères à assez sévères [142].

Selon l'ESCOP, l'écorce de Saule ne semble pas induire d'évènements indésirables particuliers et elle ne modifie l'agrégation plaquettaire que très modérément. Au cours des essais cliniques, il a pu être observé quelques cas de réactions cutanées. Si aucun effet indésirable notable ou interaction médicamenteuse ne semble avoir été rapporté, la théorie de la survenue d'incidents identiques à ceux qui surviennent avec les salicylés n'est pas à exclure [34]. De plus, l'écorce de Saule Blanc ne doit pas être utilisée chez les enfants et adolescents de moins de dix-huit ans [143].

L'apparition précoce de l'efficacité du traitement à l'écorce de Saule par rapport à d'autres médicaments à base de plantes et sa très bonne tolérance encouragent son utilisation en tant qu'antalgique et qu'anti-inflammatoire. Mais, d'autres études sont nécessaires pour savoir si le traitement de l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde nécessitent des doses d'extrait supérieures à 240 mg de salicine par jour.

2.5.1.5 Utilisation

En France, l'Agence du Médicament admet l'utilisation de l'écorce de Saule dans le traitement traditionnel des états fébriles et grippaux, en tant qu'antalgique dans le traitement des céphalées et des douleurs dentaires, ainsi que dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures [34].

L'Agence Européenne du Médicament reconnaît comme « cliniquement bien établi » l'usage de l'écorce de Saule Blanc sur quatre semaines maximum dans « le traitement de courte durée des douleurs lombaires », et comme « traditionnel » son usage contre « les douleurs articulaires mineures, la fièvre liée au rhume et les maux de tête » sur une période de trois jours (fièvre liée au rhume) ou un jour (maux de tête), avant de consulter un médecin. Par contre, elle déconseille son usage pendant les deux premiers trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement. Elle en contre-indique son utilisation à partir du sixième mois de grossesse (comme pour l'aspirine) [143].

La Commission E du ministère de la Santé allemand admet l'usage traditionnel de l'écorce de Saule Blanc contre « la fièvre, les douleurs rhumatismales et les maux de tête ». La Coopération Scientifique Européenne en Phytothérapie reconnaît l'usage traditionnel de l'écorce de saule blanc pour « soulager les douleurs lombaires et les douleurs articulaires mineures liées à l'arthrose » [137, 143].

Le Saule Blanc se trouve facilement en pharmacie, souvent associé à d'autres plantes dans des compléments alimentaires, afin d'apaiser les gênes musculaires et articulaires (Dolorès®, Phytostandard®) [40]. La feuille de Saule sous forme d'emplâtre est utilisée en usage externe comme corricide [42]. L'utilisation de l'acide salicylique est approuvé par la US Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement topique des verrues et les callosités. Il est également inclus dans de nombreux médicaments en vente libre pour traiter les oignons et les cors, et certains en ont recours contre l'acné [144].

Après plus de deux siècles d'évaluation chez l'Homme, cette molécule n'a pas fini de surprendre, d'autant qu'il n'est pas exclu que de nouvelles indications potentielles soient envisagées.

2.5.2 La Reine des prés, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

2.5.2.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

La Reine des Prés ou Spirée Ulmaire est une plante vivace appartenant à la famille des Rosacées [35]. Originnaire d'Europe, cette plante pousse dans les lieux humides comme les fossés et les berges des rivières, et est très répandue dans presque toute la France [26]. Elle possède une tige raide et anguleuse, creuse sauf vers le sommet, striée de sillons rectilignes. Ses feuilles alternes à stipules angulaires brun-rouge comprennent de 3 à 9 paires de folioles inégalement dentées, vert foncé et glabres à la face supérieure, tomenteuses et plus claires, voire argentées, à la face inférieure. La foliole terminale est divisée en 3 segments [34]. En été, la spirée fleurit abondamment et ses petites fleurs blanches jaunâtres, groupées en panicules cymeuses irrégulières, possèdent 5 sépales velus, 5 pétales libres et évasés, ainsi que de nombreuses étamines (20 à 40) plus longues que les pétales orbiculaires, et un gynécée à 4-6 carpelles. Les fruits, brun-jaune, présentent une torsion hélicoïdale à l'origine du terme Spirée [34, 35].



Figure 47 : *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

Source : <http://fr.wikipedia.org>

2.5.2.2 Historique et usage traditionnel local

Au temps des Celtes, les druides la considéraient comme une de leurs plantes sacrées. Des fleurs fraîches étaient incluses dans le bouquet de la mariée pour porter bonheur au jeune couple. Au Moyen-âge, elle embaumait déjà les prairies et était appelée “Herbe aux abeilles”. À la Renaissance, le Flamand Dodoens cita la Reine des prés comme remède contre la dysenterie. Selon l’antique « théorie des signatures », il lui était attribué d’autres vertus, puisque cette dernière poussait dans l’eau, elle devait, pensait-on, soigner les maux attrapés en restant trop longtemps dans un lieu humide [35], [82]. En 1652, Nicholas Culpepper écrivait que « bouillie dans le vin, elle soulageait rapidement ceux qui souffraient de coliques et qu’elle retenait le flux de l’abdomen » [26]. Les chimistes du XIX^{ème} siècle ont étudié la composition de la Reine des Prés et de plusieurs plantes douées de propriétés similaires [82]. La première distillation d’aldéhyde salicylé à partir de Reine des Prés en 1831 est le fait du pharmacien suisse Pagenster [2]. La Spirée a toujours été considérée comme une drogue antirhumatisme, astringente, diurétique, sudorifique, vulnéraire et tonique. Jadis, on l’employait contre le catarrhe, la goutte, les rhumatismes, voire les affections cardiaques, et on en disait beaucoup de bien en cas d’états grippaux et de refroidissements.

Elle fut toujours considérée comme la plante « miraculeuse » qui soulage les douleurs articulaires, d'où sa commercialisation précoce, sous forme de gélules dans cette indication-là. La Spirée renferme plusieurs hétérosides dont le monotroposide (xyloglucosides du salicylate de méthyle), qui par hydrodistillation donne le salicylate de méthyle. En outre, cette plante constituerait un excellent remède contre l'adipose et la cellulite [35].

Son ancien nom de genre *Spirae*, est à l'origine de la marque Aspirine®, dont le nom est issu de « a » pour acétyl et « spirine » pour *Spiraea* et qui est de l'acétyl-salicylate de méthyle [42].

2.5.2.3 Type de principe actif et extrait

Les sommités fleuries renferment 1 à 3 % d'hétérosides de flavonols (spiréoside, rutoside, hypéroside) (jusqu'à 6 % dans les fleurs), 10 à 20 % de tanins, des hétérosides d'acides-phénols, dont le monotroposide (un xyloglucoside du salicylate de méthyle) et de l'aldéhyde salicylique [34]. Ces salicylates seraient responsables des propriétés médicinales de la plante.

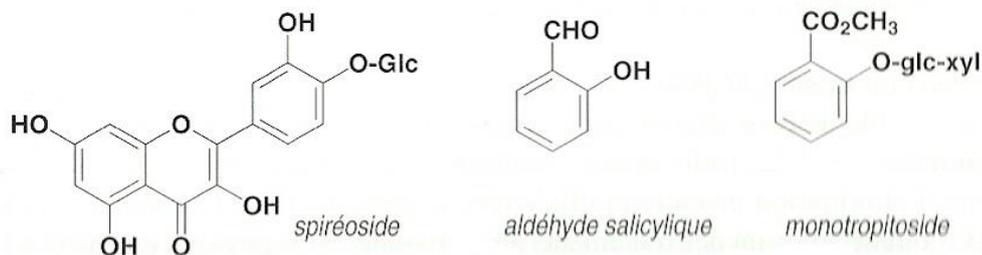


Figure 48 : Les principaux constituants de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

Source : J. Bruneton, Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales, 2009.

Les parties aériennes séchées (fleur, feuille, et vapeur) récoltées lorsque La Reine des prés est en fleur sont répertoriées dans la Pharmacopée.

2.5.2.4 Aspect pharmacologique

L'activité anti-inflammatoire d'un extrait aqueux de la Reine des Prés pourrait être expliquée par l'effet inhibiteur puissant de ses composés phénoliques sur le métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la lipoxigénase [145].

Aujourd'hui, la Reine des prés n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études, son utilisation actuelle reste traditionnelle. Malgré le fait que la communauté scientifique admet cette plante comme ayant des propriétés anti-inflammatoires, il semblerait qu'aucun essai clinique n'ait été fait à ce jour.

2.5.2.5 Utilisation

En France, l'Agence du Médicament admet l'utilisation traditionnelle de la fleur et de la sommité fleurie de la Reine des Prés, par voie orale, dans le traitement des états fébriles et grippaux, pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, comme antalgique dans le cas de céphalées ou de douleurs dentaires, pour favoriser l'élimination rénale de l'eau et dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Dans la dernière indication, la Reine des prés peut également être utilisée par voie locale [34].

La Reine des Prés se trouve facilement en Pharmacie, dans des spécialités de phytothérapie, pour le traitement de maux de tête, de douleurs dentaires ou de douleurs articulaires telles que Élusanes Reine-des-Prés® ; ou encore dans le traitement des douleurs articulaires et pour faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive tels que Arkogélules Reine des Prés®. Mais également dans des compléments alimentaires tels que le Dolorès® pour apaiser les gênes musculaires et articulaires [40].

Alors qu'à forte dose l'aspirine provoque des ulcérations gastriques, la combinaison de salicylates, de tanins et d'autres constituants de la plante protège les muqueuses stomacale et intestinale. La Reine des Prés illustre la difficulté de comprendre l'action des plantes médicinales avec leurs seuls constituants actifs isolés [26].

2.5.3 Grande Camomille ou Partenelle, *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.

2.5.3.1 Aspect et caractère botanique, famille et parties utilisées

Tanacetum parthenium (L.) Schultz-Bip., *Chrysanthemum parthenium* L. ou *Feverfew*, la Grande Camomille est une grande herbe vivace mesurant de 70 à 80 cm, originaire d'Asie mineure, qui appartient à la famille des Astéracées. Cette plante se complait dans les cultures, les friches, aux abords des villages et sur de vieux murs, dans presque toute la France. L'espèce n'est représentée, en Europe de l'Ouest, que par des formes naturalisées ou subspontanées. Ses tiges, presque quadrangulaires, plus ou moins ramifiées, portent des feuilles alternes, pennées ou bipennées, d'un vert-jaunâtre, divisées en segments oblongs à limbe crénelé aux bords, plus ou moins pubescentes sur les deux faces. La plante produit, de juin en août, de nombreux capitules (5 à 30) longuement pédicellés dont le diamètre varie de 12 à 22 mm. Chaque capitule associe d'une part, des fleurons centraux tubulés, jaune, bisexués, qui ont des étamines à filets staminaux libres ainsi que des anthères soudées en un tube ; et d'autre part, les fleurs périphériques femelles, blanches qui ont une ligule tridentée. Le fruit est un akène brun à 5-10 côtes blanches, glanduleux, surmonté d'une courte couronne membraneuse, crénelée. Elle se distingue des autres « camomilles » et « matricaires » notamment par sa forte odeur de camphre due à son huile essentielle [34, 35, 42].



Figure 49 : *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.

Source : <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/f/feverf10.html>.

Les éléments utilisés sont les parties aériennes, entières ou fragmentées, séchées, contenant au minimum 0,20 % de parthénolide (lactone sesquiterpénique), pourcentage calculé par rapport à la drogue desséchée (Pharmacopée française, X^{ème} édition et Pharmacopée européenne, VI^{ème} édition) [146].

2.5.3.2 Historique et usage traditionnel local

Tanacetum parthenium (L.) Schultz-Bip. aurait été introduite en Grèce depuis l'Asie mineure, au temps des campagnes d'Alexandre Le Grand. Les anciens grecs l'auraient appelée l'herbe « Parthenium », soi-disant parce que cette plante aurait été utilisée pour sauver la vie de quelqu'un qui était tombé du Parthénon lors de sa construction au V^{ème} siècle avant J.-C.. Elle était bien connue des médecins grecs et romains. Dioscoride recommanda, dans son traité *De materia medica*, la partenelle pour traiter des symptômes pouvant être interprétés comme des « maux de tête ». La grande camomille était également connue comme "l'aspirine médiévale" [146]. Les feuilles de cette plante étaient ingérées fraîches ou sèches, pour une dose usuelle de 2 à 3 feuilles par jour. A cause de son amertume, ces dernières étaient souvent édulcorées avant l'ingestion. La grande camomille a également été plantée autour des maisons pour purifier l'air en raison de sa forte odeur camphrée et durable. La teinture de ses fleurs était utilisée comme insectifuge et comme baume contre les piqûres d'insectes. La Grande Camomille était également préconisée comme un antidote à l'abus d'opium [147].

La Grande Camomille fut importée également en Amérique du Nord par les colons européens [146]. En Amérique centrale et du Sud, la plante était employée pour traiter une grande variété de troubles. Les Indiens Kallaway de la cordillère des Andes appréciaient son usage pour le traitement des coliques, des douleurs rénales, des nausées matinales et des maux d'estomac. Les Costaricains administraient une décoction de la plante pour faciliter la digestion. Cette dernière était également consommée en tant que cardiotonique, emménagogue, et comme un lavement contre les vers. Au Mexique, elle était employée comme antispasmodique et comme un tonique pour régler les menstruations. Au Venezuela, elle était utilisée pour traiter les maux d'oreilles [147].

Par la suite, son usage tomba en désuétude, mais l'histoire voulut que l'intérêt scientifique pour la Grande Camomille resurgisse vers la fin des années 1970. Grâce à une histoire rapportée dans le *Magazine de la Santé Britannique*, en 1978, concernant la femme d'un haut responsable des services de santé de la commission nationale anglaise du charbon qui souffrait de fortes migraines récurrentes depuis l'âge de 16 ans. À 68 ans, elle

avait commencé à utiliser 3 feuilles de Grande Camomille quotidiennement, et au bout de 10 mois, son mal de tête avait complètement cessé. Le docteur Stewart Johnson de la *London Migraine Clinic* amorça par la suite une série d'essais cliniques qui contribua à rétablir la réputation de la plante [147].

La Grande Camomille est devenue très populaire en Grande-Bretagne, au Canada et aux États-Unis. Aujourd'hui, en France, elle est cultivée ou pousse naturellement dans presque toutes les régions mais guère au-delà de 1 200 m d'altitude [146].

2.5.3.3 Type de principe actif et extrait

L'odeur forte de la plante est due à une huile essentielle dont les constituants majoritaires sont le camphre et l'acétate de *trans*-chrysanthémyle. Cette plante contient également des flavonoïdes. Les principes biologiquement actifs les plus importants sont les lactones sesquiterpéniques, dont le principal est la parthenolide. La teneur en cette lactone varie en fonction du cycle végétatif de la plante, (elle est maximale au moment de la floraison), mais aussi en fonction de l'organe. Sa teneur dans les sommités fleuries est de l'ordre de 1,38 %, et de 0,95% dans les feuilles, elle est moins abondante dans les tiges (0,08 %) et quasiment absente des racines (0,01%) [34, 147].

2.5.3.4 Aspect pharmacologique

La Grande Camomille a une action inhibitrice sur la synthèse des médiateurs de l'inflammation, des prostaglandines, des leucotriènes et des thromboxanes en agissant sur la phospholipase A2, les cyclo-oxygénases et la 5-lipoxygénase. Les composés actifs responsables de cette propriété sont les lactones sesquiterpéniques, l'acétate de chrysanthémyle et des flavonoïdes lipophiles. Des études ont montré que les composés lipophiles autres que la parthenolide peuvent être associés à l'activité anti-inflammatoire, en particulier avec la réduction de l'activité oxydative des neutrophiles humains. La Grande Camomille a aussi une action inhibitrice sur la production de cytokines pro-inflammatoires et sur l'activation du NF-κB [146, 147].

Une étude datant de 1985, réalisée sur 8 patients traités par la Grande Camomille contre 9 patients qui prenaient le placebo, révéla que les personnes traitées avec la Partenelle avaient moins de maux de tête sur un période de 6 mois de traitement. Les

patients des deux groupes faisaient déjà de l'automédication avec la Grande Camomille depuis plusieurs années avant de s'inscrire à l'étude. L'incidence des maux de tête restait constante chez les patients prenant cette plante, mais avait augmenté de près de 3 fois chez les patients qui étaient passés au placebo pendant l'étude [148]. Un autre essai réalisé la même année, constata que l'arrêt brutal de la Grande Camomille avait causé des maux de tête invalidants chez certains patients, alors que les nausées et les vomissements avaient été réduits chez les patients prenant de la Partenelle. Mais l'analyse de ces statistiques, à l'époque, fut remise en question [149]. Ces résultats furent tout de même confirmés en 1988, grâce à une étude contrôlée *versus* placebo chez 72 patients souffrant de migraine [147].

Une étude en double aveugle, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, datant de 2002, a tenté de prouver l'efficacité clinique et la sécurité de 3 doses d'extrait de Grande Camomille (dont 2,08 mg, 6,25 mg ou 18,75 mg de parthénolide, trois fois par jour). 147 patients souffrant de migraine avec ou sans aura selon les critères de la *International Headache Society* ont été traités pendant 12 semaines. Le principal critère d'efficacité était le nombre total de crises de migraine au cours des 28 derniers jours de traitement par rapport aux 4 semaines où les patients n'avaient pas pris de traitement. Les critères secondaires étaient la durée totale et moyenne de la crise, son intensité, le nombre de jours avec les symptômes d'accompagnement de la migraine, ainsi que l'incapacité de travail à cause de cette dernière, et enfin, le nombre de fois où les patients avaient eu recours à d'autres médicaments pour la traiter en plus de la prise de Grande Camomille. Il n'y a pas eu de résultat statistiquement significatif pour les critères principaux et secondaires. En outre, une relation dose-dépendant n'a pas été observée sauf lors de l'analyse d'un sous-groupe de 49 patients qui ont eu au moins 4 attaques de migraine (la plus grande fréquence de crises) au cours de la période de référence et qui a montré un effet bénéfique significatif à la dose de 6,25 mg par rapport au placebo. L'incidence des effets indésirables était similaire pour tous les groupes de traitement [150]. En raison du faible nombre de patients, ces résultats devaient être vérifiés dans un échantillon plus large, et, c'est en 2005, que les mêmes auteurs ont mis en évidence une efficacité modeste du même extrait à 6,25 mg, 3 fois par jour chez des patients ayant eu en moyenne 4,8 crises migraineuses dans le mois précédant leur inclusion dans l'essai : les patients recevant la Grande Camomille ont eu 0,6 crises mensuelles en moins que ceux recevant le placebo [34].

Cinq essais cliniques randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo, soit 343 patients, ont été analysés dans une revue publiée en 2004 par le réseau Cochrane. Ces auteurs ont estimé que ces études n'étaient pas concluantes pour affirmer l'efficacité de la Grande Camomille dans la prévention des migraines. Les résultats de l'analyse de ces essais ont tout de même mis en avant des preuves suffisantes pour conclure que l'efficacité

de la Partenelle était supérieure au placebo dans la réduction de la fréquence et de la gravité des crises de migraine, sur l'incidence et la sévérité des nausées et des vomissements chez les patients souffrant de migraines [34, 147].

De façon globale, les résultats des études cliniques sur cette plante suggéraient que celle-ci serait plus efficace que le placebo dans la prévention des migraines, avec une diminution de la fréquence des crises, de la douleur ainsi que des nausées et vomissements.

L'effet de la Grande Camomille sur la polyarthrite rhumatoïde a également été étudié dans un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo. 41 femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde ont pris soit un placebo soit 70 à 86 mg de Partenelle pendant 6 semaines. Sur les 15 paramètres testés, seule la force de préhension a été améliorée de façon significative dans le groupe de la Grande Camomille par rapport au groupe placebo. Les fibroblastes synoviaux humains expriment une molécule-1 d'adhésion intracellulaire (ICAM-1) qui est impliquée dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde. Cette étude montre que des extraits de cette plante riches en parthénolide inhibent l'augmentation de l'expression d'ICAM-1 sur les fibroblastes synoviaux humains par inhibition de la production des cytokines IL-1, du TNF- α et de l'interféron- γ [151]. Cette propriété serait donc intéressante à exploiter dans le traitement adjuvant de la polyarthrite rhumatoïde en association avec d'autres anti-inflammatoires.

Aucune étude de toxicité chronique n'a été réalisée sur la plante et sa sécurité d'emploi à long terme n'a pas été établie. Cependant, une étude a été effectuée par la *London Migraine Clinic* incluant dix patients qui prenaient des extraits de la plante depuis 8 ans pour lutter contre les migraines. Cet essai a évalué les changements physiologiques qui auraient pu être liés à la plante. Les résultats ont indiqué que les plaquettes de tous les patients traités ont agrégé de manière similaire à celles des patients du groupe contrôle [147]. Les changements physiologiques peuvent donc être considérés comme quasiment nul. Par contre, les femmes enceintes ne doivent pas utiliser la Grande Camomille parce que ses feuilles posséderaient une activité emménagogue. Son utilisation n'est pas recommandée pour les mères qui allaitent ou pour les enfants. Il existerait également un risque d'ulcération buccale, en cas de mastication des feuilles, et de troubles digestifs. Comme beaucoup d'Astéracées à lactones sesquiterpènes, la plante et ses produits peuvent être à l'origine de manifestations allergiques [34].

En ce qui concerne les perspectives d'avenir de cette plante, une étude de 2013 a été menée chez des rats diabétiques. Les résultats ont exposés pour la première fois que l'administration par voie orale d'un extrait de millepertuis et de fleurs de Grande Camomille a

provoqué une amélioration de l'hyperalgésie mécanique développée chez ces rats diabétiques. Ces médicaments à base de plantes ont montré une bonne efficacité avec un profil de tolérance favorable. Ces résultats suggèrent que ces plantes pourraient être une nouvelle source de médicament pour le traitement de la douleur chez les diabétiques [152].

2.5.3.5 Utilisation

La Direction de la protection de la santé du Canada a accordé un numéro d'identification aux médicaments à base de Grande Camomille. Ces médicaments en vente libre, sont indiqués dans le traitement préventif des migraines. L'agence recommande une dose quotidienne de 125 mg d'une préparation de feuilles séchées contenant au moins 0,2% de parthenolide pour la prévention de la migraine [147].

En France, l'Agence du Médicament admet l'utilisation traditionnelle par voie orale de la Grande Camomille dans la prévention des céphalées et dans le traitement des règles douloureuses [34]. Il existe notamment en pharmacie une spécialité de phytothérapie préconisée pour ces deux indications (ÉLUSANES® Grande Camomille) [40].

Selon l'ESCOP, la Grande Camomille peut être utilisée dans la prévention des crises migraineuses, à la posologie de 50 à 120 mg de poudre de parties aériennes ou préparation équivalentes, pendant plusieurs mois. Il est recommandé d'interrompre le traitement de temps à autre en réduisant progressivement la dose durant le mois qui précède l'interruption [34].

Conclusion

Les plantes demeurent indéniablement une source majeure de médicaments, soit parce que leurs constituants sont de précieux principes actifs, soit parce que les chimistes ont appris à modifier la structure de certains principes qu'elles contiennent, pour les rendre moins toxiques, plus efficaces, ou encore pour accroître la biodisponibilité [153]. L'allopathie et la phytothérapie ne doivent pas être considérées comme deux sciences opposées ou incompatibles mais plutôt comme deux approches médicales complémentaires.

Les plantes nous réservent encore des surprises aujourd'hui, comme l'illustre la découverte de la molécule de tramadol à l'état naturel, par des chercheurs français. Alors qu'ils pensaient être parvenus à isoler et caractériser une nouvelle molécule antidouleur à partir d'un extrait d'écorce de racines d'une plante africaine, *Nauclea latifolia* L., cette molécule s'est avérée, après analyse, être identique au tramadol, un médicament de synthèse conçu par l'Homme très largement utilisé comme analgésique à travers le monde. Pour confirmer sa découverte, l'équipe française a testé différents procédés pour prouver l'authenticité de cette origine naturelle. Ces analyses ont, par ailleurs, été confirmées par trois laboratoires indépendants. *Nauclea latifolia* L., aussi appelé pêcher africain, est un arbuste abondamment répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne. Cette plante est utilisée en médecine traditionnelle, dans le traitement de différentes maladies, dont l'épilepsie, la fièvre, le paludisme et la douleur. D'un point de vue quantitatif, la concentration de tramadol dans les extraits d'écorce séchée de cette plante est de 0,4 à 3,9 % soit des niveaux élevés de principe actifs [154]. Cette découverte nous montre que la nature est extrêmement riche en composés thérapeutiques, et que nous ne découvrirons peut-être jamais la totalité de ces principes. Cette histoire de tramadol rappelle que l'Homme s'efforce de créer des molécules thérapeutiques synthétiques, alors qu'il y a fort à parier que celles-ci existent déjà à l'état naturel, quelque part sur la planète.

En allant plus loin, il existe dans le règne végétal, des principes actifs dont les applications étaient connues, parfois même depuis longtemps, pour lesquels des chercheurs ont réalisé de nouvelles recherches et découvert de possibles nouvelles applications. Nous avons cité précédemment l'aspirine qui est aujourd'hui, en plus de son utilisation dans le traitement de la douleur, employée en tant qu'antiagrégant plaquettaire. Il existe un exemple encore plus controversé : les champignons hallucinogènes. Ces derniers firent l'objet de bons nombres d'expériences dans les années 1960, mais qui furent arrêtées à cause de restrictions sur la recherche, imposées à la suite de l'usage illicite de ces derniers. La

psilocybine est la principale substance active des champignons hallucinogènes, elle produit des changements de l'humeur, de la perception, voire de véritables hallucinations. En France, la plupart des psychédéliques sont classés comme stupéfiants et sont considérés comme des substances ayant un fort potentiel d'abus, des effets nocifs importants et n'ayant pas de valeur thérapeutique notable. Pourtant, des études récentes montrent diverses applications thérapeutiques et une relative innocuité quand leur administration est encadrée. Dans certains cas, la psilocybine permettrait de traiter des maladies invalidantes. Par exemple, des scientifiques de Harvard ont montré l'efficacité de la psilocybine et du LSD dans le traitement des algies vasculaires de la face. Mais ces thérapies avec les hallucinogènes ne seront acceptées que si leur consommation se fait dans certaines conditions scientifiques et médicales. La surveillance d'éventuels effets indésirables est primordiale. En effet, les hallucinogènes peuvent provoquer de l'anxiété, de la paranoïa ou des crises de panique. Dans des contextes non contrôlés cela peut conduire à des accidents ou au suicide [155].

L'idée selon laquelle les plantes pourraient guérir « en douceur » alors que la chimie ferait violence à l'organisme malade n'a aucun fondement scientifique. Les plantes ne sont pas sans danger. En France, 5 à 10 % des intoxications observées aux urgences hospitalières sont dues à l'ingestion de plantes. Les plantes constituent une ressource pharmaceutique infinie, mais leur danger potentiel et la modestie de l'intérêt thérapeutique de bon nombre d'entre elles, méritent un inventaire précis, rationnel, scientifique. Les plantes constituent une ressource trop importante en variété et trop imprécise par nature pour laisser n'importe qui conseiller n'importe quoi. La Nature est parfois, et même souvent, une fausse amie et la commercialisation des plantes médicinales doit rester dans le domaine des professionnels de santé. Comme les médicaments, les plantes doivent suivre un circuit sécurisé et être soumises à des critères de qualité de haut niveau afin d'éviter les risques et les confusions.

A l'heure où il serait question de reconnaître l'herboristerie comme nouvelle profession de santé, méfions-nous, plus que jamais, des amateurs éclairés et des marchands d'espoir qui surfent sur la vague du « naturel » pour faire des plantes des médicaments au rabais, tantôt véritables dangers pour notre santé, tantôt leurre mercantiles présentés à des malades crédules, désespérés [153].

Glossaire

Actinomorphe : se dit des pièces d'une fleur régulière, c'est-à-dire symétrique par rapport à un axe.

Akène : fruit sec indéhiscent, dont l'unique graine n'est pas soudée au péricarpe.

Alterne : s'agissant des feuilles, chacune s'insère isolément à chaque nœud ; s'agissant des pièces de la fleur, celles-ci sont normalement en alternance d'un verticille à l'autre.

Anémophile (pollinisation) : transport du pollen par le vent.

Bractée : élément foliacée souvent profondément modifiée, à l'aisselle duquel se développe un axe plus ou moins allongé portant une fleur ou une inflorescence ; lorsque l'inflorescence est un capitule, les bractées sont alors très nombreuses et s'associent en un involucre.

Calice : ensemble des sépales, constituant l'enveloppe protectrice la plus externe de la fleur.

Chaton : c'est un épi de fleurs unisexuées, il y a donc des chatons mâles et femelles.

Corolle : ensemble des pétales, situé entre le calice et l'androcée ; outre son rôle protecteur des pièces reproductrices, les pétales contribuent à l'attraction des animaux pollinisateurs.

Cymes : inflorescence dite définie, car chaque pédoncule se termine par une fleur ; les ramifications peuvent se faire soit en hélice autour de l'axe principale, soit symétriquement de part et d'autre de l'axe précédent.

Déhiscent : ouverture spontanée d'un organe végétal ; s'applique particulièrement aux anthères, ainsi qu'aux fruits.

Dioïque : espèce végétale présentant des individus unisexués, avec des pieds mâles et des pieds femelles distincts.

Grappe : inflorescence dite indéfinie (l'axe se termine par un bourgeon et non par une fleur), portant des fleurs latérales pédonculées : les plus âgées s'épanouissent en premier et sont à la base ; la grappe peut être simple ou composée.

Gynécée : organe femelle ou pistil, ensemble des carpelles, situé au centre de la fleur ; comprend l'ovaire, surmonté du style et du stigmate.

Loculicide : mode d'ouverture d'une capsule par des fentes se situant au milieu de chaque carpelle à l'origine de ce fruit.

Nodosité : hypertrophie locale des racines à la suite de l'infestation de bactéries symbiotiques (Kudzu) ; ces microorganismes permettent la fixation d'azote gazeux.

Panicule : grappe dont les axes latéraux sont eux-mêmes ramifiés.

Pariétale (placentation) : correspond à un ovaire uniloculaire constitué de plusieurs carpelles restés ouverts et soudés latéralement entre eux, ce qui fait que les placentas portant les ovules se retrouvent à la périphérie (sur la paroi) de l'ovaire.

Placentation : disposition, au sein de l'ovaire, des placentas porteurs d'ovules.

Rhizome : tige souterraine rampante, vivace par l'accumulation de réserves.

Zoochorie : dispersion des fruits et des graines par les animaux.

Bibliographie

- [1] R. Rey, «Histoire de la douleur,» 2009. [En ligne]. Available: http://www.reseaudouleurfc.fr/doc/enseignement/Historique_douleur_2009.pdf. [Accès le Novembre 2013].
- [2] P. Queneau, «L'aspirine: elle a marché sur la lune !,» *Médecine*, vol. 2, n° 16, pp. 253-225, Juin 2006.
- [3] P. Vergne-Salle, *Physiopathologie de la douleur*, Limoges, 2010.
- [4] M. Chauvin, «Physiologie et pharmacologie de la douleur,» 2006. [En ligne]. Available: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca06/html/ca06_24/ca06_24.htm. [Accès le Octobre 2013].
- [5] C. Mann, «NEURO-PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR,» Janvier 2007. [En ligne]. Available: <http://storage.canalblog.com/78/47/693505/50424476.pdf>. [Accès le 18 Février 2013].
- [6] D. Le Bars et J.-C. Willer, «Physiologie de la douleur,» *EMC-Anesthésie Réanimation*, pp. 227-266, 2004.
- [7] P. Beaulieu, *Pharmacologie de la douleur*, Montréal: Les presses de l'Université de Montréal, 2005.
- [8] N. Boulais et L. Misery, «The epidermis: a sensory tissue,» *European Journal of Dermatology*, vol. 18, pp. 119-127, 2008.
- [9] M.-T. Antonini, *Neurophysiologie de la douleur*, Limoges, 2010.
- [10] J. Riou, «Physiologie de la douleur,» Novembre 2005. [En ligne]. Available: http://jeanfrancois.riou.free.fr/Site_fichiers/Physiologie%20de%20la%20Douleur.pdf. [Accès le Juin 2013].
- [11] L. Misery, «Les nerfs à fleur de peau,» *International Journal of Cosmetic Science*, pp. 111-116, 2002.
- [12] B. Dubuc, «Le cerveau à tous les niveaux,» Copyleft, Avril 2013. [En ligne]. Available: <http://lecerveau.mcgill.ca>. [Accès le Juin 2013].
- [13] T. Singer, B. Seymour, J. O'Doherty, H. Kaube, R. Dolan et C. Frith, «Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain,» *Science*, n° 1303, 2004.
- [14] J.-C. Soll, P. Chaynes et Y. Lazorthes, «Chapitre 2 douleurs: bases anatomiques, physiologiques et psychologiques,» [En ligne]. Available: www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf. [Accès le 2 Mars 2013].

- [15] R. Melzack et P. Wall, «Pain mechanis: a new theory,» *Science*, n° %1150, 1965.
- [16] J. Peragut et P. Roussel, «Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique,» Février 2006. [En ligne]. Available: medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite.../leconimprim.pdf. [Accès le 2 Mars 2013].
- [17] P. Miossec, «Physiopathologie de l'inflammation,» *La revue du praticien*, n° %153, 2003.
- [18] Y. Henrotin, G. Deby-Dupont et J. -Y. Reginster, «les médiateurs biochimiques de l'inflammation,» 2001. [En ligne]. Available: <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/118957/1/Les%20m%C3%A9diateurs%20biochimiques%20de%20l'inflammation.pdf>. [Accès le Octobre 2013].
- [19] M. Rousselet, J. Vignaud, P. Hofman et F. Chatelet, «inflammation et pathologie inflammatoire,» AFECAP, Mai 2005. [En ligne]. [Accès le <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/umvf/anapath/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/chapitre3/leconimprim.pdf> Mars 2013].
- [20] E. Marieb, Anatomie et physiologie humaines, 4e édition éd., Paris: Editions du Renouveau pédagogique Inc, 1999.
- [21] R. Paus, T. Theoharides et P. Clara Arck, «Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection',» *TRENDS in Immunology*, vol. 27, pp. 32-39, Janvier 2008.
- [22] A. Nicoletti, «Cours inflammation 1v3.ppt,» Février 2009. [En ligne]. Available: www.insermu698.fr/.../index.php?...Cours%201%20Inflammation... [Accès le Mars 2013].
- [23] M. Steinhoff, S. Stander, S. Seeliger, J. Ansel, M. Schmelz et T. Luger, «Modern Aspects of Cutaneous Neurogenic Inflammation,» *American Medical Association*, vol. 139, pp. 1479-1488, Novembre 2003.
- [24] R. Schwald, «Prise en charge pluridisciplinaire de la douleur en soins palliatifs de l'adulte à domicile,» ASPER, Septembre 2007. [En ligne]. Available: http://asperalsace.free.fr/Documents/DOULEUR_Strategies_et_suivi_traitement.pdf. [Accès le Juin 2013].
- [25] H. d. Toulouse, «Echelles d'évaluation de la douleur,» SPIP 2.1.13, 03 Février 2012. [En ligne]. Available: <http://www.chu-toulouse.fr/echelles-d-evaluation-de-la>. [Accès le Juin 2013].
- [26] P. Iserin, M. Masson et J.-P. Restillini, Larousse des plantes médicinales identification, préparation, soins, Paris: Larousse, 2001.
- [27] Zhongyi, «Origine et développement de la médecine chinoise.,» Avril 2006. [En ligne]. Available: http://www.zhongyi.net/medecine_chinoise/acupuncture.php3. [Accès le

- Mars 2013].
- [28] Zhongyi, «Phytothérapie chinoise : introduction,» Mars 2002. [En ligne]. Available: http://www.zhongyi.net/texte/phyto/phyto_introduction.pdf. [Accès le Mars 2013].
- [29] «Portraits de médecins,» Xiti, 2 Juin 2012. [En ligne]. Available: http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/shen_nong.htm. [Accès le Mars 2013].
- [30] Y.-w. Chen, Le manuel illustré des plantes médicinales chinoises, Paris: Editions You Feng, 2010.
- [31] L. Dumoulin et R. De Cotret, «la pharmacopée chinoise, qu'est-ce que c'est ?,» Oxygem, 1998-2013. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=pharmacopee_chinoise_th. [Accès le 2 Mars 2013].
- [32] Y.-w. Chen, La pharmacopée chinoise : les herbes médicinales usuelles, Paris: Edition You Feng, 2008.
- [33] OMS, «Stratégies de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005,» Genève, 2002.
- [34] J. Bruneton, Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales, Paris: Lavoisier, 2009.
- [35] B. Boullard, Plantes médicinales du monde réalités et croyances, Paris: Editions ESTEM, 2001.
- [36] D. Richard, J.-L. Senon et M. Valleur, Dictionnaire des drogues et des dépendances, Larousse, 2009.
- [37] P. Queneau, «Stupéfiante morphine ! Première partie : du népenthès aux Fleurs du mal,» *Médecine*, vol. 4, n° 16, 2008.
- [38] O. Berruyer, «Les guerres de l'opium en Chine (1/2),» PICTAO, 24 Novembre 2012. [En ligne]. Available: <http://www.les-crises.fr/les-guerres-de-l-opium-1/#!/prettyPhoto>. [Accès le Juin 2013].
- [39] News-medical.net, «Histoire Morphine,» news-medical.net, 2013. [En ligne]. Available: <http://www.news-medical.net/health/Morphine-History-%28French%29.aspx>. [Accès le Juin 2013].
- [40] VIDAL, «Eurekasanté,» VIDAL, Mai 2013. [En ligne]. Available: <http://www.eurekasante.fr>. [Accès le Juin 2013].
- [41] UFCM, «Union Francophone pour les Cannabinoïdes en Médecine,» Wordpress, Juillet 2013. [En ligne]. Available: <http://www.ufcm.org/>. [Accès le Juillet 2013].

- [42] M. Botineau, *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*, Paris: Editions TEC & DOC, 2010.
- [43] M. Ware, R. Doyle, R. Woods, M. Lynch et A. Clark, «Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey,» *Pain*, pp. 211-216, 2003.
- [44] B. Wilsey, T. Marcotte, A. Tsodikov, J. Millman, H. Bentley, B. Gouaux et S. Fishman, «A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain,» *The Journal of Pain*, vol. 9, n° %16, pp. 506-521, Juin 2008.
- [45] B. Wilsey, T. Marcotte, R. Deutsch, B. Gouaux, S. Sakai et H. Donaghe, «Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain,» *The Journal of Pain*, vol. 14, n° %12, pp. 136-148, Février 2013.
- [46] C. Piquet, «Le premier médicament à base de cannabis sera sûrement un spray buccal,» *tf1*, 13 juin 2013. [En ligne]. Available: <http://lci.tf1.fr/science/sante/le-premier-medicament-a-base-de-cannabis-sera-surement-un-spray-8017378.html>. [Accès le juillet 2013].
- [47] M. Luginsland, «Le cannabis médical en Europe, une plante sous haute surveillance,» *Le Moniteur des pharmacies*, pp. 20-25, 4 Mai 2013.
- [48] editions-ulmer, «<http://www.editions-ulmer.fr/img/doc/1332943008.pdf>,» [En ligne]. Available: <http://www.editions-ulmer.fr/img/doc/1332943008.pdf>. [Accès le Octobre 2013].
- [49] A. R. Setty et L. H. Sigal, «Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects,» chez *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2005.
- [50] A. M. Brinker, J. Ma, P. E. Lipsky et I. Raskin, «Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae),» *Phytochemistry*, pp. 732-766, Janvier 2007.
- [51] P. Efthimiou et M. Kukar, «Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis: proposed mechanism of action and efficacy of commonly used modalities,» *Rheumatol Int*, pp. 571-586, 2010.
- [52] C. T. Chou et S. Chang, «The inhibitory effect of common traditional anti-rheumatic herb formulas on prostaglandin E and interleukin 2 in vitro: a comparative study with *Tripterygium wilfordii*,» *Journal of ethnopharmacology*, n° %162, pp. 167-171, 1998.
- [53] P. Canter, H. Sook et E. Ernst, «A systematic review of randomised clinical trials of *Tripterygium wilfordii* for rheumatoid arthritis,» *Phytomedicine*, n° %113, pp. 371-377, 2006.
- [54] R. Goldbach-Mansky, M. Wilson, R. Fleischmann, N. Olsen, J. Silverfield, P. Kempf, A. Kivitz, Y. Sherrer, F. Pucino, G. Csako, R. Costello, T. Pham, C. Snyder, D. van der Heijde, X. Tao, R. Wesley et P. E. Lipsky, «Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F Versus Sulfasalazine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial,»

- 18 Aout 2009. [En ligne]. Available:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938780/>. [Accès le Octobre 2013].
- [55] Alibaba.com, «Alibaba.com,» Alibaba.com, 2013. [En ligne]. Available:
<http://www.alibaba.com/showroom/tripterygium-wilfordii-extract.html>. [Accès le Octobre 2013].
- [56] P. Contal, «Clou de Girofle,» Hypocras, Juillet 2003. [En ligne]. Available:
<http://www.hypocras.com/clouDeGirofle.html>. [Accès le Octobre 2013].
- [57] B. B. Aggarwal, S. Prasad, S. Reuter, R. Kannappan, V. R. Yadav, B. Park, J. H. Kim, S. C. Gupta, K. Phromnoi, C. Sundaram, S. Prasad, M. M. Chaturvedi et B. Sung, «Identification of Novel Anti-inflammatory agents from Ayurvedic Medicine for Prevention of Chronic Diseases : "reverse Pharmacology" and "Bedside to Bench" Approach,» *Curr Drug Targets*, pp. 1595-1653, Octobre 2011.
- [58] Y. Tanko, A. Mohammed, M. A. Okasha, A. H. Umar et R. A. Magaji, «ANTI-NOCICEPTIVE AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF ETHANOL EXTRACT OF SYZYGIUM AROMATICUM FLOWER BUD IN WISTAR RATS AND MICE,» *Afr. J. traditional, Complementary an Alternatives Medicines*, pp. 209-212, 2008.
- [59] S. H. Park, Y. B. Sim, L. K. Lee, Y. J. Kang, J. S. Jung et H. W. Suh, «The analgesic effects and mechanisms of Orallyadministred eugenol,» *Arch Pharm Res*, pp. 501-507, Mai 2011.
- [60] S. S. Kim, O.-J. Oh, H.-Y. Min, E.-U. Park, Y. Kim, H. J. Park, Y. N. Han et S. K. Lee, «Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264.7 cells,» *Life Sciences*, n° %173, pp. 337-348, Janvier 2003.
- [61] C. Ghelardini, N. Galeotti, L. Di Cesare Mannelli, G. Mazzanti et A. Bartolini, «Local anaesthetic activity of beta-caryophyllene,» *Il Farmaco*, pp. 387-389, Janvier 2001.
- [62] A. Alqareer, A. Alyahya et L. Andersson, «The effect of clove and benzocaine versus placebo as topical anesthetics,» *Journal of dentistry*, pp. 747-750, 2006.
- [63] EurekaSanté, «Alodont,» Vidal, Aout 2013. [En ligne]. Available:
<http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oalodo01-ALODONT.html>. [Accès le Octobre 2013].
- [64] A. Rouleau et P. Lefrançois, «Baume du tigre,» Passeportsanté.net, 2013. [En ligne]. Available:
http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PharmacopeeChinoise/Fiche.aspx?doc=baume_tigre_pc. [Accès le Octobre 2013].
- [65] EurekaSanté, «Baume Aroma,» Vidal, Aout 2013. [En ligne]. Available:
<http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-obarom01-BAUME-AROMA.html>. [Accès le Octobre 2013].

- [66] C. M. Wilson, «Kudzu,» *Encyclopedia of Alabama*, Aout 2013. [En ligne]. Available: <http://www.encyclopediaofalabama.org/face/Article.jsp?id=h-2483>. [Accès le Octobre 2013].
- [67] A. Moreau, «Le kudzu,» *Pharmacie massonet*, 2013. [En ligne]. Available: http://www.pharmacie-massonet.fr/Le-Kudzu_a122.html. [Accès le Octobre 2013].
- [68] S. Pron, «Puéraire hérissée, Kudzu,» 2013. [En ligne]. Available: http://www.infoflora.ch/assets/content/documents/neophytes/inva_puer_lob_f.pdf. [Accès le Octobre 2013].
- [69] T. Ombrello, «Kudzu,» *faculty.ucc.edu*, Décembre 2005. [En ligne]. Available: <http://faculty.ucc.edu/biology-ombrello/POW/kudzu.htm>. [Accès le Octobre 2013].
- [70] R. A. Sewell, «Response of Cluster Headache to Kudzu,» *American Headache Society*, pp. 98-104, Aout 2008.
- [71] C. Xiao, J. Li, X. Dong, X. He, X. Niu, C. Liu, G. Zhong, R. Bauer, D. Yang et A. Lu, «Anti-oxidative and TNF- α suppressive activities of puerarin derivative (4AC) in RAW264.7 cells and collagen-induced arthritic rats,» *European Journal of Pharmacology*, pp. 242-250, Juin 2011.
- [72] J. Zhang, X. Li, Y. Gao, G. Guo, C. Xu, G. Li, S. Liu, A. Huang, G. Tu, H. Peng, S. Qiu, B. Fan, Q. Zhu, S. Yu, C. Zheng et S. Liang, «Effects of puerarin on the inflammatory role of burn-related procedural pain mediated by P2X7 receptors,» *Burns*, n° %139, pp. 610-618, 2013.
- [73] C. Xu, W. Xu, H. Xu, W. Xiong, Y. L. G. L. S. Gao, J. Xie, G. Tu, H. Peng, S. Qiu et S. Liang, «Role of puerarin in the signalling of neuropathic pain mediated by P2X3 receptor of dorsal root ganglion neurons,» *Brain Research Bulletin*, n° %187, pp. 37-43, 2012.
- [74] ephyto.com, «kudzu NATURE S PLUS,» ephyto.com, 2013. [En ligne]. Available: <http://www.ephyto.com/kudzu-nature-s-plus.2169.2413.html>. [Accès le Octobre 2013].
- [75] A. A. Genel, «La médecine ayurvédique,» *La phytothérapie européenne*, n° %141, 2007.
- [76] P. Lefrançois et L. R. De Cortret, «Ayurveda,» *passportsanté.net*, Janvier 2010. [En ligne]. Available: http://www.passportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=ayurveda_th. [Accès le Octobre 2013].
- [77] M. Z. Siddiqui, «Boswellia Serrata, A Potential Antiinflammatory,» *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 255-261, Mai-Juin 2011.
- [78] P. Lefrançois, F. Ruby, J. Y. Dionne et J. F. Noulin, «Boswellie,» *passportsanté.net*, Mars 2010. [En ligne]. Available: <http://www.passportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=bosw>

- ellie_ps. [Accès le Octobre 2013].
- [79] S. Singh, A. Khajuria, S. C. Taneja, R. K. Johri, J. Singh et G. N. Qazi, «Boswellic acids: A leukotriene inhibitor also effective through topical application in inflammatory disorders,» *Phytomedicine*, vol. 15, pp. 400-407, 2008.
- [80] N. Kimmatkar, V. Thawani, L. Hingorani et R. Khiyani, «Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee. A randomized double blind placebo controlled trial,» *Phytomedicine*, n° %110, pp. 3-7, 2003.
- [81] R. R. Kulkarni, P. S. Patki, V. P. Jog, S. G. Gandage et B. Patwardhan, «Treatment of osteoarthritis with herbomineral formulation : a double-blind, placebo controlled, cross-over study,» *Journal of Ethnopharmacology*, pp. 91-95, 6 Décembre 1990.
- [82] G. Debuigne et F. Couplan, *Petit Larousse des plantes médicinales*, Larousse, 2011.
- [83] P. Vanier, «Gingembre (encyclopédie des aliments),» Novembre 2007. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=gingembre_nu. [Accès le 9 octobre 2013].
- [84] PasseportSanté.net, «Gingembre (produits de santé naturels),» Mai 2011. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=gingembre_ps#P63_5319. [Accès le 9 Octobre 2013].
- [85] B. H. Ali, G. Blunden, M. O. Tanira et A. Nemmar, «Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research,» *ScienceDirect*, pp. 409-420, 11 Septembre 2007.
- [86] R. Grzanna, L. Lindmark et C. Frondoza, «Ginger an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions,» *Journal Medical of Food*, pp. 125-132, été 2005.
- [87] L. Vitetta, F. Cicuttini et A. Sali, «Alternative therapies for musculoskeletal conditions,» *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 22, n° %13, pp. 499-522, 2008.
- [88] M. Nikbakht, «Comparing the analgesic effects of topical *Zingiber officinale* and diclofenac ointment,» *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, p. e27, Septembre 2011.
- [89] A. Haghighi, N. Tavalaei et M. Owlia, «Effects of ginger on primary knee osteoarthritis,» *Indian Journal of Rheumatology*, vol. I, n° %11, pp. 3-7, Juin 2006.
- [90] H. Bliddal, A. Rosetzky†, P. Schlichting†, M. S. Weidner‡, L. A. Andersen§, H. H. Ibfelt§, K. Christensen§, O. N. Jensen§ et J. Barslev§, «A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and Ibuprofen in osteoarthritis,» *Journal of the OsteoArthritis Research Society International*, pp. 9-12, Octobre 2000.

- [91] T. Therklsson, «Ginger compress therapy for adult with osteoarthritis,» *Journal of Advanced Nursing*, pp. 2225-2233, 26 Mars 2010.
- [92] Eureka Santé, «Gingembre,» Vidal, 6 Aout 2012. [En ligne]. Available: <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html>. [Accès le 9 Octobre 2013].
- [93] J. H. Wirth, J. Craig Hudgins et J. A. Paice, «Use of Herbal Therapies to Relieve Pain: A Review of Efficacy and Adverse Effects,» *Pain Management Nursing*, vol. VI, n° %14, pp. 145-167, Decembre 2005.
- [94] F. Darvishzadeh-Mahani, S. Esmaeili-Mahani, . G. Komeili, V. Sheibani et L. Zare, «Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) prevents the development of morphine analgesic tolerance and physical dependence in rats,» *Journal of Ethnopharmacology*, pp. 901-907, 26 Mars 2012.
- [95] R. Sanogo, «Le role des plantes dans la médecine traditionnelle,» 2006. [En ligne]. Available: http://sifee.org/Actes/actes_bamako_2006/ecole/jour_4/2_Sanogo.pdf. [Accès le Novembre 2013].
- [96] I. Sylla Tati, «Médecine traditionnelle Africaine,» 2007. [En ligne]. Available: <http://www.voix-africaine.org/article-11590452.html>. [Accès le Novembre 2013].
- [97] N. Mncwangi, W. Chen, I. Vermaak, A. M. Viljoen et N. Gericke, «Devil's Claw — A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*,» 12 Aout 2012. [En ligne]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.013>. [Accès le 12 Octobre 2013].
- [98] Hippocratus.com, «Harpagophyton,» Hippocratus SARL, 2006. [En ligne]. Available: http://www.hippocratus.com/modules/mdc_Fiches_Plantes/detail_plante.php?ID_Plante=har001. [Accès le 10 Octobre 2013].
- [99] P. Lefrançois et F. Ruby, «Griffe du diable,» Passeportsanté.net, Juillet 2009. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffe_diable_ps#P52_2428. [Accès le 10 Octobre 2013].
- [100] L. Grant, D. E. McBean, L. Fyfe et A. M. Warnock, «A review of the Biological and Potential Therapeutic Actions of *Harpagophytum procumbens*,» *Phytotherapy research*, n° %121, pp. 199-209, 2007.
- [101] M. I. Georgiev, N. Ivanovska, K. Alipieva, P. Dimitrova et R. Verpoorte, «Harpagoside: from Kalahari Desert to pharmacy shelf,» *Phytochemistry*, pp. 8-15, 1 Mai 2013.
- [102] P. Chantre, A. Cappelaere, D. Leblan, D. Cuedon, J. Vandernander et B. Fournie, «Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis,» *Phytomedicine*, vol. VII, pp. 177-183, 2000.

- [103] A. C. Gagnon, K.-M. S. Groleau P, F. Richez et S. Senart, *Le guide des plantes qui soignent, la phytothérapie à l'épreuve de la science*, Issy-les-Moulineaux: Vidal, 2010.
- [104] EurekaSanté, «Geldolor,» Vidal, 22 Aout 2013. [En ligne]. Available: <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1959-GELDOLOR.html>. [Accès le Octobre 2013].
- [105] A. Tonkal et T. Morsy, «An update review on Commiphora molmol and related species,» Décembre 2008. [En ligne]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209761>. [Accès le Octobre 2013].
- [106] P. Lefrançois, F. Ruby, C. Bertin et D. J. Carrier, «Myrrhe,» Passeportsanté.net, Août 2009. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=myrrhe_ps. [Accès le Octobre 2013].
- [107] A. Gorji, «Pharmacological treatment of headache using traditional Persian medicine,» *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 24, n° 17, pp. 331-334, Juillet 2003.
- [108] P. Dolara, C. Luceri, M. Lodovici, C. Ghelardinil, S. Aiolli et M. N. Romanelli, «Furanoeudesma-1,3-diene, A sesquiterpene from MYRRH, is a specific agonist of opiod delta receptors,» 1995. [En ligne]. Available: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unilim.fr/1043661895863974/1-s2.0-1043661895863974-main.pdf?_tid=9a312532-3c8e-11e3-8934-00000aacb35f&acdnat=1382607072_8a9c3195bfd2dd73e64a735166e8846. [Accès le Octobre 2013].
- [109] S. Su, T. Wang, J.-A. Duan, W. Zhou, Y.-Q. Hua, Y.-P. Tang, L. Yu et D.-W. Qian, «Anti-inflammatory and analgesic activity of different extracts of Commiphora myrrha,» *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 134, pp. 251-258, 2011.
- [110] T. Shen, G.-H. Li, X.-N. Wang et H.-X. Lou, «The genus Commiphora: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology,» *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 142, pp. 319-330, 2012.
- [111] S. Su, Y. Hua, Y. Wang, W. Gu, W. Zhou, J.-A. Duan, H. Jiang, T. Chen et Y. Tang, «Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic properties of individual and combined extracts from Commiphora myrrha, and Boswellia carterii,» *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 139, pp. 649-656, 2012.
- [112] R. M. Rao, Z. A. Khan et A. H. Shah, «Toxicity studies in mice of Commiphora molmol oleo-gum-resin,» *Journal of ethnopharmacology*, n° 176, pp. 151-154, 2001.
- [113] A. Scarpa, «Médecine traditionnelle de l'Amérique Latine,» 1994. [En ligne]. Available: <http://www.etnomedicina.unige.it/area2.php?lang=3&areatematica=46>. [Accès le Novembre 2013].
- [114] P. Vanier, «Piment,» PasseportSanté.net, Novembre 2006. [En ligne]. Available: <http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=pime>

nt_nu. [Accès le Octobre 2013].

- [115] P. Lefrançois et F. Ruby, «Cayenne,» PasseportSanté.net, Juillet 2009. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=cayenne_ps. [Accès le Octobre 2013].
- [116] M. Hayman et P. C. Kam, «Capsaicin : A review of its pharmacology and clinical applications,» *Current Anaesthesia & Critical Care*, vol. 19, pp. 338-343, 2008.
- [117] L. Menendez, A. Lastra, A. Hidalgo et A. Baamonde, «The analgesic effect induced by capsaicin is enhanced in inflammatory states,» *Life Sciences*, vol. 74, pp. 3235-3244, 2004.
- [118] S. Haynes et H. Gemmel, «Topical treatments for osteoarthritis of the knee,» *Clinical Chiropractic*, vol. 10, pp. 126-138, 2007.
- [119] J. Mou, F. Paillard, B. Turnbull, J. Trudeau, M. Stoker et N. P. Katz, *PAIN*, vol. 154, pp. 1632-1639, 2013.
- [120] I. P. GmbH, «Uncaria tomentosa,» IMMODAL Pharmaka GmbH, [En ligne]. Available: <http://www.uncaria.at/chemical-constituents.40.0.html?&L=1>. [Accès le Octobre 2013].
- [121] PasseportSanté.net, «Griffe du chat,» PasseportSanté.net, Novembre 2010. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffe_chat_ps. [Accès le Octobre 2013].
- [122] C. Gonçalves, T. Dinis et M. Batista, «Antioxidant properties of proanthocyanidins of Uncaria tomentosa bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity,» *Phytochemistry*, vol. 66, pp. 89-98, 2005.
- [123] J. Aguilar, P. Rojas, A. Marcelo, A. Plaza, R. Bauer, E. Reiningger, C. Klaas et I. Merfort, «Anti-inflammatory activity of two different extracts of Uncaria tomentosa (Rubiaceae),» *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 81, pp. 271-276, 2002.
- [124] L. Allen-Hall, J. Arnason, P. Cano et R. Lafrenie, «Uncaria tomentosa acts as a potent TNF-alpha inhibitor through NF-kappaB,» *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 127, pp. 685-693, 2010.
- [125] S. Hardin, «Cat's claw: An Amazonian vine decreases inflammation in osteoarthritis,» *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 13, pp. 25-28, 2007.
- [126] S. Ahmed, J. Anuntiyo, C. Malemud et T. Haqqi, «Biological Basis for the Use of Botanicals in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Review,» *eCAM*, vol. 2, n° %13, pp. 301-308, 2005.
- [127] E. Mur, F. Hartig, G. Eibl et M. Schirmer, «Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of Uncaria tomentosa for the treatment of

- Rheumatoid arthritis,» 2002. [En ligne]. Available: <http://www.samento.com.ec/sciencelib/sarticles/Randomized%20Dole%20Blin814C.pdf>. [Accès le Octobre 2013].
- [128] R. Rojas-Duran, G. Gonzalez-Aspajo, C. Ruiz-Martel, G. Bourdy, V. Doroteo-Ortega, J. Alban-Castillo, G. Robert, P. Auberger et E. Deharo, «Anti-inflammatory activity of Mitrephylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark,» *Journal Of Ethnopharmacology*, vol. 143, pp. 801-804, 2012.
- [129] S. Jurgensen, S. DalBo, P. Angers, A. Soares Santos et R. Ribeiro-do-Valle, «Involvement of 5-HT₂ receptors in the antinociceptive effect of *Uncaria tomentosa*,» *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 81, pp. 466-477, 2005.
- [130] J. Piscocoya, Z. Rodriguez, S. Bustamante, N. Okuhama et M. Sandoval, «Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee : mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*,» *Inflammation Res*, vol. 50, pp. 442-448, Septembre 2001.
- [131] M. Sandoval, N. Okuhama, X.-J. Zhang, L. Condezo, J. Lao, F. Angeles, R. Musah, P. Bobrowski et J. Miller, «Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content,» *Phytomédecine*, vol. 9, pp. 325-337, 2002.
- [132] J. Maroon, J. Bost et M. A, «Natural anti-inflammatory agents for pain relief,» 2010. [En ligne]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3011108/?report=reader>. [Accès le Octobre 2013].
- [133] SanteParLesPlantes.com, «*Uncaria*,» SanteParLesPlantes, 2007. [En ligne]. Available: <http://www.santeparlesplantes.com/shop/uncaria-p-51.html>. [Accès le Octobre 2013].
- [134] Myworldhut, «Wintergreen Leaf/Essential Oil Bulk,» Myworldhut, 2013. [En ligne]. Available: <http://www.myworldhut.com/products/Wintergreen-Leaf%7B47%7DEssential-Oil-Bulk.html>. [Accès le Octobre 2013].
- [135] M. Botma, W. Colquhoun-Flannery et S. Leighton, «Laryngeal oedema caused by accidental ingestion of Oil of Wintergreen,» *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, pp. 229-232, 2001.
- [136] T. Chan, «The risk of severe salicylate poisoning following the ingestion of topical medicaments or aspirin.,» 1996. [En ligne]. Available: <http://pmj.bmj.com/content/72/844/109#related-urls>. [Accès le Novembre 2013].
- [137] P. Babulka, «Plantes médicinales du traitement des pathologies rhumatismales: de la médecine traditionnelle à la phytothérapie moderne,» *Phytothérapie clinique*, vol. 5, pp. 137-345, 2007.
- [138] A. Ferrando, «La loi des signatures (ou Théorie des signatures),» 2011. [En ligne]. Available: <http://www.institutchun.com/medias/theorie-des-signatures-1.pdf>. [Accès le

Novembre 2013].

- [139] H. Lévesque et O. Lafont, «L'aspirine à travers les siècles: rappel historique,» *Revue Médicale Interne*, pp. 8-17, 2000.
- [140] S. Chrubasik, E. Eisenberg, E. Balan, T. Weinberger, R. Luzzati et C. Conradt, «Treatment of Low Back Pain Exacerbations with Willow Bark Extract : A Randomized Double-Blind Study,» *Am J Med.*, pp. 9-14, 2000.
- [141] S. Chrubasik, O. Künzel, A. Model, C. Conradt et A. Black, «Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic : a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain,» Décembre 2001. [En ligne]. Available: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/40/12/1388.full>. [Accès le Novembre 2013].
- [142] A. Beer et T. Wegener, «Willow bark extract (Salicis cortex) for gonarthrosis and coxarthrosis, results of a cohort study with a control group.,» *Phytomedicine*, pp. 908-913, Novembre 2008.
- [143] EurekaSanté, «Saule blanc,» Vidal, 9 Août 2012. [En ligne]. Available: <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/saule-blanc-salix-alba.html>. [Accès le Novembre 2013].
- [144] E. Silver Highfield et K. J. Kemper, «White Willow Bark (Salix alba),» Juillet 1999. [En ligne]. Available: <http://www.longwoodherbal.org/willowbark/willow.pdf>. [Accès le Novembre 2013].
- [145] P. Trouillas, C.-A. Calliste, D.-P. Allais, A. Simon, A. Marfak, C. Delage et J.-L. Duroux, «Antioxydant, anti-inflammatoire et antiprolifératif propriétés de seize extraits de plantes aquatiques utilisés dans le Limousin comme tisanes,» *Food Chemistry*, vol. 80, pp. 399-407, 2003.
- [146] D. Allais, «La partenelle (grande camomille),» *Actualités pharmaceutiques*, n° 1475, pp. 57-59, Juin 2008.
- [147] A. Pareek, M. Suthar, G. Rathore et V. Bansal, «Feverfew (Tanacetum parthenium L.): A systematic review,» *Pharmacognosy Reviews*, Juin 2010. [En ligne]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210009/#__ffn__sectitle. [Accès le Novembre 2013].
- [148] E. Johnson, N. Kadam, D. Hylands et P. Hylands, «Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine,» *BRITISH MEDICAL JOURNAL*, vol. 291, pp. 569-573, 31 Aout 1985.
- [149] P. Waller et L. Ramsay, «Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine,» *BRITISH MEDICAL JOURNAL*, vol. 291, p. 1128, 19 Octobre 1985.
- [150] V. Pfaffenrath, H. Diener, M. Fischer, M. Friede et H. Henneicke-von Zepelin, «The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis--a

double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study.,»
Septembre 2002. [En ligne]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230594>.
[Accès le Novembre 2013].

- [151] M. Patrick, S. Heptinstall et M. Doherty, «Feverfew in rheumatoid arthritis : a double blind, placebo controlled study,» *Annals of the Rheumatic Diseases*, pp. 547-549, 1989.
- [152] N. Galeotti, A. Maidecchi, L. Mattoli, M. Burico et C. Ghelardini, «St. John's Wort seed and feverfew flower extracts relieve painful diabetic neuropathy in a rat model of diabetes,» *Fitoterapia*, vol. 92, pp. 23-33, 2013.
- [153] F. Chast, «La médecine par les plantes ne peut être qu'une médecine scientifique,» *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 70, pp. 59-61, 2012.
- [154] Inserm, «Une molécule contre la douleur découverte à l'état naturel en Afrique,» 25 Septembre 2013. [En ligne]. Available: <http://presse-inserm.fr/une-molecule-antidouleur-decouverte-a-letat-naturel-en-afrique/9600/>. [Accès le Octobre 2013].
- [155] R. Griffiths et C. Grob, «Des hallucinogènes médicaments,» *Pour la Science*, n° %1404, pp. 70-75, Juin 2011.
- [156] Legifrance.gouv.fr, «Décret n°2013-473 du 5 Juin 2013,» 5 Juin 2013. [En ligne]. Available: <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027513604&categorieLien=id>. [Accès le Septembre 2013].

Annexe : Décret du 5 juin 2013 sur m'usage thérapeutique du Cannabis en France [156].

Le 11 novembre 2013

JORF n°0130 du 7 juin 2013

Texte n°13

DECRET

Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le Cannabis ou ses dérivés

NOR: AFSP1308402D

Publics concernés : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; titulaires d'autorisation de mise sur le marché ; entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique ; professionnels de santé ; pharmaciens exerçant dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ; pharmaciens d'officine.

Objet : permettre la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché à des médicaments contenant du Cannabis ou ses dérivés, conformément à la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Entrée en vigueur : le présent décret entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : le texte modifie l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour permettre au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'octroyer une autorisation de mise sur le marché à des spécialités pharmaceutiques à base de Cannabis ou ses dérivés et autoriser les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives à ces spécialités.

Références : les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ;

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, L. 5132-8 et R. 5132-86 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Article 1

L'article R. 5132-86 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Devant le premier alinéa, il est inséré un I ;

2° Devant le quatrième alinéa, il est inséré un II ;

3° Après le cinquième alinéa, il est ajouté un III ainsi rédigé :

« III. — Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. »

Article 2

La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 5 juin 2013.

Jean-Marc Ayrault

Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales
et de la santé,
Marisol Touraine

Table des illustrations

Figure 1 : Les fibres nerveuses somatiques	12
Figure 2 : Principaux récepteurs cutanés.....	13
Figure 3 : Les voies de la douleur : de la périphérie au cortex	16
Figure 4 : Les structures corticales	17
Figure 5 : Les trois niveaux de systèmes inhibiteurs.....	19
Figure 6 : Théorie du portillon médullaire.....	20
Figure 7 : Les médiateurs de l'inflammation	25
Figure 8 : Récapitulatif des étapes de la réaction inflammatoire	26
Figure 9 : Échelle visuelle analogique	30
Figure 10 : Échelle numérique.....	31
Figure 11 : Échelle verbale simple.....	31
Figure 12 : Échelle des visages	31
Figure 13 : Les paliers de la douleur selon l'OMS.....	33
Figure 14 : La théorie des cinq éléments.....	35
Figure 15 : <i>Papaver somniferum</i> L.....	37
Figure 16 : Les routes de l'opium entre la Chine et l'Inde contrôlée par les Britanniques.....	41
Figure 17 : Les fumeries d'opium en France. Supplément illustré de Le Petit Journal, le 5 juillet 1903.....	42
Figure 18 : Emplois du <i>Papaver somniferum</i> pour l'extraction des alcaloïdes.....	45
Figure 19 : Formule chimique de la morphine.....	46
Figure 20 : Formule chimique de la codéine	47
Figure 21 : <i>Cannabis sativa</i> L.....	50
Figure 22 : Filiation des différents cannabinoïdes de la résine du Chanvre	55
Figure 23 : Structure du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (1), du cannabinoïde (2) et du cannabidiol...56	
Figure 24 : Statut du Cannabis médical en Europe.....	61
Figure 25 : <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F.	63
Figure 26 : Structures de triptolide (1) et du celastrol (2)	64
Figure 27 : <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. Et Perr.....	67
Figure 28 : Structure de l'eugénol.....	70
Figure 29 : <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	72
Figure 30 : Envahissement par le Kudzu dans les montagnes de Caroline du Nord-Ouest aux Etats-Unis.....	74
Figure 31 : Structure de la puéarine	75
Figure 32 : <i>Boswellia serrata</i> Roxb.	80
Figure 33 : Structures des différents acides boswelliques isolés de <i>Boswellia serrata</i> Roxb.81	
Figure 34 : <i>Zingiber officinale</i> Rosc.	84
Figure 35 : Les principaux composants actifs du Gingembre : gingérol (1), shogaol (2) et le 6-paradol (3).....	87
Figure 36 : La griffe du Diable	91
Figure 37 : Les différents constituants actifs d' <i>Harpagophytum procumbens</i> D.C.....	94
Figure 38 : <i>Commiphora myrrha</i> Nees.....	97
Figure 39 : Structures du furanoeudesma-1,3-diène (1) et du curzérène (2).....	99
Figure 40 : <i>Capsicum frutescens</i> L.	104
Figure 41 : Structure de la capsaïcine	106
Figure 42 : <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	110
Figure 43 : <i>Gaultheria procumbens</i> L.	115

Figure 44 : La théorie des « quatre humeurs ».....	120
Figure 45 : <i>Salix alba</i> L.....	121
Figure 46 : Filiation chimique du Saule à l'aspirine.....	123
Figure 47 : <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.....	129
Figure 48 : Les principaux constituants de <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.	130
Figure 49 : <i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Schultz-Bip.....	132

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification mécanistique des douleurs.....	29
Tableau 2 : Situation du Cannabis dans 11 pays en Europe	62

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Clémentine PEROTTO

L'utilisation des plantes et de leurs principes actifs dans le traitement de la douleur à travers le monde

Résumé :

La phytothérapie est une médecine alternative à part entière. Son association avec la médecine moderne reste intéressante et n'est pas incompatible. Rappelons-nous que les plantes furent pendant des siècles le seul moyen de se soigner. Elles sont toujours, aujourd'hui une source de molécules thérapeutiques et font l'objet de bons nombres d'essais précliniques et cliniques. Ce bilan permet d'établir le lien entre leur utilisation traditionnelle et leur usage actuel dans le soulagement de la douleur. Nous abordons dans un premier temps les mécanismes de la douleur, puis nous partons à travers le monde explorer les médecines traditionnelles de l'Asie, l'Afrique, l'Amérique et l'Europe pour y découvrir ces 15 plantes utilisées dans le traitement de la douleur : le Pavot, le Cannabis, le Thunder God Vine, le Giroflier, le Kudzu, la Boswellie, le Gingembre, l'Harpagophyton, le Balsamier, le Piment de Cayenne, la Griffes de Chat, la Gaulthérie, le Saule, la Reine Des Prés et la Grande Camomille.

Mots clés : douleur, plante, médecine traditionnelle,

Abstract :

Herbal medicine is an alternative medicine in itself. Its association with modern medicine remains interesting and is not inconsistent. Let us remember that the plants were for centuries the only way to heal. They are still today a source of therapeutic molecules and are the subject of major preclinical and clinical trials numbers. This report establishes the link between their traditional use and current use in relieving pain. We address initially the mechanisms of pain, then we go around the world explore traditional medicines in Asia, Africa, America and Europe to discover the 15 plants used in the treatment of pain : the Poppy, Cannabis, the Thunder God Vine, the Clove, the Kudzu, the Boswellia, Ginger, the Harpagophyton, Balsam, the Cayenne, Cat's Claw, the Wintergreen, Willow, Meadowsweet and Feverfew.

Keywords : pain, plant, traditional medicine