

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 106

**PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES ET
ANTIVIRALES DES PLANTES : PRÉSENTATION ET
UTILISATIONS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE
CANINE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 17 novembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

Pasquier Elodie

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 106

**PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES ET
ANTIVIRALES DES PLANTES : PRÉSENTATION ET
UTILISATIONS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE
CANINE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 17 novembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

Pasquier Elodie

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Muriel DORET DION

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon,
Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Caroline PROUILLAC

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir accompagnée tout au long de sa
réalisation,
Pour son implication, sa disponibilité et ses conseils précieux.
Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean Luc CADORE

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,
Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.
Sincères remerciements.

Table des matières

TABLE DES ANNEXES	11
TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
PARTIE I : NOTIONS GENERALES DE PHYTOTHERAPIE	21
A. Définitions et aspects historiques.....	21
B. Principes fondamentaux.....	21
a) Principe actif.....	21
b) Totum synergique.....	22
c) Tropisme	23
C. Principales familles de principes actifs.....	23
a) Polysaccharides	23
b) Terpènes	23
c) Alcaloïdes	25
d) Composés phénoliques.....	25
D. Notions de galénique	26
a) Principales formes galéniques et voies d'utilisation.....	27
b) Particularités de l'aromathérapie chez les carnivores domestiques.....	29
E. Réglementation en France.....	30
a) Définitions.....	30
b) Catégories de médicaments à base de plante(s).....	30
c) Compléments alimentaires	31
d) Limites de la législation.....	31
e) Règles de prescription et de préparation	32
F. Raisonnement en phytothérapie clinique individualisée	32
PARTIE II : PHYTOTHERAPIE ANTI-INFECTIEUSE	35
A. Intérêt de la phytothérapie dans la lutte contre les infections	35
1. Enjeux autour de l'antibiothérapie.....	35
a) Découverte et développement des antibiotiques.....	35
b) Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	35
c) Rappels sur les mécanismes de résistance	36
d) L'acquisition de résistances.....	38

e)	Facteurs favorisant l'émergence des résistances bactériennes.....	40
f)	Un enjeu global.....	40
g)	Impact en santé humaine	41
h)	Plans de réduction de réduction des risques d'antibiorésistance.....	41
2.	Enjeux autour de la thérapie antivirale	42
a)	Développement des antiviraux	42
b)	Mécanismes d'action	42
i.	Les antiviraux d'action directe.....	42
ii.	Les interférons	44
c)	Problématiques liées aux antiviraux.....	44
i.	Nombre de molécules.....	44
ii.	Variants résistants	45
d)	Enjeux autour de la vaccination	46
3.	Intérêt des plantes comme anti-infectieux.....	46
a)	Métabolites secondaires.....	46
b)	Action antibactérienne directe.....	46
c)	Action sur les facteurs de virulence bactériens.....	47
d)	Synergie avec les antibiotiques classiques.....	48
e)	Activité antivirale directe	49
i.	Effet virucide	49
ii.	Effet virostatique	49
f)	Activité immunomodulatrice	50
4.	Limites de la phytothérapie	50
a)	Types d'études	50
b)	Composés testés.....	51
B.	Monographie des plantes d'intérêt	51
1.	L'Echinacée pourpre (<i>Echinacea purpurea</i>)	51
2.	La cannelle (<i>Cinnamomum verum ou zeylanicum</i>).....	57
3.	La canneberge (<i>Vaccinium macrocarpon, Vaccinium oxycoccos</i>)	61
4.	Le millepertuis perforé (<i>Hypericum perforatum</i>).....	66
5.	L'arbre à thé (<i>Melaleuca alternifolia</i>).....	70
6.	Le sureau noir (<i>Sambucus nigra</i>).....	75
7.	Le cyprès commun (<i>Cupressus sempervirens</i>).....	81
	PARTIE III : ENQUETE AUPRES DES PRATICIENS ET ETUDIANTS VETERINAIRES	87

A. Objectifs.....	87
B. Matériel et méthode.....	87
C. Résultats.....	88
1. Résultats de l'enquête auprès des praticiens.....	88
a) Profil des répondants.....	88
b) Recours à la phytothérapie.....	89
c) Motivations, difficultés et freins à l'utilisation de la phytothérapie en clinique.....	92
d) Evaluation du niveau de formation.....	95
e) Problématique de l'antibiorésistance.....	96
2. Résultats de l'enquête auprès des étudiants vétérinaires.....	97
a) Profil des répondants.....	97
b) Intérêt pour la phytothérapie.....	98
c) Formation universitaire.....	99
d) Antibiorésistance.....	100
D. Discussion.....	101
1. Discussion sur les résultats de l'enquête auprès des praticiens.....	101
a) Profil des répondants.....	101
b) Utilisation de la phytothérapie en médecine vétérinaire canine.....	101
c) Motivations.....	102
a) Difficultés et freins.....	103
b) Place de la phytothérapie dans la lutte contre les infections.....	105
2. Discussion sur les résultats de l'enquête auprès des étudiants.....	105
a) Profil des répondants.....	105
b) Intérêt des étudiants pour la phytothérapie.....	106
c) Antibiorésistance.....	106
C. Conclusion des enquêtes.....	107
CONCLUSION.....	109
BIBLIOGRAPHIE.....	111
ANNEXES.....	123

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Enquête sur les motivations et les freins à l'utilisation de la phytothérapie en pratique canine.....	122
Annexe 2 : Enquête sur l'intérêt des étudiants vétérinaires pour la phytothérapie et le degré de formation initiale.....	131

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	36
Figure 2 : Mécanismes de transfert horizontal de matériel génétique	39
Figure 3 : Etapes de la multiplication virale	43
Figure 4 : Echinacea purpurea	52
Figure 5 : Cannelier de Ceylan	57
Figure 6 : Canneberge	62
Figure 7 : Millepertuis perforé.....	66
Figure 8 : Arbre à thé	70
Figure 9 : Sureau noir	75
Figure 10 : Cyprès	81
Figure 11 : Noix de cyprès	82
Figure 12 : répartition des vétérinaires interrogés selon leur âge	88
Figure 13 : répartition des vétérinaires interrogés selon leur type d'exercice	89
Figure 14 : fréquence d'utilisation de la phytothérapie en clinique chez les vétérinaires interrogés ..	89
Figure 15 : Conditions de prescription de la phytothérapie en cas d'infection par les vétérinaires interrogés	90
Figure 16 : Principales infections pour lesquelles la phytothérapie est utilisée	90
Figure 17 : Plantes utilisées dans la prise en charge du coryza (seules ou en association, tout type de forme galénique)	91
Figure 18 : Plantes utilisées dans la prise en charge des cystites (seules ou en association, tout type de forme galénique.....	91
Figure 19 : clés de motivation à utiliser la phytothérapie chez les vétérinaires interrogés	93
Figure 20 : difficultés rencontrées en phytothérapie chez les vétérinaires interrogés	94
Figure 21 : freins à la mise en place de la phytothérapie chez les vétérinaires interrogés	95
Figure 22 : types d'enseignements en phytothérapie suivis en formation continue chez les vétérinaires interrogés.....	96
Figure 23 : Importance de la problématique de l'antibiorésistance selon les vétérinaires interrogés, sur une échelle de 1 à 5	97
Figure 24 : Intérêt de la phytothérapie comme alternative aux antibiotiques selon les vétérinaires interrogés, sur une échelle de 1 à 5.....	97
Figure 25 : répartition des étudiants interrogés selon leur filière.....	98
Figure 26 : intérêt des étudiants interrogés pour les médecines complémentaires.....	98
Figure 27 : intérêt des étudiants interrogés pour la phytothérapie	98
Figure 28 : facteurs d'intérêt des étudiants interrogés pour la phytothérapie	99
Figure 29 : Importance de la problématique de l'antibiorésistance selon les étudiants interrogés, sur une échelle de 1 à 5	100
Figure 30 : intérêt de la phytothérapie comme alternative aux antibiotiques selon les étudiants interrogés, sur une échelle de 1 à 5.....	101

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Bactéries sensibles à l'action de la cannelle in vitro.....	58
Tableau II : spectre de bactéries sensibles in vitro au millepertuis.....	67
Tableau III : Spectre de bactéries sensibles in vitro à l'huile essentielle d'arbre à thé	71
Tableau IV : principaux virus sensibles à l'activité du sureau in vitro.....	77
Tableau V : principaux virus sensibles à la noix de cyprès in vitro	84
Tableau VI : récapitulatif des associations de plantes les plus utilisées dans la prise en charge des principales infections traitées par phytothérapie	92
Tableau VII : autres motivations évoquées par les vétérinaires interrogés.....	93
Tableau VIII : autres difficultés évoquées par les vétérinaires interrogés	94

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ALEA : indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques

AMM : autorisation de mise sur le marché

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

ARN : acide ribonucléique

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

EPS : extrait de plantes fraîches standardisé

HDL : lipoprotéine de haute densité

HSV : Herpès virus simplex

ITU : infection du tractus urinaire

LDL : lipoprotéine de basse densité

LPS : lipopolysaccharide

MPUP : matière première à usage pharmaceutique

NO : oxyde nitrique

OMS : organisation mondiale de la santé

PLP : protéine de liaison aux pénicillines

SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

TNF : facteur de nécrose tumorale

UPEC : *Escherichia coli* uropathogène

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La lutte contre les infections est un enjeu de santé publique majeur. Depuis les années 1970, le rythme des émergences de maladies infectieuses s'accélère, en raison notamment de la mondialisation des échanges. Cette problématique n'est pas limitée à la santé humaine, puisque près de la moitié des maladies infectieuses émergentes provient des animaux domestiques ou sauvages. C'est l'un des enjeux du concept One Health, qui consiste en une approche globale de la santé des Hommes, des animaux et de l'environnement.

Dans le cas des infections d'origine bactérienne et virale, les défis à relever sont nombreux. En particulier, l'émergence et la diffusion de résistances aux traitements antibiotiques et antiviraux conventionnels nécessitent la mise en place de nouvelles stratégies de lutte. Parmi elles, la phytothérapie pourrait offrir des perspectives de prévention et de traitement intéressantes. Évoquée en tant que thérapeutique alternative dans le plan Eco Antibio 2, elle pourrait permettre de réduire l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire. Par ailleurs, la phytothérapie connaît de nos jours un regain d'intérêt important lié à une volonté de retour au « naturel » au sein de la société. Cependant, les spécialités vétérinaires à base de plantes sont peu nombreuses et le recours à la phytothérapie en clinique semble rare.

L'objet de ce travail porte donc sur l'utilisation de la phytothérapie dans le contexte de maladies infectieuses d'origine bactérienne ou virale. Dans une première partie, nous présenterons les principes généraux de la phytothérapie. Puis, dans une seconde partie, nous nous intéresserons à l'intérêt de la phytothérapie pour traiter les maladies infectieuses. Sur la base des données de la littérature, il s'agira d'identifier les plantes qui possèdent des propriétés antibactériennes et antivirales, ainsi que les informations disponibles sur leur efficacité et leur d'innocuité chez les carnivores domestiques. Enfin, la dernière partie sera consacrée au travail d'enquête mené auprès des praticiens et des étudiants vétérinaires. Elle aura pour but de faire un état des lieux de l'utilisation de la phytothérapie en clinique vétérinaire, en particulier pour la prise en charge des maladies infectieuses, et d'identifier les principaux freins et motivations chez les praticiens et les étudiants.

PARTIE I : NOTIONS GENERALES DE PHYTOTHERAPIE

A. Définitions et aspects historiques

Étymologiquement le terme phytothérapie provient du grec « *phyton* » signifiant plante, et de « *therapeia* » signifiant remède. Dans le Larousse médical, la phytothérapie est ainsi définie comme « le traitement ou la prévention des maladies par l'usage des plantes ».

La phytothérapie est une pratique thérapeutique ancestrale, qui concerne de nombreuses civilisations et qui repose sur un savoir empirique construit au fil des générations. La plus ancienne trace d'usage de plantes médicinales connue à ce jour est le papyrus égyptien Ebers, datant de de 1500 ans avant Jésus-Christ. Au fil des siècles, les médecins de l'Antiquité grecque ont progressivement élaboré une pharmacopée de plus en plus développée. Le recueil *De materia medica* du médecin Dioscoride, datant du premier siècle avant Jésus-Christ et contenant plus de 600 plantes, a ainsi constitué un ouvrage de référence en Europe jusqu'au début du XVIII^{ème} siècle (dictionnaire VIDAL®).

En Occident, à partir du XIX^{ème} siècle, les avancées en chimie et les innovations technologiques ont permis l'isolement des principes actifs des plantes. À cette période sont extraites certaines molécules bien connues comme la morphine de l'opium, ou la strychnine de la noix vomique (Létard *et al*, 2015). La pharmacognosie, c'est-à-dire l'étude botanique des plantes et de leurs extraits actifs, a par la suite engendré une évolution de la phytothérapie traditionnelle vers une discipline basée sur des données scientifiques, vérifiées et contrôlées. La phytothérapie clinique est ainsi définie comme « l'utilisation d'extraits de plantes identifiés, standardisés, répondant aux bonnes pratiques de fabrication et sans effets secondaires avérés aux doses préconisées » (Le Petit Robert, 1980).

La phytothérapie au sens large comprend trois principales branches : la phytothérapie *sensu stricto*, l'aromathérapie et la gemmothérapie.

La phytothérapie au sens strict est l'utilisation de plantes entières ou d'organes de plantes médicinales. L'aromathérapie repose sur l'utilisation des huiles essentielles, essences et hydrolats extraits de plantes aromatiques. Enfin, la gemmothérapie correspond à l'utilisation des tissus embryonnaires (bourgeons, radicules, jeunes pousses) d'arbres et d'arbustes en croissance.

B. Principes fondamentaux

a) Principe actif

Les propriétés des plantes médicinales sont dues à la présence au sein des végétaux de principes actifs. Ces principes actifs peuvent être des métabolites primaires (lipides, glucides, protéines) mais sont pour la plupart des métabolites secondaires, c'est-à-dire des molécules produites par les plantes dans une stratégie d'adaptation à leur environnement. Ces

molécules peuvent présenter un intérêt pour lutter contre les stress biotiques (ravageurs, agents pathogènes) et abiotiques (rayons ultra-violet), pour communiquer avec d'autres organismes, ou pour attirer les pollinisateurs.

En phytothérapie, un principe actif est défini comme une substance chimique végétale qui présente un intérêt thérapeutique curatif ou préventif. Il existe quatre principales familles de principes actifs : les polysaccharides, les terpènes, les alcaloïdes et les composés phénoliques. La partie de la plante qui présente la plus grande concentration en principes actifs et qui est donc responsable de l'action préventive ou curative de l'espèce est appelée drogue végétale. Il peut s'agir d'une partie spécifique comme les bourgeons, les racines ou les feuilles, mais aussi de la plante entière.

La composition des plantes étant en relation avec leur environnement direct, la concentration en principes actifs d'une même espèce végétale peut varier selon plusieurs facteurs comme la localisation géographique, les conditions météorologiques et les cultures environnantes. Ainsi, la teneur en arbutine de la Busserole, qui confère à la plante des propriétés diurétiques et antibactériennes, est de 12 à 14 % en Espagne contre seulement 5 % dans les pays d'Europe de l'Est (Létard *et al*, 2015).

b) *Totum synergique*

Identifier les différents principes actifs et leur action pharmacologique ne suffit pas à déterminer l'action thérapeutique d'une plante, en raison d'un principe particulier en phytothérapie. Il s'agit de la notion de *totum*, selon laquelle l'effet d'une plante est obtenu grâce à l'action synergique d'un mélange complexe de substances présentes au sein du végétal. Ces synergies sont liées à la diversité des principes actifs mais aussi à la présence de molécules utiles. Il s'agit de molécules qui n'ont pas d'action thérapeutique à proprement parler mais qui augmentent l'effet des principes actifs en leur permettant d'atteindre leur cible. Ces molécules utiles peuvent par exemple favoriser le transport des substances actives, ou les protéger des dégradations enzymatiques. Les molécules actives et utiles de la plante constituent donc le *totum* (Guinobert *et al*, 2019). Prises séparément, ces substances peuvent être incapables de reproduire les mêmes effets. Le tout, c'est-à-dire la plante ou partie de plante entière, est ainsi supérieur à la somme des parties, autrement dit des principes actifs isolés. Par exemple, dans le cas du paludisme, il a été montré que l'utilisation de feuilles séchées d'Armoise annuelle (*Artemisia annua*) était plus efficace pour réduire la parasitémie chez des souris infectées que l'utilisation du principe actif purifié, l'artémisinine. Cette différence était possiblement liée à la présence de substances au sein du *totum* qui augmentent la biodisponibilité du principe actif. En effet, la concentration sanguine en artémisinine était significativement supérieure chez les souris traitées avec l'extrait de feuilles (Elfawal *et al*, 2012).

c) Tropisme

La notion de tropisme désigne le fait que certains principes actifs exercent leur effet préférentiellement sur un tissu ou un organe donné. Les plantes médicinales sont donc classées en fonction de leurs propriétés pharmacologiques mais également en fonction de leur tropisme. Ainsi, la Bardane (*Arctium lappa*) est connue pour son tropisme cutané tandis que la Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est une plante à tropisme digestif (Boussarie et Faivre, 2021).

C. Principales familles de principes actifs

a) Polysaccharides

Les polysaccharides sont des chaînes de haut poids moléculaire constituées d'unités de monosaccharide reliées entre elles par des liaisons osidiques. Ce sont des métabolites primaires. Les principaux polysaccharides retrouvés chez les végétaux sont l'amidon qui constitue leur réserve énergétique, l'inuline ainsi que la cellulose et l'hémicellulose constitutives des parois végétales.

Plusieurs activités des polysaccharides ont été rapportées (Yu *et al*, 2018) :

- Anti-néoplasique : par induction de l'apoptose, inhibition de la prolifération cellulaire et inhibition de la vascularisation intra-tumorale
- Immunostimulante : par activation de différentes cellules de l'immunité (cellules dendritiques, macrophages) conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires
- Anti-diabétique : par effet protecteur des cellules bêta du pancréas et par augmentation de la sécrétion d'insuline
- Antivirale : par inhibition de la réplication virale
- Antioxydante : par inhibition de la production des espèces réactives de l'oxygène

Les polysaccharides n'ont pas d'effets toxiques connus. L'utilisation simultanée de polysaccharides et de digoxine peut cependant perturber l'absorption de cette dernière (Wynn et Fougere, 2007).

b) Terpènes

Les terpènes sont des hydrocarbures issus de la polymérisation de deux unités ou plus d'isoprène. Ils représentent la plus grande famille de métabolites secondaires chez les végétaux, et comprennent une grande diversité de molécules regroupées en différentes classes avec notamment les monoterpènes, les diterpènes, les triterpènes et les sesquiterpènes.

❖ Les monoterpènes

Les monoterpènes sont des composés de faible poids moléculaire constitués de deux unités d'isoprène. Ce sont des constituants facilement volatils, fréquemment retrouvés dans les huiles essentielles.

Le menthol est un monoterpène agissant comme inhibiteur des canaux calciques. Il s'agit d'un constituant majeur de l'huile essentielle de menthe poivrée, utilisée pour soulager les douleurs liées aux contractures musculaires (Bergman *et al*, 2019).

Le limonène est également un monoterpène possédant des propriétés antinéoplasiques par stimulation de l'apoptose (Wynn et Fougere, 2007).

❖ Les sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont des molécules à trois unités d'isoprène. Parmi ces composés, les lactones sesquiterpéniques forment une sous classe comprenant dans leur structure un cycle lactone. On les retrouve essentiellement dans les plantes appartenant à la famille des Astéracées.

Les lactones sesquiterpéniques possèdent des propriétés antinéoplasiques, antioxydantes et anti-inflammatoires (Paço *et al*, 2022).

L'artémisinine issue de l'Armoise annuelle est une lactone sesquiterpénique ayant une action antiparasitaire dirigée contre *Plasmodium spp*, l'agent responsable du paludisme. Le mécanisme mis en jeu n'est à ce jour pas complètement élucidé, mais l'efficacité de la molécule semble due à la présence d'un groupement peroxyde. Elle constitue aujourd'hui le chef de file des traitements contre la maladie (Bergman *et al*, 2019).

❖ Les diterpènes

Les diterpènes comprennent quatre unités d'isoprène. Ce sont des composés fréquemment retrouvés dans les résines des végétaux. Il semblerait que les diterpènes possèdent une action antinéoplasique, mais leurs propriétés tout comme leurs caractéristiques pharmacodynamiques demeurent à ce jour mal connues.

❖ Les triterpènes

Les triterpènes possèdent six unités d'isoprène. Les stéroïdes sont des molécules ayant une structure chimique très proche de celle des triterpènes. Associés à des sucres, les stéroïdes forment des composés appelés saponosides. Ces molécules présentent un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe, ce qui en fait des agents tensio-actifs.

Si leurs actions pharmacologiques sont limitées, certains types de saponosides possèdent des propriétés antitussives et expectorantes. D'autres ont un effet sur le métabolisme du

cholestérol, en diminuant son absorption intestinale, diminuant sa synthèse hépatique et augmentant son excrétion.

Plus spécifiquement, l'acide glycyrrhizique issu de la Réglisse possède des propriétés anti-inflammatoires et antivirales (Wynn et Fougere, 2007).

c) *Alcaloïdes*

Les alcaloïdes sont des molécules azotées hétérocycliques dérivées d'acides aminés. Les proto-alcaloïdes et les pseudo-alcaloïdes sont des molécules possédant des caractéristiques chimiques et des propriétés proches des alcaloïdes. Ainsi, les pseudo-alcaloïdes sont des terpènes proches des alcaloïdes mais qui ne dérivent pas des acides aminés. Les proto-alcaloïdes eux dérivent des acides aminés, mais ne présentent pas une structure hétérocyclique.

Ce sont des métabolites secondaires puissants, et leurs effets sont obtenus même avec de faibles doses. L'atropine et la scopolamine, issues respectivement de la Belladone (*Atropa belladonna*) et du Datura officinal (*Datura spp*), sont des alcaloïdes antagonistes des récepteurs muscariniques leur conférant un effet anticholinergique (Wynn et Fougere, 2007).

d) *Composés phénoliques*

Les composés phénoliques, ou polyphénols, sont des composés aromatiques qui possèdent au moins un cycle benzénique portant un ou plusieurs groupes hydroxyles. Ils sont issus du métabolisme secondaire des plantes. Les composés phénoliques regroupent un grand nombre de molécules parmi lesquelles on retrouve les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins, et les coumarines.

❖ Les acides phénoliques

Les acides phénoliques possèdent au moins une fonction hydroxyle et une fonction hydroxyle phénolique. Ce sont soit des dérivés de l'acide cinnamique (acide vanillique, acide gallique), soit des dérivés de l'acide benzoïque (acide cafféique, acide p-coumarique).

L'acide chlorogénique retrouvé dans le thé, les baies et le citron est l'un des acides phénoliques dont les propriétés pharmacologiques sont les mieux connues. Il a été montré qu'il exerce une action antioxydante, anti-inflammatoire, antihypertensive et antimicrobienne (Naveed *et al*, 2018).

❖ Les flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent une structure de base à trois cycles. Ils sont généralement classés en sept sous-classes : les flavones, les flavonols, les isoflavones, les anthocyanidines, les flavanones, les flavanols et les chalcones.

Les flavonoïdes possèdent des propriétés antioxydantes basées sur leur capacité à piéger les radicaux libres, à activer des enzymes antioxydantes, à inhiber les oxydases et à atténuer le stress oxydatif causé par la libération d'oxyde nitrique.

Un autre effet notable des flavonoïdes concerne leur action sur les vaisseaux sanguins, qui engendre une diminution de la perméabilité capillaire et une amélioration de la fonction endothéliale.

De nombreux flavonoïdes ont également une action anti-inflammatoire par inhibition de la production de cytokines, antinéoplasique par induction de l'apoptose et anti-allergique (Shen *et al*, 2022).

❖ Les tanins

D'un point de vue de la structure chimique il existe deux grands types de tanins : les tanins condensés sont des polymères de flavonoïdes et les tanins hydrolysables sont des composés phénoliques liés à un sucre par une liaison ester. Ils ont des propriétés pharmacologiques communes liées à leur capacité à se fixer aux protéines.

Ainsi, de nombreux tanins sont utilisés pour leur propriété astringente, par voie cutanée pour traiter des plaies et par voie orale pour leur action anti-diarrhéique. Ils possèdent également une action antioxydante (Goldstein *et al*, 2008).

En raison de leur capacité de fixation à de nombreuses molécules, les tanins peuvent diminuer l'absorption d'autres médicaments.

❖ Les coumarines

Les coumarines, initialement extraites de la fève Tonka, appartiennent à la famille des benzopyrones. Structuralement, on distingue les coumarines simples résultant d'une substitution hydrogène, hydroxyle ou méthoxyle sur la structure de base des coumarines complexes associant un noyau benzopyrène à un noyau furanne ou pyranne.

L'ombelliférone, une coumarine simple issue de la Piloselle (*Pilosella officinarum*), possède des propriétés antibactériennes. L'esculétol issu du Mélilot (*Melilotus officinalis*) exerce une action veinotonique et vasoprotectrice.

Parmi les coumarines complexes, l'hypéricine du Millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*) est antibactérienne et antiseptique (Boussarie et Faivre, 2021).

Bien que ces composés soient bien tolérés dans la plupart des cas, de rares cas d'hépatotoxicité modérée ont été rapportés. (Pitaro *et al*, 2022).

D. Notions de galénique

En phytothérapie, les plantes peuvent être utilisées sous plusieurs formes galéniques différentes.

En premier lieu, rappelons qu'il est possible d'utiliser la plante entière ou uniquement une partie de celle-ci (fleurs, feuilles, fruits et racines principalement).

La plante ou la partie de plante peut ensuite être utilisée fraîche ou déshydratée. Fraîche, elle est généralement broyée au mortier puis ajoutée à l'alimentation. Cette pratique est peu courante en médecine vétérinaire. Sous forme déshydratée, elle peut alors être préparée sous différentes formes, comme les tisanes ou les décoctions.

Enfin, il est possible d'avoir recours à des préparations commerciales prêtes à l'emploi comme les gélules de poudre de plante, les extraits liquides et les teintures mères.

Chez les animaux de compagnie, les préparations magistrales sont les plus employées. Elles sont réalisées à partir de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). En phytothérapie, les Extraits de Plantes Standardisés (EPS) sont MPUP les plus utilisées (May, 2014).

a) Principales formes galéniques et voies d'utilisation

(May, 2014) ; (Létard *et al*, 2015)

❖ La tisane

Elle est préparée à partir de plantes séchées mises à infuser pendant 10 minutes dans une eau frémissante, à 80 degrés environ. Une fois tiède, elle peut être administrée par voie orale à la dose de 10 mL par kg. L'eau chaude a pour effet de solubiliser les sels minéraux, les pectines, les mucilages et les alcaloïdes et permet l'extraction des principes actifs hydrosolubles.

❖ L'infusion

Elle est préparée de la même manière que la tisane, mais en utilisant une eau portée à ébullition. Il est préconisé d'utiliser 20 à 40 grammes de plantes par litre d'eau. Une fois refroidie, l'infusion peut être administrée par voie orale à la dose de 10 mL par kg.

❖ La décoction

Pour les parties ligneuses comme l'écorce, la tige ou les racines, il est préférable de préparer une décoction. Elle consiste à faire bouillir la plante séchée pendant 10 à 30 minutes. Là encore, le mélange refroidi peut être administré par voie orale à la dose de 10 mL par kg.

❖ Le macérat

Ce mode de préparation consiste à laisser macérer 20 à 40 grammes de plantes pendant 12 heures dans une eau très peu minéralisée. Le liquide obtenu est administré par voie orale.

Le procédé de macération permet aussi de préparer des huiles végétales. Pour l'huile rouge de Millepertuis par exemple, il est nécessaire de laisser macérer les fleurs dans une huile

végétale (huile de tournesol ou d'olive) pendant trois semaines, puis de filtrer le liquide obtenu. Les huiles végétales s'utilisent en usage externe, par voie cutanée.

❖ La teinture mère

Elle s'obtient en laissant macérer les plantes pendant trois semaines dans de l'alcool à 95°, puis en réalisant un procédé de pression et de filtrage. Le liquide obtenu s'utilise par voie orale. En raison de la présence d'alcool cette forme est à proscrire par voie orale chez les carnivores domestiques. Il est en revanche possible de l'utiliser par voie cutanée, en évitant cependant l'application sur des zones très sensibles ou irritées.

❖ Les autres extraits fluides

Il est également possible d'obtenir un extrait fluide de plantes dans un solvant différent de l'alcool, comme l'eau ou la glycérine.

Les EPS sont des extraits fluides à base de glycérine, obtenus par un procédé d'extraction breveté utilisant une méthode de cryobroyage.

Par voie orale, il est recommandé d'administrer les quantités suivantes d'EPS :

- Chien : 2 mL pour 10 kg.
- Chat : 1 mL par jour.

Administrée en grande quantité ; la glycérine peut provoquer de la diarrhée. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 5 mL pour un chien de 30 kg et 8 mL pour un chien de gros gabarit.

Par voie locale, les EPS peuvent être utilisés directement sur la peau ou sur les plaies, maintenus par des compresses.

❖ Les poudres

Les poudres sont obtenues par broyage de plantes séchées. Elles peuvent ensuite être utilisées par voie orale lorsqu'elles sont contenues dans une gélule, ou par voie locale par exemple sur les plaies.

❖ Les nébulisats en gélule

Il s'agit de gélules contenant un extrait sec, obtenu par projection d'un liquide (eau ou alcool) sur la plante séchée à l'aide d'un atomiseur. Une vapeur se forme alors, constituée de gouttelettes chargées en principes actifs. Le dessèchement de cette vapeur permet ensuite d'obtenir l'extrait sec. Au contact des sécrétions de l'estomac, l'extrait sec se réhydrate. Il est recommandé d'administrer une gélule pour 10 à 30 kg de poids.

❖ Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont définies par la Pharmacopée européenne comme : « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage ».

Selon l'huile essentielle et l'espèce considérée, les voies d'utilisation possibles chez les animaux sont la voie orale, la voie cutanée et la voie respiratoire.

b) Particularités de l'aromathérapie chez les carnivores domestiques

Par rapport à la plante fraîche dont elle est issue, une huile essentielle contient une concentration très élevée en principes actifs. Utilisée de façon inadéquate, elle peut donc se révéler nocive. Les principales précautions d'emploi et contre-indications des huiles essentielles chez les carnivores domestiques sont les suivantes (Baudoux et Debauche, 2012) :

- Ne pas administrer d'huile essentielle par voie injectable
- Ne pas appliquer d'huile essentielle pure ou diluée dans les narines ou les yeux
- Ne pas appliquer d'huile essentielle pure dans les oreilles ou sur les muqueuses anogénitales
- Ne pas utiliser d'huile essentielle cétonique, à effet oestrogénique ou à action ocytocique chez la femelle gestante
- Ne pas utiliser d'huile essentielle à effet anti-laiteux chez la femelle allaitante
- Chez le chat, éviter la voie orale même avec une huile essentielle diluée.
- Chez le chien, diluer l'huile essentielle dans une huile végétale (dilution de 5 à 20 % préconisée) ou dans de la nourriture (1 à 3 gouttes par gamelle d'aliment humide) pour l'administration par voie orale.
- Diluer les huiles essentielles riches en phénols ou en aldéhydes aromatiques dans une huile végétale avant de les appliquer par voie cutanée, en raison de leur dermocausticité (dilution de 2 à 5 % préconisée)
- Par voie cutanée, préférer lorsque c'est possible l'application de l'huile essentielle sur une zone que l'animal ne peut pas atteindre par léchage
- Par voie cutanée, appliquer l'huile essentielle sur une petite zone et attendre 48 heures afin de s'assurer de l'absence de réaction d'irritation

Chez le chat, l'utilisation des huiles essentielles doit se faire avec une grande précaution.

D'une part, la métabolisation des huiles essentielles peut impliquer une étape de glucuronoconjugaison hépatique. Cette réaction de biotransformation est catalysée par des glucuronyl-transférases qui favorisent la fixation d'acide glucuronique sur certains dérivés aromatiques, dont les phénols et les cétones. Au contraire du chien et l'Homme, ces enzymes sont absentes chez le chat. En conséquence, le temps d'excrétion des molécules aromatiques chez cette espèce est plus long. Le risque est donc leur accumulation dans l'organisme, ce qui

peut entraîner une toxicité le plus souvent hépatique ou nerveuse. L'administration d'huiles essentielles par voie orale est donc fortement déconseillée chez le chat.

D'autre part, le chat présente une forte sensibilité aux odeurs, qui lui sont indispensables pour se repérer dans son environnement immédiat. L'administration d'huiles essentielles très odorantes peut donc perturber l'animal en masquant d'autres odeurs et être à l'origine de troubles comportementaux (prostration, fuite). En outre, les molécules aromatiques des huiles essentielles ont une structure proche de celles des phéromones reconnues au niveau de l'organe voméro-nasal, ce qui peut également perturber un chat qui n'y est pas habitué.

Il est recommandé de privilégier l'aromathérapie chez les chats qui ont été habitués aux huiles essentielles dès leur plus jeune âge, par diffusion dans l'habitat par exemple. Dans tous les cas, la voie orale est déconseillée chez cette espèce, et la durée de traitement doit être courte pour éviter les effets toxiques liés à une accumulation de molécules aromatiques dans l'organisme.

Chez le chien, l'administration par voie orale est possible mais l'huile essentielle ne doit en aucun cas être utilisée pure au risque de provoquer des lésions des muqueuses buccales et gastriques.

E. Réglementation en France

a) Définitions

L'article L5111-1 du Code de la santé publique définit le médicament à usage vétérinaire comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.* ». Les plantes sont donc considérées comme des médicaments dès lors qu'elles sont employées pour soigner ou prévenir une maladie.

L'article L5121-1 définit le médicament à base de plantes comme « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ».

b) Catégories de médicaments à base de plante(s)

Il existe trois catégories de médicaments à base de plante(s) : les spécialités pharmaceutiques, les préparations magistrales et officinales, et les drogues végétales.

- La spécialité pharmaceutique est définie par l'article L5111-2 du code de la Santé Publique comme « *tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale* ».

Une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) est une spécialité pharmaceutique dont la substance active est d'origine végétale, généralement concentrée sous la forme d'extrait.

- La préparation magistrale est définie par l'article L5141-2 comme « *toute préparation extemporanée réalisée [...] conformément à une ordonnance vétérinaire, pour un animal déterminé ou un petit groupe d'animaux [...]* ». Elle est obligatoirement réalisée par le vétérinaire lui-même.

La préparation officinale vétérinaire est définie par ce même article comme « *toute préparation réalisée en pharmacie conformément aux instructions d'une pharmacopée et destinée à être délivrée directement à l'utilisateur final* ». Elle est plus rarement utilisée que la préparation magistrale. Les formules présentes dans le Formulaire National, document de standardisation des préparations officinales, sont en effet essentiellement destinées à l'Homme et ne couvrent pas les besoins en santé animale.

- Les drogues végétales sont des plantes en vrac ou des huiles essentielles, qui possèdent des propriétés médicamenteuses et sont utilisées dans un but thérapeutique. Elles sont utilisées entières ou en partie, fraîches ou séchées.

c) Compléments alimentaires

De nombreux produits à base de plante(s) sont des compléments alimentaires. Ces compléments n'ont pas le statut de médicament et ne peuvent donc pas revendiquer d'allégation thérapeutique. Une allégation thérapeutique attribuée à un produit des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie. Les compléments alimentaires peuvent en revanche revendiquer une allégation de santé, définie par la DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes) comme « *tout message qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé* ». Par exemple, le complément alimentaire Uripac à base de canneberge commercialisé par le laboratoire TVM® vise à « *préserver la santé des voies urinaires chez les chiens et les chats* ». : il s'agit d'une allégation de santé.

d) Limites de la législation

Pour être autorisée à la vente sur le marché du médicament, une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) doit disposer d'une AMM (autorisation de mise sur le marché). Le dossier d'AMM est cependant peu adapté aux médicaments phytothérapeutiques. Le décret n° 2013-752 du 16 août 2013 portant diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires a donc introduit la possibilité de fournir un dossier allégé pour les médicaments vétérinaires à base de plante(s). Dans le cadre de cet allègement, le demandeur démontre grâce à une documentation bibliographique appropriée

que la ou les substances actives présentent une efficacité reconnue (sur la base de l'usage, démontré depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne) ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Malgré cette mesure, il existe à l'heure actuelle en France moins de dix spécialités pharmaceutiques vétérinaires à base de plante(s) disposant d'une AMM. En pratique, le praticien qui souhaite prescrire un traitement de phytothérapie réalise donc souvent une préparation magistrale. Rappelons qu'en application du principe de la cascade, un vétérinaire peut avoir recours à une préparation magistrale s'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM. Ce principe n'est donc pas, dans les faits, respecté dans le cas de la phytothérapie car il existe la plupart du temps un médicament classique disposant d'une AMM. Dans le contexte de lutte contre l'antibiorésistance et afin de limiter l'usage des antibiotiques, le recours à la phytothérapie en tant qu'alternative est toutefois toléré.

e) Règles de prescription et de préparation

Les spécialités pharmaceutiques à base de plante(s) tout comme les préparations magistrales à base de plante(s) sont soumises à prescription. Une ordonnance doit donc obligatoirement être rédigée par le vétérinaire.

Les Bonnes Pratiques de Préparation extemporanée des médicaments vétérinaires sont définies par l'article R. 5146-50-1 du code de la Santé Publique. Dans le cas des animaux de compagnie, l'étiquette doit mentionner le nom et l'adresse de la personne habilitée qui a réalisé la préparation, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la posologie et le mode d'emploi, la date limite d'utilisation ainsi que la mention « à usage vétérinaire » et les mentions relatives à la réglementation des substances vénéneuses le cas échéant. Si nécessaire, elle doit aussi indiquer toute précaution particulière d'utilisation et de conservation de la préparation.

La qualité des MPUP utilisées pour la réalisation des préparations magistrales est essentielle. La composition qualitative et quantitative des plantes étant très variable selon leur origine, leur mode de préparation ou de conservation, il est préférable de s'approvisionner auprès de fournisseurs agréés qui garantissent leur qualité.

F. Raisonnement en phytothérapie clinique individualisée

(Boussarie et Faivre, 2021)

La phytothérapie est une médecine holistique, qui consiste en une approche globale de l'individu. Elle prend ainsi en compte des facteurs physiques, héréditaires, psycho-émotionnels et environnementaux (milieu de vie, alimentation, activité).

La démarche mise en œuvre lors d'une consultation de phytothérapie débute par le recueil des commémoratifs de l'animal et de l'anamnèse de la maladie. Le phytothérapeute

s'intéresse à la globalité des dysfonctionnements possibles du patient, anciens comme récents.

S'en suit la réalisation d'un examen clinique complet puis, si cela est jugé nécessaire et pertinent, la réalisation d'examens complémentaires.

Le praticien examine ensuite les possibilités thérapeutiques, et décide de prescrire un traitement de phytothérapie ou non. Pour cela, il s'interroge sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les symptômes présentés par le patient, et sur les cibles possibles.

L'étape suivante consiste à rechercher quelles plantes permettent d'obtenir l'effet souhaité sur l'organe mis en jeu. Notons qu'en phytothérapie, il n'existe pas de plante « contre ». Les plantes contiennent des principes actifs qui agissent sur des mécanismes physiopathologiques. Le tropisme d'organe ou de système est important et conditionne en partie la réussite du traitement. Généralement, le phytothérapeute choisit de prescrire trois à quatre plantes, qui par leur *totum* synergique pourront agir sur plusieurs mécanismes.

Enfin, il choisit une forme galénique et une posologie adaptée et réalise une ordonnance.

Notons que la phytothérapie peut aussi être utilisée en complément d'un traitement conventionnel, et donc s'intégrer dans un raisonnement clinique plus classique.

PARTIE II : PHYTOTHERAPIE ANTI-INFECTIEUSE

A. Intérêt de la phytothérapie dans la lutte contre les infections

1. Enjeux autour de l'antibiothérapie

a) *Découverte et développement des antibiotiques*

La première utilisation d'un antibiotique en milieu hospitalier date des années 1890. Rudolph Emmerich et Oscar Löw, deux médecins Allemands, avaient alors mis en évidence qu'un extrait de *Pseudomonas aeruginosa* avait une action bactéricide sur d'autres souches bactériennes. L'extrait appelé pyocyanase était employé pour traiter des patients atteints de diverses infections bactériennes comme le choléra et la fièvre typhoïde. En 1910, Paul Ehrlich développa le premier médicament anti-infectieux d'origine synthétique, connu sous le nom de salvarsan, afin de traiter la syphilis. Quelques années plus tard en 1928, la découverte de la pénicilline par Alexander Flemming engendra un intérêt croissant pour la recherche sur les antibiotiques.

Entre le début des années 1940 et la fin des années 1960, de nombreuses classes d'antibiotiques d'origine naturelle furent découvertes, ce qui valut à cette période le nom « d'Age d'Or des antibiotiques ». A partir des années 1970, la mise en évidence de nouvelles molécules diminua cependant progressivement. L'investissement des compagnies pharmaceutiques se tourna alors vers la recherche de nouveaux antibiotiques d'origine synthétique, sans découverte notable (Hutchings *et al*, 2019).

Depuis quelques années, de nouvelles techniques de culture en laboratoire ont permis d'axer la recherche sur des souches jusqu'ici non explorées. Enfin, des techniques d'exploration du génome sont également utilisées pour l'identification de nouvelles substances antibiotiques d'origine bactérienne (Wohlleben *et al*, 2016).

b) *Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques*

Selon les critères étudiés, il existe plusieurs définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

La définition microbiologique est basée sur des critères de résistance *in vitro* : « une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées »

La définition clinique, selon laquelle une souche est dite résistante lorsque l'antibiothérapie mise en place ne permet pas son éradication, est basée sur des critères de résistance *in vivo*. Ces critères dépendent de paramètres liés à l'agent pathogène (souche bactérienne, localisation), mais aussi à l'antibiotique (posologie, voie d'administration) et au patient (capacité immunitaire) (Muylaert et Mainil, 2012).

On distingue également la résistance naturelle de la résistance acquise.

La résistance naturelle (ou résistance intrinsèque) caractérise l'ensemble des souches appartenant à une espèce ou à un genre bactérien. Les bactéries présentent alors une caractéristique fonctionnelle ou structurelle qui les rend partiellement ou complètement insensibles à l'action d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotique. C'est le cas des bactéries Gram négatif, dont la membrane externe est imperméable aux glycopeptides.

La résistance acquise caractérise le fait que quelques souches d'une espèce peuvent, à la suite d'une modification de leur génome, acquérir une caractéristique les rendant partiellement ou complètement insensibles à l'action d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotique. A partir de ces souches, la résistance se diffuse ensuite à des bactéries initialement sensibles (Muylaert et Mainil, 2012).

c) Rappels sur les mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance naturelle et de résistance acquise sont les mêmes. On en compte quatre principaux (figure 1) :

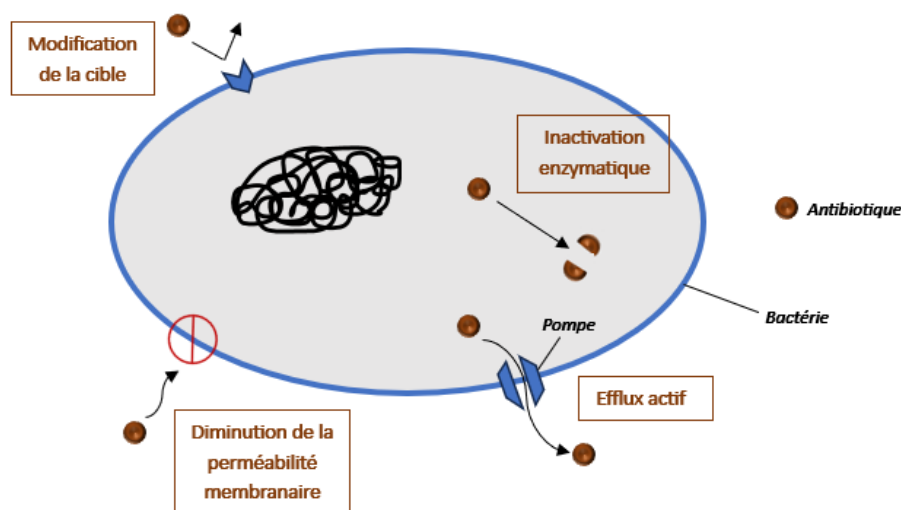


Figure 1 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques

Source : Pasquier Elodie

❖ L'inactivation enzymatique de l'antibiotique

Ce mécanisme est basé sur la capacité des bactéries à produire et à sécréter des enzymes capables de dégrader les antibiotiques. Ces enzymes catalysent des réactions biochimiques qui modifient la structure chimique de l'antibiotique, inhibant ainsi son activité antimicrobienne.

Plusieurs types de réactions biochimiques peuvent entraîner une inactivation de l'antibiotique, les deux principales étant l'hydrolyse et le transfert de groupement chimique (Wright, 2005).

La réaction d'hydrolyse catalysée par les β -lactamases est responsable de l'inactivation des pénicillines et des céphalosporines, via le clivage du noyau β -lactame. Cette réaction d'hydrolyse est également impliquée dans la résistance aux macrolides, via des estérases.

Le transfert de groupement chimique entraîne une modification de la structure chimique de l'antibiotique. En conséquence, celui-ci n'est plus capable de se fixer sur sa cible. Ce mécanisme est impliqué dans la résistance aux aminosides et au chloramphénicol notamment.

❖ La modification ou le remplacement de la cible de l'antibiotique

La modification ou le remplacement de la cible entraînent une difficulté ou une incapacité de l'antibiotique à s'y fixer, et donc à exercer son activité antibactérienne. La modification de la cible est un mécanisme de résistance décrit pour de nombreuses familles d'antibiotiques : les β -lactamines (pénicillines), les glycopeptides, les macrolides, les lincosamides, les streptogramines et les quinolones. Le remplacement de la cible est décrit pour les sulfamides et les β -lactamines (Muylaert et Mainil, 2012).

C'est le cas des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), qui synthétisent une nouvelle Protéine de Liaison aux Pénicillines (PLP) dont l'affinité pour les β -lactamines est moindre. Cette modification de la cible permet de maintenir l'assemblage de la paroi cellulaire car les PLP sont des enzymes nécessaires à la synthèse du peptidoglycane (Shalaby *et al*, 2020).

❖ Le refoulement de l'antibiotique par les pompes à efflux

Les pompes à efflux sont des protéines transmembranaires qui constituent des transporteurs actifs capables d'expulser dans le milieu extérieur des composés toxiques pour la bactérie, dont les antibiotiques (Boulant *et al*, 2020).

Selon différents critères comme la spécificité de substrats, la structure protéique ou la source d'énergie utilisée, ces pompes sont classées en plusieurs familles. Certaines pompes sont spécifiques d'une famille de molécules, mais la plupart ont une spécificité large qui contribue au phénomène de résistances multiples. La plupart des gènes codant ces transporteurs sont localisés sur le chromosome bactérien. Ils sont donc transmis à la descendance, et leur forte conservation dans l'évolution fait qu'ils sont présents chez presque toutes les bactéries.

❖ La diminution de la perméabilité membranaire

Les bactéries Gram négatif, au contraire des bactéries Gram positif, possèdent une membrane externe. Il s'agit d'une bicouche faite de phospholipides et de lipopolysaccharides (LPS). Au

sein de cette membrane s'insèrent les porines, des protéines formant des pores qui permettent l'entrée des antibiotiques hydrophiles. A la suite de mutations des gènes codant ces porines, leur nombre ou leur taille peuvent être diminués. Dans certains cas, la mutation engendre la disparition des porines. En conséquence, l'entrée de l'antibiotique dans la bactérie est diminuée ou inhibée. C'est le cas de souches d'*Escherichia coli* dont la sensibilité à plusieurs familles d'antibiotiques est réduite suite à la diminution de l'expression de la porine OmpF. (Muylaert et Mainil, 2012).

d) *L'acquisition de résistances*

Les résistances acquises résultent de deux principaux phénomènes qui entraînent une modification du génome bactérien : les mutations de gènes portés par le chromosome bactérien et l'acquisition de matériel génétique provenant d'autres bactéries.

Dans le premier cas de figure, une mutation du gène qui code la cible de l'antibiotique est responsable de l'acquisition de la résistance. Le caractère résistant est ensuite transmis à la descendance (transmission verticale). Ce mode d'acquisition de résistance est le moins fréquent, car les mutations sont rares.

Dans le deuxième cas de figure, l'apparition du caractère résistant est liée à l'acquisition d'information génétique provenant d'une autre bactérie. On parle de transmission horizontale. L'acquisition d'éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons) vecteurs de gènes de résistance peut alors se faire selon trois modalités (figure 2) :

- la transformation : intégration dans le chromosome bactérien d'un fragment d'ADN libre provenant d'une bactérie donatrice génétiquement proche
- la conjugaison : transfert d'ADN plasmidique provenant d'une bactérie génétiquement proche ou non, nécessitant un contact physique direct entre les cellules
- la transduction : transfert d'ADN provenant d'une bactérie donatrice génétiquement proche lors d'une infection par un bactériophage

Les résistances acquises par mutation ou transformation sont transmises de façon verticale uniquement. À contrario, les résistances acquises par conjugaison ou transduction sont transmises de façon verticale et horizontale. En conséquence, leur diffusion est plus importante. La conjugaison peut avoir lieu même si les bactéries ne sont pas de la même espèce, il s'agit donc d'un phénomène majeur dans la transmission des gènes de résistance entre espèces bactériennes.

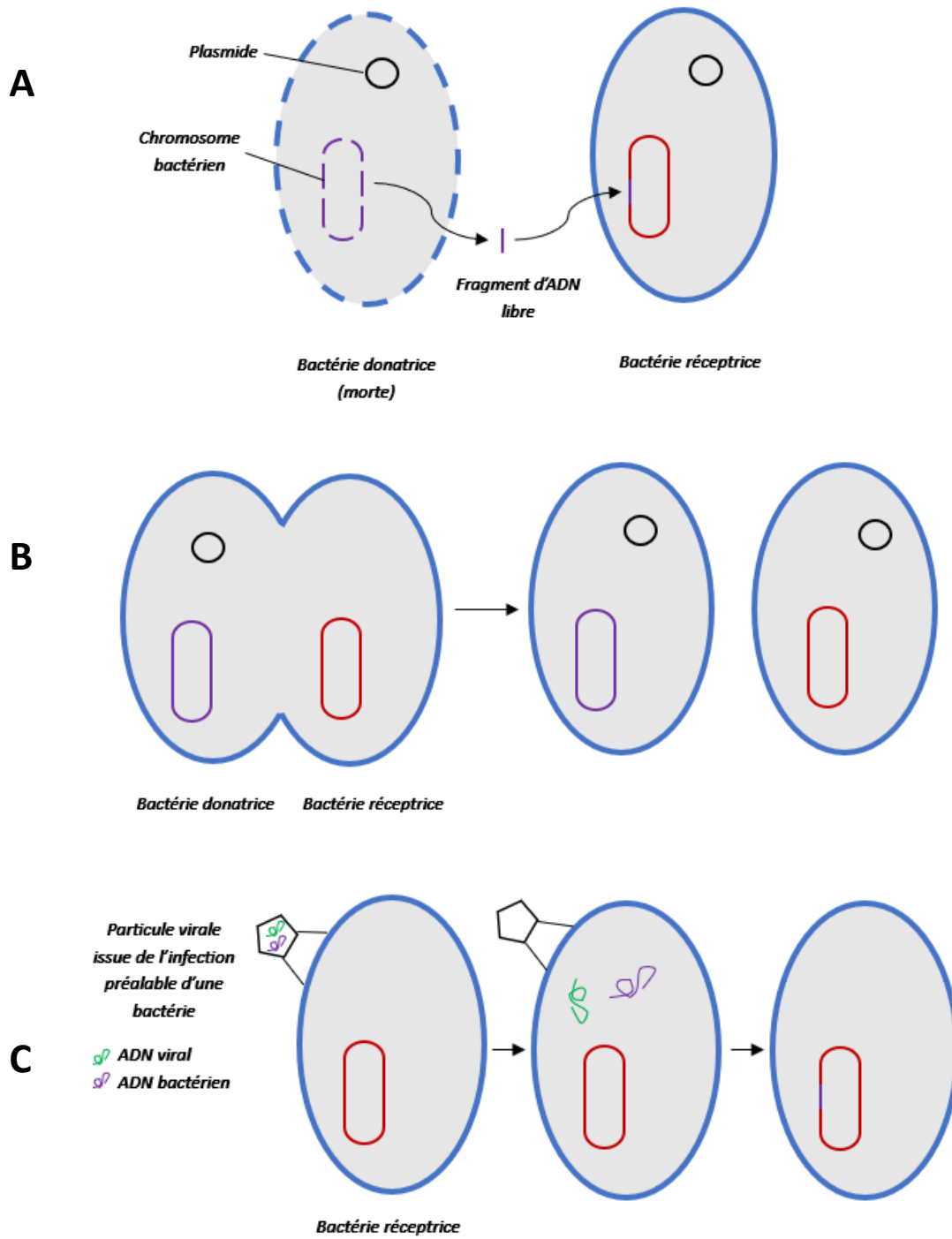


Figure 2 : Mécanismes de transfert horizontal de matériel génétique

Source : Pasquier Elodie

A : Transformation ; B = Conjugaison ; C = Transduction

e) *Facteurs favorisant l'émergence des résistances bactériennes*

Lorsqu'une population de bactéries de grande taille est soumise à l'action d'un antimicrobien, certains germes possédant un caractère de résistance peuvent survivre. A l'inverse, les germes ne possédant pas ce caractère sont éliminés. La population résiduelle est alors constituée uniquement de germes résistants capables de transmettre verticalement et horizontalement le ou les gènes de résistance impliqués. L'exposition des bactéries aux antibiotiques de façon massive et répétée crée ainsi une pression de sélection qui favorise l'acquisition de résistances.

Outre la surutilisation des antibiotiques en santé humaine, animale et environnementale, les conditions d'utilisation inappropriées sont également des facteurs favorisant l'émergence des résistances bactériennes (McEwen et Collignon, 2018). Ces conditions inappropriées concernent notamment les posologies inadaptées : durées de traitement trop courtes ou dose insuffisante.

D'autres facteurs sont impliqués dans la diffusion des résistances bactériennes, comme la contamination des écosystèmes, le mauvais contrôle des infections ou encore le déplacement physique d'individus infectés.

f) *Un enjeu global*

Les bactéries et leurs gènes de résistance sont présents chez l'Homme, chez l'Animal ainsi que dans l'environnement. Le sol, qui contient la majorité de la biomasse bactérienne, est également un important réservoir de résistance. Selon un rapport de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) sur l'antibiorésistance environnementale datant du 17 novembre 2020, les éléments génétiques mobiles supports des gènes de résistance représentent un risque s'ils sont présents en quantité importante dans les milieux, car ils peuvent persister plus longtemps que les bactéries. Leur intégration par des bactéries sensibles favorise alors la diffusion des résistances.

L'Homme, l'Animal et l'environnement sont en lien permanent, et les mouvements des bactéries et de leurs gènes permettent la diffusion des résistances d'un compartiment à un autre.

De plus, la plupart des bactéries pathogènes pour l'Homme sont retrouvées chez l'Animal ou dans l'environnement. En effet, à ce jour seulement une vingtaine d'espèces bactériennes sont connues pour être pathogènes de l'Homme uniquement (Woolhouse *et al*, 2015).

Enfin, la majorité des antibiotiques utilisés en santé humaine et animale sont communs. L'émergence de résistances dans un des secteurs a donc un impact sur l'autre.

L'antibiorésistance est donc un problème de santé globale qui concerne de nombreux écosystèmes. Elle constitue un des grands enjeux du concept One Health, défini par l'OMS

(Organisation Mondiale de la Santé) comme « *une approche intégrée et fédératrice qui vise à équilibrer et optimiser durablement la santé des hommes, des animaux et des écosystèmes.* »

g) Impact en santé humaine

En France, l'antibiorésistance est responsable de plus de 5500 décès chaque année chez l'Homme. A l'échelle mondiale, une étude a estimé qu'en 2019, 1,27 millions de décès étaient attribuables à des infections à bactéries résistantes (Murray *et al*, 2022). L'Afrique subsaharienne est la région du monde la plus touchée. Les infections des voies respiratoires basses constituent l'atteinte la plus fréquemment impliquée dans ces décès.

h) Plans de réduction des risques d'antibiorésistance

Le plan Ecoantibio est une initiative mise en place par le ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt afin de promouvoir des mesures visant à réduire les risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, toutes filières animales comprises.

Le premier plan, mené entre 2012 et 2016, était construit autour de 40 mesures regroupées en cinq axes :

- Axe 1 : promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs aux risques liés à l'antibiorésistance et à la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques
- Axe 2 : développer les alternatives permettant d'éviter le recours aux antibiotiques
- Axe 3 : renforcer l'encadrement et réduire les pratiques à risque
- Axe 4 : conforter le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance
- Axe 5 : promouvoir les approches européennes et les initiatives internationales

Le deuxième axe portant sur les alternatives comportait différentes mesures comme celles encourageant le développement des outils de prophylaxie sanitaire et des tests de diagnostic rapides, ou encore la recherche sur l'immunité pour valoriser l'utilisation des vaccins et auto-vaccins. Les traitements alternatifs étaient aussi évoqués dans la mesure n°19 consistant à « évaluer le bénéfice de traitements alternatifs permettant de limiter le recours aux antibiotiques ». La phytothérapie n'était cependant pas mentionnée, les types de traitements alternatifs n'étant pas détaillés.

Ce premier plan a permis une réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 37 %, dépassant l'objectif initial d'une réduction de 25 %. Ce résultat est basé sur l'indicateur de l'exposition des animaux aux antibiotiques (ALEA).

Notons que la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014) avait ajouté un objectif supplémentaire visant une réduction de 25 % en trois ans du recours aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième et quatrième générations, classés d'important critique en santé humaine. Cet objectif a été atteint avec en

2020 une réduction de l'exposition de 87,3 % pour les fluoroquinolones et de 94,3 % pour les céphalosporines, toutes espèces animales confondues.

Après le succès du plan Ecoantibio 1, un second plan a été reconduit pour une période de 5 ans (2017-2021). Il s'articulait en 20 actions réunies en quatre axes davantage orientés vers des mesures incitatives que le précédent plan. Parmi elles la communication, la formation et la prévention autour de l'antibiorésistance étaient mises en avant. Concernant les traitements alternatifs, les objectifs affichés étaient plus détaillés que dans le premier plan. Il s'agissait « *d'acquérir des références sur les traitements alternatifs permettant de limiter la prescription d'antibiotiques* ». Parmi ces traitements alternatifs étaient citées la phytothérapie et l'aromathérapie. Le but était de promouvoir la recherche dans ces domaines afin d'élaborer des données de référence sur le recours à ces traitements, sur des aspects à la fois techniques et réglementaires.

En termes d'exposition aux antibiotiques, ce plan visait une réduction de 50 % de l'exposition à la colistine en filières bovine, porcine et aviaire. En 2020, l'objectif a été atteint avec une réduction ayant atteint 66 %.

Un troisième plan Ecoantibio est en cours d'élaboration.

2. Enjeux autour de la thérapie antivirale

a) Développement des antiviraux

Le premier médicament reconnu comme hautement efficace en tant qu'antiviral est l'aciclovir. Il a été développé à la fin des années 1970 pour lutter contre les virus *Herpes simplex* (HSV) et les virus varicelle-zona 1 et 2 (VZV). A la fin des années 1980, le développement des antiviraux s'est accéléré dans le contexte d'épidémie de Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) provoqué par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En 1985, l'azidothymidine est le premier médicament antirétroviral dont l'efficacité contre le VIH est reconnue (Coen et Richman, 2007).

b) Mécanismes d'action

i. Les antiviraux d'action directe

Ils sont pour la très grande majorité virostatiques : ils ont pour but d'empêcher la multiplication virale en bloquant une ou plusieurs étapes du cycle. Ils n'ont donc pas d'effet sur les virus en position extracellulaire. Les étapes de la multiplication virale sont présentées dans la figure 3.

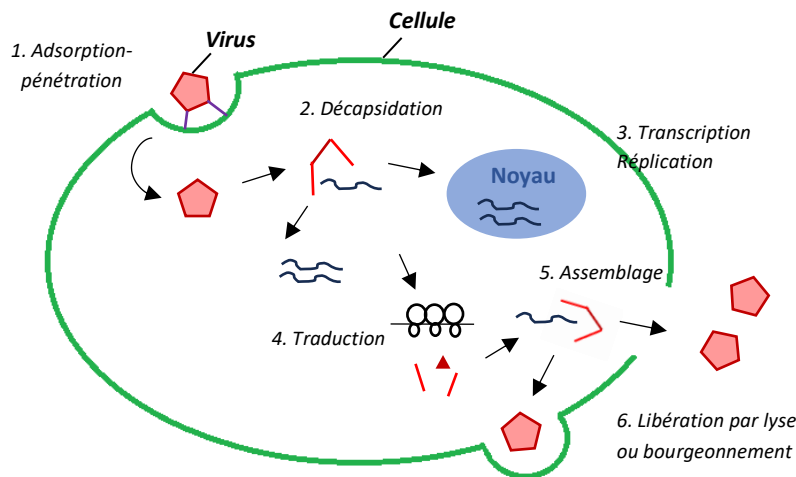


Figure 3 : Etapes de la multiplication virale

Source : Pasquier Elodie

1. Les antigènes viraux sont reconnus par des récepteurs cellulaires, ce qui permet la fixation du virus sur la cellule. La pénétration se fait par endocytose (dans le cas des virus nus) ou par fusion membranaire (dans le cas des virus enveloppés)
2. Les enzymes de la cellule assurent la décapsidation et la libération de l'acide nucléique viral dans le cytoplasme
3. Les étapes de transcription et réplication ont lieu, généralement dans le cytoplasme pour les virus à ARN et dans le noyau pour les virus à ADN
4. Les protéines virales sont synthétisées
5. L'assemblage des constituants permet la formation de nouvelles particules virales
6. Les nouveaux virions sont libérés par bourgeonnement, ou lyse cellulaire en cas de surcharge en particules virales

Les antiviraux d'action directe peuvent donc agir sur les différentes étapes du cycle de multiplication virale (SFORL, 2021) :

- ❖ Inhibition de l'entrée dans la cellule

Le maraviroc est un antagoniste compétitif des récepteurs aux chimiokines humains CCR5. En se liant de façon sélective à ces récepteurs, il empêche l'entrée du VIH de type 1 dans les cellules.

- ❖ Inhibition de la décapsidation

L'amantadine et la rimantadine sont deux molécules capables d'inhiber la décapsidation et donc la libération de l'ADN viral des virus responsables de la grippe A. Cet effet repose sur

l'inhibition de la protéine virale M2, une pompe à protons nécessaire à l'acidification permettant la dissociation des ARN viraux de la matrice.

❖ Inhibition de la réplication du génome viral

Une grande partie des antiviraux agit en inhibant des enzymes d'origine virale nécessaires à la réplication, les ADN et ARN polymérases. On retrouve dans cette catégorie d'antiviraux les analogues nucléosidiques comme l'aciclovir et les analogues nucléotidiques comme le cidofovir.

❖ Inhibition de l'assemblage et de la libération des virions

On retrouve dans cette catégorie les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs de la neuraminidase. La protéase du VIH permet le clivage des polyprotéines Gag-Pol, étape nécessaire à la maturation des particules virales produites à la suite de l'infection de la cellule. L'inhibition de cette enzyme par des antiviraux comme l'atazanavir empêche donc les nouvelles particules de devenir infectieuses. La neuraminidase est une glycoprotéine de surface du virus de la grippe impliquée dans la libération des nouveaux virions.

ii. Les interférons

La thérapie antivirale comprend aussi le recours à des molécules immunomodulatrices comme les interférons. Il s'agit de protéines de faible poids moléculaire sécrétées par certaines cellules lors d'infection virale. Leur mécanisme d'action n'est pas entièrement connu, mais il semble qu'après fixation à des récepteurs membranaires spécifiques, les interférons induisent la production d'enzymes. Celles-ci seraient impliquées dans l'inhibition de la réplication virale mais surtout dans des activités immunomodulatrices comme la stimulation de la phagocytose ou l'augmentation de la cytotoxicité des lymphocytes. En médecine humaine, les interférons $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$ sont utilisés dans la prise en charge des hépatites virales chroniques.

c) *Problématiques liées aux antiviraux*

i. Nombre de molécules

Il existe un nombre limité de maladies virales pour lesquelles un traitement efficace a été développé. En 2010, environ 50 molécules antivirales disposaient d'une autorisation d'utilisation en médecine humaine, dont la moitié ciblaient le VIH (De Clercq, 2010).

Une des raisons pouvant l'expliquer est la spécificité des traitements antiviraux. En effet, les cibles des molécules antivirales sont spécifiques de virus. En conséquence, peu d'antiviraux développés contre un virus peuvent avoir un effet thérapeutique sur des infections provoquées par d'autres virus (Coen et Richman, 2007). La grande diversité au sein des virus

concernant le type d'acide nucléique (ADN ou ARN), la structure du génome (simple ou double brin) ou encore le cycle de réplication (cytoplasmique ou nucléaire) complexifient également la mise au point d'antiviraux à large spectre.

En médecine vétérinaire, aucun antiviral direct ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché à l'heure actuelle. L'utilisation des antiviraux est donc basée sur le principe de la cascade. C'est par exemple le cas avec les traitements ophtalmiques antiviraux utilisés dans la prise en charge des kératites herpétiques chez le chat.

Le seul médicament disposant d'une AMM chez les carnivores domestiques est l'interféron oméga félin (Virbagen® Omega ND). Il est indiqué chez le chien pour réduire la mortalité et les signes cliniques de la forme entérique de la parvovirose chez les animaux de plus de 1 mois. Chez le chat, l'interféron oméga est indiqué dans le traitement des animaux infectés par le FeLV et/ou le FIV, à un stade clinique non terminal, à partir de l'âge de 9 semaines. (ANSES, 2001)

ii. Variants résistants

Un autre enjeu est l'apparition de variants résistants aux antiviraux à la suite de mutation. En effet, lors de la réplication virale des erreurs de recopie de l'information génétique par les polymérases peuvent survenir. La réplication engendre donc une variabilité génétique responsable de la coexistence de plusieurs variants viraux sein d'une population. Parmi ces variants, certains peuvent présenter une diminution de la sensibilité aux antiviraux. La pression de sélection exercée sur la population virale lors de l'utilisation d'antiviraux favorise alors la prolifération de ces variants, qui deviennent majoritaires et sont responsables de la résistance au traitement (SFORL, 2021).

La fréquence de ces erreurs et la rapidité d'apparition des variants résistants dépendent notamment du taux de mutation du virus. Les virus à ARN ont un taux de mutation plus élevé que les virus à ADN car les ARN polymérases génèrent plus d'erreurs que les ADN polymérases. En conséquence, les résistances ont tendance à émerger plus vite dans le cas des virus à ARN (Coen et Richman, 2007).

Chez l'Homme, des phénomènes de résistance aux antiviraux ont été décrits pour plusieurs virus majeurs, posant problème en particulier chez les individus immunodéprimés. Par substitution d'un acide nucléique dans la séquence de la protéine M2, toutes les souches circulantes de virus influenza A ont ainsi acquis une résistance aux inhibiteurs de cette protéine (Ison, 2017). Dans le cas du VIH, l'apparition de résistances a conduit à la nécessité de combiner plusieurs antirétroviraux au sein des protocoles de traitement.

En médecine vétérinaire, les résistances aux antiviraux ne semblent pas décrites, probablement car le recours aux antiviraux reste rare et le phénomène de résistance peu étudié.

d) *Enjeux autour de la vaccination*

La prévention occupe une place importante dans la lutte contre les viroses. La vaccination est considérée comme le moyen le plus efficace de contrôler certaines maladies virales. Cependant, les mutations des virus engendrent là aussi une problématique majeure. Les virus ayant un taux de mutation élevé possèdent une capacité d'échappement au système immunitaire plus importante (Sanjuan et Domingo-Calap, 2016). Par conséquent, certains virus peuvent réinfecter des individus qui avaient au préalable développé une immunité protectrice grâce à la vaccination. C'est le cas du virus de la grippe, pour lequel les changements antigéniques très fréquents nécessitent la mise au point régulière de nouveaux vaccins.

3. Intérêt des plantes comme anti-infectieux

a) *Métabolites secondaires*

L'émergence des résistances aux antibiotiques et aux antiviraux est un enjeu de santé globale menant à la nécessité de mettre en place de nouvelles stratégies pour lutter contre les infections. Dans ce contexte, la recherche scientifique sur les propriétés anti-infectieuses des plantes et de leurs principes actifs a connu un regain d'intérêt récent.

Il est connu que les plantes synthétisent des métabolites secondaires en adaptation à leur environnement. Certains de ces métabolites jouent un rôle de défense de la plante face aux agressions venant du milieu extérieur, en particulier par des microorganismes, des parasites et des insectes prédateurs. Il semble donc pertinent de chercher à les employer pour traiter les infections. Ces métabolites secondaires sont nombreux et présentent des structures chimiques diversifiées. Ils constituent une véritable « bibliothèque chimique », vers laquelle s'oriente la recherche (Salam et Quave, 2018).

b) *Action antibactérienne directe*

Certaines plantes et métabolites secondaires issus de plantes ont une action directe sur les bactéries et leur survie, exerçant une activité bactériostatique voire bactéricide. C'est par exemple le cas de certains flavonoïdes, dont l'effet bactéricide *in vitro* a été rapporté dans la littérature (Cushnie et Lamb, 2011). Selon le type de flavonoïde, cet effet peut être dû à quatre mécanismes principaux : l'altération structurale des membranes et des parois bactériennes, l'inhibition de la synthèse d'acide nucléique, la perturbation du métabolisme énergétique par diminution de la production d'ATP et la perturbation de la synthèse des membranes et des parois bactériennes.

De manière générale, la membrane cytoplasmique est la principale cible de l'action des plantes. C'est le cas des huiles essentielles, qui sont nombreuses à posséder des propriétés antibactériennes. Le caractère hydrophobe des molécules qui les composent permet leur

pénétration dans la bicouche de phospholipides et la désorganisation la membrane cellulaire. Cette altération structurale entraîne *in fine* une modification de la morphologie de la bactérie et une augmentation de la perméabilité cellulaire.

Une étude *in vitro* a évalué la perméabilité cellulaire de différentes bactéries Gram positif et négatif incubées en présence d'huile essentielle de *Melaleuca leucadendra* (Bautista-Silva *et al*, 2020). La mesure de l'intégration d'un fluorochrome capable de pénétrer dans les cellules dont la membrane est altérée a mis en évidence une augmentation de la perméabilité cellulaire chez les deux classes de bactéries. L'analyse morphologique des bactéries traitées par microscopie électronique a également montré une déformation et une perforation des membranes entraînant une fuite visible de contenu cytoplasmique.

À la suite de l'augmentation de la perméabilité, outre la fuite d'éléments nécessaires à la survie, certaines activités comme la production d'énergie et le transport membranaire sont perturbées. Ces perturbations entraînent des conséquences délétères sur la viabilité des bactéries.

c) Action sur les facteurs de virulence bactériens

Certaines plantes sont riches en métabolites secondaires capables d'inhiber les facteurs de virulence des bactéries.

Un facteur de virulence est une molécule ou une substance qui contribue au pouvoir pathogène de l'agent infectieux en l'aidant à coloniser l'hôte à l'échelle cellulaire. (Sharma *et al*, 2017). Les facteurs de virulence bactériens sont nombreux et classés selon leur mécanisme d'action. Les sept principaux sont les toxines, les pigments, les enzymes, les surfactants ainsi que les facteurs impliqués dans le quorum sensing, dans la formation des biofilms et dans la mobilité bactérienne.

Cibler les facteurs de virulence des bactéries a pour effet d'atténuer leur pouvoir pathogène. Les infections engendrées sont donc moins sévères et l'action du système immunitaire peut alors suffire à les éradiquer. Il s'agit d'une approche alternative pour lutter contre les infections bactériennes, la plupart des antibiotiques classiques ayant un effet direct sur les bactéries, par interruption de la croissance ou par lyse.

De nombreux métabolites secondaires appartenant à différentes familles chimiques ont montré *in vitro* des capacités d'inhibition de facteurs de virulence bactériens (Silva *et al*, 2016). Parmi eux, les flavonoïdes en particulier comprennent un grand nombre de composés capables d'interférer avec divers facteurs.

Ainsi, il a été mis en évidence que deux flavonoïdes, la baicaléine et la catéchine, étaient capables d'inhiber *in vitro* des récepteurs impliqués dans le quorum sensing chez *Pseudomonas aeruginosa*. Cela a eu pour effet de réduire l'adhésion et la formation du biofilm (Cushnie et Lamb, 2011). Le quorum sensing est un mécanisme de régulation de l'expression des gènes mis en œuvre par les bactéries pour moduler certaines de leurs activités comme la production d'antibiotiques, la mobilité ou encore la formation du biofilm. Cette régulation se

fait selon la densité de population bactérienne et implique la production et la réception de divers signaux moléculaires au travers desquels les bactéries communiquent.

Des flavonoïdes ont montré des capacités d'interférence avec d'autres facteurs de virulence, comme les toxines et les enzymes bactériennes. Dans le cas de *Clostridium difficile*, la phlorétine a ainsi agi comme un inhibiteur direct de la toxine B (Tam *et al*, 2015).

d) Synergie avec les antibiotiques classiques

Il a été mis en évidence qu'il existe des synergies entre les antibiotiques et les extraits de plantes. Leur utilisation combinée peut permettre de reverser des résistances pour restaurer la sensibilité à certains antibiotiques mais aussi de réduire les doses et les effets secondaires des antibiotiques. Ces effets ont pu être observés *in vitro* pour plusieurs mécanismes de résistance (Hemaiswarya *et al* 2008) :

❖ Synergie dans le cas d'une résistance par modification de la cible

Les SARM sont des germes résistants à de nombreuses bêta-lactamines par modification de la cible (production d'une PLP2a ayant une faible affinité pour les bêta lactamines). Les bêta-lactamines agissent en bloquant la synthèse de la paroi de peptidoglycane par inhibition du site actif de la PLP. Il a été montré que la combinaison d'oxacilline et de corilagine, un polyphénol issu de la Busserole, permettait de restaurer la sensibilité des SARM à l'antibiotique. La corilagine est en effet capable d'inhiber l'activité de la cible modifiée la PLP2a (Bao *et al*, 2020).

❖ Synergie dans le cas d'une résistance par dégradation enzymatique

Un exemple de résistance par dégradation enzymatique est la production de bêta-lactamases par certaines souches bactériennes. Une des stratégies employées consiste alors à combiner l'utilisation d'une bêta-lactamine et d'un inhibiteur de bêta-lactamase, comme l'acide clavulanique. Cependant, cette association peut se révéler insuffisante pour contourner la résistance. Il a été montré que l'épigallicatéchine gallate issu du thé vert possède une activité inhibitrice de pénicillinase. Son utilisation en combinaison d'un mélange ampicilline-acide clavulanique a permis de réduire significativement la concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique.

❖ Synergie dans le cas d'une résistance par pompe à efflux

Certains métabolites secondaires issus de plantes ont la capacité d'inhiber des pompes à efflux. L'antibiotique ne peut plus être rejeté hors de la bactérie et peut donc atteindre une concentration intracellulaire compatible avec une activité antibactérienne. C'est le cas de l'épigallicatéchine gallate mentionné auparavant. En inhibant les pompes à efflux Tet (K) et

Tet (B) responsables de la résistance de *S. aureus* aux tétracyclines, ce composé permet l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule.

Un autre exemple concerne les terpènes issus du Lycopodium d'Europe, capable de diminuer les résistances de *S. aureus* aux tétracyclines et à l'érythromycine en inhibant les pompes Tet (K) et Msr (A).

e) *Activité antivirale directe*

Des effets virucides et virostatiques induits *in vitro* par des extraits de plantes ont été décrits pour de nombreux virus appartenant à différentes familles : herpesvirus, coronavirus, rotavirus, enterovirus, VIH, virus responsables des hépatites B et C, virus influenza, virus de la dengue, virus respiratoire syncytial et morbillivirus (Ali *et al*, 2021).

Dans le cas des herpes virus simplex affectant l'Homme, ces effets sont les suivants :

i. Effet virucide

Une activité virucide *in vitro* sur le virus HSV-1 a été mise en évidence pour différents extraits de plantes, dont des huiles essentielles de Laminacées (*Hyptis mutabilis*, *Lepechinia vulcanolica* et *Lepechinia salvifolia*), un extrait éthanolique de feuilles de gommier rouge (*Eucalyptus camaldulensis*) et un extrait éthanolique de mûres.

ii. Effet virostatique

Certains composés issus de plante possèdent des capacités d'inhibition de la fixation et de l'entrée du virus dans les cellules cibles. C'est le cas d'un polysaccharide extrait de la Brunelle commune (*Prunella vulgaris*), qui a entraîné une inhibition de la fixation et de l'entrée d'une souche d'HSV-1 dans des cellules de Vero en culture. Le mécanisme mis en jeu n'a pas été identifié à ce jour. L'effet antiviral de ce polysaccharide a été confirmé *in vivo* sur des cochons d'Inde infectés expérimentalement par le virus, chez lesquels un traitement topique à base de Brunelle a permis une réduction significative des lésions cutanées (Zhang *et al*, 2007).

D'autres métabolites sont capables d'agir après l'entrée du virus dans la cellule, en inhibant la réplication à différentes étapes.

Le resveratrol est un polyphénol retrouvé chez *Veratrum grandiflorum*, une plante herbacée originaire de Chine. Il a été montré que le resveratrol était capable d'inactiver un facteur de transcription impliqué dans la réplication des virus HSV-1 et HSV-2 dans des cellules de Vero en culture. Les conséquences de l'inhibition de la transcription étaient l'inhibition de la synthèse de l'ARNm et de la synthèse de l'ADN viral ainsi que l'altération de l'expression de gènes essentiels (Faith *et al*, 2006).

L'étape suivante, c'est-à-dire la production des protéines virales, peut aussi être affectée. Le glucoevatromonoside, un cardénolide issu de la Digitale laineuse (*Digitalis lanata*), a inhibé toute synthèse de protéines virales dans des cellules infectées par le HSV-1 (Bertol *et al*, 2011).

Par ailleurs, il a été montré que ce même composé était capable d'inhiber le relargage des virions.

f) *Activité immunomodulatrice*

Certaines plantes possèdent des propriétés immunomodulatrices, en particulier les espèces appartenant à la famille des Astéracées (Zebeaman *et al*, 2023). A l'échelle des composés phytochimiques les polyphénols, les flavonoïdes, les diterpénoïdes, les alcaloïdes et les phyto-œstrogènes sont connus pour leurs propriétés immunostimulantes.

La capacité des plantes et des principes actifs issus de plantes à supporter le système immunitaire est principalement liée à la stimulation de la production de cytokines. Pour rappel, les cytokines sont un ensemble de protéines et de glycoprotéines solubles jouant un rôle de signal pour activer et réguler certaines actions du système immunitaire inné et adaptatif.

La méliacine, un composé issu des feuilles du Lilas de Perse (*Melia azedarach*), possède à la fois une activité antivirale directe et des propriétés immunostimulantes (Petrera et Coto, 2009). *In vitro*, l'extrait a entraîné l'inhibition de la réplication du virus HSV-1 sur cellules de Vero en culture. *In vivo*, l'administration d'un traitement topique à base de méliacine à des souris infectées par une souche de HSV-2 a permis la réduction de la sévérité des signes cliniques d'herpès génital. Outre l'effet antiviral, il a été montré que la méliacine avait une action anti-infectieuse indirecte, en stimulant la production de cytokines par les macrophages activés. Une augmentation du titre en TNF (facteur de nécrose tumorale) alpha et en interféron gamma dans les fluides vaginaux des souris traitées a été mise en évidence, en comparaison aux souris non traitées.

Les autres mécanismes mis en jeu dans les propriétés immunostimulantes des plantes lors d'infections sont la stimulation de la production d'oxyde nitrique (NO) et la stimulation de la phagocytose. Ces propriétés ont été notamment démontrées dans le cas de l'Echinacée, plante immunostimulante et anti-infectieuse (voir *B. Monographie des plantes d'intérêt*).

4. Limites de la phytothérapie

a) *Types d'études*

A l'heure actuelle, la très grande majorité des études sur les propriétés antibactériennes et antivirales des plantes ou de leurs métabolites secondaires sont des études menées *in vitro*. Si l'effet antibactérien ou antiviral est généralement bien démontré, les mécanismes moléculaires mis en jeu dans cette inhibition ne sont pas toujours élucidés. D'autres études *in vitro* sont donc parfois nécessaires pour comprendre ces mécanismes.

Par ailleurs, une fois un effet démontré *in vitro*, des études *in vivo* sont indispensables afin d'étudier différents paramètres relatifs à l'utilisation d'une substance chez un organisme vivant. Il s'agit des données concernant la biodisponibilité et la pharmacodynamie de la

substance étudiée, nécessaires pour établir son innocuité et son efficacité. Un composé phytochimique actif *in vitro* peut ne pas être absorbé par l'organisme, ou ne pas atteindre sa cible en concentration suffisante. Les études *in vivo* disponibles à ce jour en phytothérapie anti-infectieuse demeurent plus rares que les études *in vivo*.

b) Composés testés

Actuellement, certaines études cherchent à évaluer l'effet d'un composé unique et non d'un extrait de plante ou de partie de plante. Cependant, il existe au sein du *totum* de la plante des synergies responsables de l'efficacité ou de la biodisponibilité des principes actifs.

Pris séparément, les métabolites secondaires ont pour la plupart une activité antibactérienne plus faible que les substances antibiotiques produites par les bactéries. Mais il a été montré qu'il existe des synergies au sein des extraits de plantes qui augmentent l'effet antibactérien, permettant ainsi à la plante de lutter efficacement contre les infections.

Un exemple est la synergie entre la berbérine et la 5'-methoxyhydnocarpine, deux métabolites produits par les plantes du genre *Berberis*, qui est responsable de leur pouvoir antibactérien. En effet, la 5'-methoxyhydnocarpine en bloquant une pompe d'efflux permet à la berbérine d'atteindre sa cible et de s'insérer dans l'ADN bactérien (Stermitz *et al*, 2000).

Concernant la biodisponibilité, il a été montré que l'absorption de l'hypéricine du Millepertuis chez des souris était augmentée en présence de deux autres métabolites de la plante capables d'augmenter son hydrosolubilité, la procyanidine B2 et hypéroside (Butterweck *et al*, 2003).

B. Monographie des plantes d'intérêt

Une étude sur les données publiées sur les plantes aux propriétés antibactériennes entre 2012 et 2019 a mis en évidence que 958 espèces de plantes médicinales ont fait l'objet de publications sur cette période (Chassagne *et al*, 2021). Ces plantes appartiennent majoritairement au groupe phylogénétique des Dicotylédones et les familles botaniques les plus représentées sont les Lamiacées, les Fabacées et les Astéracées. Les espèces les plus étudiées sont des herbes et des épices communes : la cannelle (*Cinnamomum verum*), le romarin (*Rosmarinus vulgaris*) et le thym (*Thymus vulgaris*). Les plantes antibactériennes présentées dans la partie suivante ont été en partie sélectionnées parmi les espèces citées dans cette étude. Des ouvrages de référence en phytothérapie, en particulier le guide de phyto-aromathérapie (May, 2014) et le livre *Veterinary Herbal Medicine* (Wynn et Fougère, 2007) ont également servi de base pour le choix des plantes antibactériennes et antivirales.

1. L'Echinacée pourpre (*Echinacea purpurea*)

❖ Classification et description botanique

L'Echinacée pourpre est une plante vivace qui appartient à la famille des Astéracées. Elle mesure de 50 centimètres à un mètre et demi de hauteur et présente un cœur pourpre en

forme de cône, qui lui vaut son appellation de « *purple coneflower* » en anglais. Elle possède une tige simple ou ramifiée, des feuilles ovales et dentelées, des fleurs ligulées violettes tombantes autour de fleurs tubulées en boule au centre (figure 4). Le système racinaire à une ou plusieurs racines est fortement développé.



Figure 4 : Echinacea purpurea

Source : Pasquier Elodie

❖ Origine et répartition géographique

L'Echinacée pourpre est une plante originaire d'Amérique du Nord. A l'état sauvage, elle pousse dans les prairies et sur des bancs de sable asséchés. Elle est aujourd'hui cultivée dans de nombreuses régions du monde (Allais, 2008).

❖ Usage traditionnel

Il s'agit d'une des plantes médicinales les plus connues et les plus employées à travers le monde. Dès le XVIII^{ème} siècle, les Amérindiens l'utilisent en application locale pour traiter les blessures, les piqûres d'insectes et les morsures de reptiles. L'engouement pour cette plante aux propriétés anti-infectieuses et immunostimulantes perdure et en 2002, elle représente la deuxième plante médicinale la plus vendue aux États-Unis (Allais, 2008). Elle est importée en Europe au début du XX^{ème} siècle, principalement pour son usage en infectiologie.

❖ Partie(s) utilisée(s)

Les racines rhizomateuses fraîches ou séchées, âgées de 2 à 3 ans, sont utilisées en phytothérapie. Les parties aériennes de la plante (inflorescence et partie apicale de la tige florale) sont également utilisées fraîches ou séchées. Enfin, le jus pressé issu des sommités fleuries est aussi employé (Barnes *et al*, 2005).

- ❖ Composition chimique des parties aériennes et racines (non exhaustive), d'après May, 2014
 - Polysaccharides
 - Alkylamides
 - Phénylpropanoïdes (esters d'acide caféique, principalement acide cichorique)
 - Polyacétylènes

- ❖ Activité antibactérienne

L'Echinacée pourpre a montré une activité antibactérienne contre certaines bactéries responsables d'infections du tractus respiratoires chez l'Homme. Une étude *in vitro* visant à évaluer l'efficacité d'un extrait commercial standardisé d'*Echinacea purpurea* lors d'infections respiratoires a montré une action bactéricide sélective de la plante (Sharma *et al*, 2010). Des cellules épithéliales bronchiques humaines infectées par des bactéries fréquemment isolées lors d'infection respiratoire ont été mises en incubation avec un extrait éthanolique d'échinacée constitué de parties aériennes et de racines. L'activité antibactérienne a ensuite été évaluée par l'inhibition de la croissance bactérienne via un comptage manuel des colonies. L'extrait a montré une action bactéricide importante sur trois des bactéries étudiées : *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae* et *Legionella pneumophila*. D'autres bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* sont apparues relativement résistantes, ce qui n'était pas le cas dans une autre étude *in vitro* ayant également mesuré l'activité antibactérienne d'un extrait éthanolique de parties aériennes d'échinacée (Stanisavljević *et al*, 2009). Cette différence pourrait s'expliquer par la variabilité de la composition des extraits, et illustre la nécessité de standardiser la composition de ceux-ci.

Chez l'Homme, il semble que le recours à l'échinacée en prévention des infections du tractus respiratoires permette de réduire leur fréquence d'apparition ainsi que leur sévérité. Un essai clinique randomisé en simple aveugle mené sur 200 enfants a mis en évidence une réduction de 32,5% des syndromes respiratoires chez les sujets ayant reçu de l'échinacée en prévention en comparaison à ceux ayant reçu de la vitamine C. L'échinacée était administrée sous forme d'un comprimé contenant 400 mg d'extrait de plante (parties aériennes et racines), trois fois par jour durant deux périodes de deux mois séparées d'une semaine sans prise. La vitamine C était administrée sous forme d'un comprimé de 50 mg, à la même fréquence et pendant la même durée que l'Echinacée. Chez les sujets ayant développé une infection respiratoire, une réduction de 76,3% de la prescription d'antibiotiques a été observée dans le groupe d'individus ayant reçu de l'Echinacée en prévention selon le protocole décrit auparavant, en comparaison avec celui ayant reçu de la vitamine C (Ogal *et al*, 2021).

Des bactéries responsables d'atteintes d'autres systèmes ont également montré une sensibilité *in vitro* à l'échinacée pourpre. C'est le cas de *Clostridium difficile*, responsable

d'affections gastro-intestinales, et de *Propionibacterium acnes* impliquée dans l'acné vulgaire (Sharma *et al*, 2008).

❖ Activité antivirale

L'évaluation de l'activité antivirale de l'échinacée pourpre dans des études récentes a montré que plusieurs familles de virus sont sensibles *in vitro* à l'action antivirale de la plante (Hudson, 2011). Il s'agit de virus à ARN enveloppés (virus respiratoire syncytial (RSV), influenza virus de type A et B, coronavirus) et à ADN enveloppés (Herpès simplex virus de type 1 (HSV-1)). *In vitro*, sur un modèle d'épithélium respiratoire pseudostratifié proche des caractéristiques structurales et fonctionnelles des tissus *in vivo*, un extrait d'échinacée constitué de parties aériennes et de racines a permis une inactivation complète de plusieurs coronavirus responsables d'infections respiratoires, et ce à dose non cytotoxique (Signer *et al*, 2020). Le coronavirus impliqué dans le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été totalement inactivé à la concentration de 10 µg/ml, tandis que le coronavirus agent du rhume (HCoV-229E) et les coronavirus agents de syndromes respiratoires aigus (SRAS-CoV-1, SARS-CoV-2) ont été complètement inactivés à la concentration de 50 µg/ml.

L'étude du mécanisme d'action de l'échinacée sur des influenza virus aviaires (H5N1, H7N7) et d'origine porcine (H1N1) a montré une inhibition de la fixation du virus sur la cellule cible par interaction de l'extrait avec l'hémagglutinine virale. En conséquence, l'entrée du virus dans la cellule ne peut avoir lieu (Pleschka *et al*, 2009). Il apparaît donc que l'échinacée a une action antivirale en phase précoce de l'infection, et lors de la transmission des nouveaux virions à partir des cellules infectées. Elle n'a pas d'action sur le virus en position intracellulaire.

Certains virus semblent posséder une résistance naturelle à l'action de la plante. C'est le cas des Adénovirus (virus à ADN non enveloppés). Le virus de la vaccine (VACV, virus à ADN enveloppé) est également non sensible. L'éventualité de l'acquisition de résistance par les virus a été étudiée en recherchant l'apparition de variants résistants du virus H5N1 après plusieurs passages successifs en culture cellulaire en présence de l'extrait d'échinacée (Pleschka *et al*, 2009). Contrairement au traitement antiviral de référence (oseltamivir) pour lequel des résistances sont apparues chez le virus H5N1 au cours des passages en culture cellulaire, aucun variant résistant n'a été mis en évidence avec l'extrait d'échinacée. La faible spécificité d'action de l'échinacée pourrait expliquer l'absence de résistances acquises ce qui constitue un avantage important par rapport au traitement antiviral classique.

Les études menées jusqu'à présent n'ont pas permis de déterminer quels principes actifs étaient responsables de l'activité antivirale et antibactérienne de la plante. Il semble que les effets bénéfiques observés soient dus à une combinaison de composants agissant en synergie (Hudson, 2011).

❖ Activité immunomodulatrice

Bien que l'échinacée ait été longtemps qualifiée de plante immunostimulante, James B. Hudson rappelle que « *les études plus récentes font référence de façon plus appropriée à une modulation immunitaire plutôt qu'à une stimulation immunitaire généralisée* ». *In vivo*, il a été montré que l'échinacée possède des capacités de stimulation de l'immunité innée. Chez des rats ayant reçu un extrait d'échinacée par voie orale deux fois par jour pendant 4 jours, une augmentation significative de l'activité phagocytaire des macrophages alvéolaires a été mise en évidence par rapport au groupe contrôle (Goel *et al*, 2002). *In vitro*, une augmentation du relargage d'acide nitrique et de TNF- α par ces macrophages alvéolaires après stimulation par le LPS a aussi été montrée. Les alkylamides contenu dans la plante sont impliqués dans ces propriétés immunostimulantes (Goel *et al*, 2002b ; Gertsch *et al*, 2004).

L'échinacée est par ailleurs capable de moduler *in vitro* la production de certains médiateurs de l'inflammation lors d'infections. Des extraits d'échinacée ont ainsi reversé la production de plusieurs cytokines pro-inflammatoires induites par une infection à rhinovirus *in vitro* (Sharma *et al*, 2006). Cet effet est la conséquence de la régulation par la plante de l'expression des gènes codant les cytokines pro-inflammatoires *via* la modulation des facteurs de transcription impliqués. Lors d'infections impliquant des agents pathogènes non sensibles à l'action anti-infectieuse directe de la plante, une très bonne inhibition de la réponse pro-inflammatoire est néanmoins observée *in vitro*, et ce même si le pattern de cytokines impliquées varie (Sharma *et al*, 2010). Cette propriété pourrait être intéressante dans le cas des infections respiratoires notamment, pour lesquelles la stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les agents pathogènes est en partie à l'origine des symptômes observés.

❖ Autres propriétés notables

L'échinacée pourpre présente également une action antiparasitaire et antifongique (en particulier sur *Candida albicans* et *Saccharomyces cerevisiae*,) une action antioxydante (Manayi *et al*, 2015).

❖ Indications en thérapeutique anti-infectieuse

Au regard des données actuelles de la littérature, l'échinacée est principalement indiquée dans les infections respiratoires aiguës ou chroniques (coryza, rhinites, sinusites, bronchites, trachéobronchites, pneumonies) et pour la prévention de maladies respiratoires virales en chenil et chatterie (toux de chenil, coryza), bien que ses propriétés immunomodulatrices rendent son usage pertinent pour tous les types d'infections. Un essai clinique multicentrique mené en Suisse sur 41 chiens présentant des manifestations d'infections chroniques des voies respiratoires supérieures (pharyngite/amygdalite, bronchite et toux de chenil) a montré une

amélioration significative des symptômes chez 92 % des chiens ayant reçu de la poudre de racine d'échinacée dans leur nourriture, à dose de 1,0 g/10 kg de poids corporel (soit 0,3 g d'échinacée/ 10kg) une fois par jour pendant 8 semaines (Reichling *et al*, 2003).

❖ Toxicité et effets indésirables

Les études de toxicité ont montré que l'usage de l'échinacée est très sécuritaire. Dans une étude réalisée chez le rat, quatre semaines d'administration orale d'échinacée à des doses représentant plusieurs fois la dose thérapeutique humaine n'ont entraîné aucun effet toxique chez cette espèce (Menges *et al*, 1991). De très rares effets secondaires incluant des éruptions cutanées et des symptômes gastro-intestinaux bénins ont été rapportés.

❖ Contre-indications, interactions et conditions d'utilisation

En raison des propriétés immunomodulatrices de la plante, son usage n'est pas recommandé en cas de maladie auto-immune. Bien qu'aucune interaction médicamenteuse n'ait été rapportée à ce jour, l'usage doit également être prudent chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur (Barnes *et al*, 2005). En dermatologie vétérinaire, son utilisation est à éviter chez les animaux atteints de dermatite allergique aux piqûres de puces (DAPP).

La forme galénique la plus simple à utiliser en médecine vétérinaire semble être l'EPS, bien que l'usage de poudre d'échinacée ait été rapporté. L'échinacée pourpre est disponible en France pour l'usage vétérinaire sous forme d'extrait de plantes standardisé (voie orale) :

- ECHINACEE, Echinacea purpurea L. Partie utilisée : racines. (Wamine®)

L'EPS est à employer à la dose de 2 à 3 mL de préparation pour 10 kg de poids vif par prise (May, 2014). Il convient d'éviter les durées de traitement supérieures à plusieurs semaines et de privilégier une administration discontinue (par exemple, 5 jours par semaine ou 20 jours par mois) afin d'éviter l'induction d'une dysimmunité par emballement du système immunitaire.

L'échinacée pourpre présente donc *in vitro* une activité antibactérienne et antivirale, en particulier contre des agents pathogènes bactériens et viraux responsables d'infections respiratoires. Ses propriétés immunomodulatrices incluent la modulation de la réponse pro-inflammatoire au sein des tissus épithéliaux infectés et l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages. Au regard de cette action à la fois directe et indirecte, l'utilisation de l'échinacée paraît pertinente en cas d'infection respiratoire. Des études *in vivo* et des essais cliniques seront cependant nécessaires pour confirmer les effets *in vitro* et préciser les conditions d'utilisation chez les carnivores domestiques.

2. La cannelle (*Cinnamomum verum* ou *zeylanicum*)

❖ Classification et description botanique

La cannelle est une épice issue d'arbres et arbustes aromatiques à feuilles persistantes appartenant au genre *Cinnamomum* et à la famille des Lauracées. Le genre *Cinnamomum* comporte plus de 300 espèces. Parmi elles, la cannelle de Ceylan (*Cinnamomum verum* ou *zeylanicum*) est l'une des plus utilisées pour ses applications culinaires et pharmaceutiques. Le cannelier de Ceylan mesure 10 à 15 mètres de hauteur, porte des feuilles vertes persistantes de forme oblongue, des fleurs verdâtres et des fruits en forme de baie de couleur pourpre (figure 5).



Figure 5 : Cannelier de Ceylan

Source : plants.ces.ncsu.edu

❖ Origine et répartition géographique

La cannelle de Ceylan est originaire du Sri Lanka où elle est toujours largement cultivée. La Chine, le Vietnam, l'Indonésie, Madagascar et les Seychelles sont également des pays producteurs de cannelle issue d'autres espèces d'arbres telles que *Cinnamomum loureiroi* (Cannelle de Saïgon), *Cinnamomum burmannii* (Cannelle d'Indonésie) ou encore *Cinnamomum aromaticum* (Cannelle de Chine), (Nabavi *et al*, 2015).

❖ Composition chimique de l'écorce (non exhaustive) d'après May, 2014 et Vasconcelos *et al*, 2018

- Cinnamaldéhyde (composant majoritaire : 60 à 90 % selon le type d'extraction).
- Eugénol
- Esters, acétate de cinnamyle, alcool cinnamique, coumarines (composants minoritaires).

❖ Partie(s) de la plante utilisée(s)

En phytothérapie, les préparations les plus utilisées sont produites à partir de l'écorce de cannellier en raison de leur faible teneur en eugénol, un puissant métabolite secondaire pouvant se révéler toxique. L'écorce de cannelle peut être utilisée sous forme d'huile essentielle ou d'extrait éthanolique.

❖ Usage traditionnel

La cannelle fait partie des plantes utilisées en médecine ayurvédique pour ses propriétés antiémétiques, antidiarrhéiques et stimulantes. Au XVI^{ème} siècle, les conquérants portugais ramenèrent en Europe cette épice du Sri Lanka, et son usage culinaire s'est développé en Occident aux XVI^{ème} et XVII^{ème} siècles. En occident, l'huile essentielle d'écorce de cannelle est traditionnellement utilisée pour les affections de la cavité buccale (rage de dents, infections orales) et les affections gastro-intestinales comme les coliques (Nabavi *et al*, 2015).

❖ Activité antibactérienne

A ce jour, les propriétés antibactériennes de la cannelle ont fait l'objet de nombreuses études *in vitro* qui ont permis de déterminer un large spectre de bactéries sensibles (tableau I).

Tableau I : Bactéries sensibles à l'action de la cannelle *in vitro*

Source : Nabavi *et al*, 2015 ; Ranasinghe *et al*, 2013

Bactéries à Gram +	Bactéries à Gram -
<i>Bacillus cereus, Bacillus coagulans, Bacillus subtilis, Bacillus licheniformis, Bacillus megaterium, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Listeria ivanovii, Listeria monocytogenes, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium tuberculosis, Staphylococcus albus, Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mutans Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter baumannii, Acinetobacter Iwoffii, Brucella melitensis, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus Influenza, Helicobacter pylori, Klebsiella pneumonia, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma hominis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Yersinia enterocolitica</i>

La plupart des études ont été menées en médecine humaine ; les bactéries testées sont donc des agents responsables de maladies infectieuses chez l'Homme. Cependant, nombreuses d'entre elles jouent également un rôle pathogène chez les carnivores domestiques. Ainsi *E.coli*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp* et *Proteus mirabilis* sont des agents responsables d'infections du tractus urinaire. Les proliférations de *Clostridium difficile* ou de *Clostridium perfringens* dans le tube digestif peuvent être responsables d'entérites aiguës. *Pseudomonas aeruginosa* est un agent de pyodermite et d'otite.

Des études se sont néanmoins intéressées aux potentielles applications de la cannelle en médecine vétérinaire en évaluant l'effet de l'huile essentielle sur des souches bactériennes issues de prélèvements dermatologiques canins. L'huile essentielle de cannelle a montré *in vitro* une action bactéricide et anti-biofilm sur trois espèces de Staphylocoques (*S. saprophyticus*, *S. schleiferi* et *S. pseudintermedius*) isolées à partir de prélèvements otologiques provenant de six chiens atteints d'otite externe (Albuquerque *et al*, 2021). Le même résultat a été obtenu sur des souches de *S. pseudintermedius* respectivement résistantes et sensibles à la méticilline issues de prélèvements cutanés chez 8 chiens atteints de pyodermite (Nocera *et al*, 2020).

Le cinnamaldéhyde qui est le principe actif majoritaire retrouvé dans l'extrait et l'huile essentielle d'écorce de cannelle est aussi le principal responsable de l'activité antibactérienne, devant l'eugénol. Les composés minoritaires comme les coumarines et l'acétate de cinnamyle n'ont pas d'activité antibactérienne connue à ce jour. Cependant, si l'on considère le principe du *totum* bien connu en phytothérapie, il est possible qu'ils agissent en synergie avec le cinnamaldéhyde en potentialisant son action antibactérienne.

Dans le cas des bactéries Gram négatives, il semble que la première cible d'action soit la membrane externe. Une étude *in vitro* menée sur une souche d'*Escherichia coli* multi-résistante incubée en présence d'huile essentielle d'écorce de cannelle a mis en évidence une perméabilisation de la membrane externe, confirmée par la visualisation en microscopie électronique d'une altération de la surface bactérienne (Yap *et al*, 2015).

L'activité antibactérienne de la cannelle repose sur plusieurs mécanismes d'actions et sur plusieurs cibles. Il semble que l'activité antibactérienne de la cannelle ne soit pas due à un mode d'action unique, et d'autres mécanismes ont été décrits dans la littérature. Ainsi, le cinnamaldéhyde a montré *in vitro* des capacités d'inhibition de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) par les bactéries, en régulant à la baisse l'activité d'ATPases ce qui a entraîné une réduction du taux de croissance bactérienne. La perturbation de la division cellulaire, l'inhibition de la formation du biofilm (par baisse de la synthèse de cellulose) et la diminution de la mobilité bactérienne (par action sur le flagelle) en présence de cinnamaldéhyde ont aussi été rapportés *in vitro* (Vasconcelos *et al*, 2018).

Enfin, le cinnamaldéhyde peut perturber la communication entre les bactéries en interférant avec le quorum sensing. Dans une étude *in vitro* menée sur 105 bactéries à Gram positif et

négatif, l'huile essentielle de cannelle a entraîné une inhibition du quorum sensing pour la plupart des souches étudiées (Alibi *et al*, 2020).

L'utilisation de l'huile essentielle d'écorce de cannelle s'est également révélée intéressante en combinaison avec une antibiothérapie pour certaines souches bactériennes multi-résistantes. Dans l'étude *in vitro* menée sur la souche d'*E.coli* multi-résistante J53 R1 (Yap *et al*, 2015), une synergie entre l'huile essentielle d'écorce de cannelle et de la pipéracilline a été mise en évidence. Après incubation des bactéries avec un mélange des deux substances, une réduction significative du nombre de bactéries a été observée, ce qui n'était pas le cas lorsque les bactéries étaient incubées avec la pipéracilline ou l'huile essentielle seules. Les cibles de la pipéracilline étant situées sur la surface externe de la membrane plasmique, l'altération de la membrane externe par la cannelle a pu faciliter la fixation de l'antibiotique. L'huile essentielle de cannelle a donc potentialisé l'effet de l'antibiotique en facilitant l'accès à sa cible. De la même manière, l'huile essentielle de cannelle a montré une synergie avec la colistine sur des souches multi-résistantes de *Pseudomonas aeruginosa* (Utcharykiat *et al*, 2016).

❖ Autres propriétés notables

La cannelle présente aussi des propriétés antiparasitaires, antioxydantes et hypoglycémiantes. Elle pourrait aussi contribuer à réduire le taux de cholestérol et à diminuer la pression artérielle (Ranasinghe *et al*, 2013).

❖ Indications en thérapeutique anti-infectieuse

Au vu de son action *in vitro* sur *Staphylococcus pseudintermedius*, dont des souches résistantes à la méticilline, l'utilisation d'huile essentielle de cannelle pourrait être envisagée pour traiter des infections cutanées chez le chien (pyodermite, otite externe).

❖ Toxicité et effets indésirables

Au regard de l'usage traditionnel, l'Agence européenne des médicaments considère l'utilisation de la cannelle chez l'Homme comme étant sûre lorsqu'elle est réalisée dans les conditions appropriées, y compris durant une longue période (EMA, 2011). En ce sens, un essai clinique mené sur trente adultes ayant reçu un extrait éthanolique de cannelle quotidiennement par voie orale à dose croissante (85 mg le premier mois, 250 mg le deuxième mois et 500 mg le troisième mois) a montré une absence d'effet secondaire chez la majorité des participants. Deux d'entre eux ont présenté des troubles digestifs de type ballonnements, brûlures d'estomac et inconfort intestinal. Les fonctions rénales, urinaires et hépatiques des participants ont aussi été évaluées et aucune variation significative des paramètres sanguins et urinaires testés n'a été mise en évidence (Ranasinghe *et al*, 2017).

Chez la souris, l'administration par voie orale d'huile essentielle de cannelle à la dose de 0,2 mL/kg durant 14 jours n'a pas entraîné de toxicité chez les sujets traités (Mahmoudvand *et al*, 2017).

❖ Contre-indications, interactions et conditions d'utilisation

Chez l'Homme, en l'absence de données suffisantes l'usage de l'huile essentielle ou de l'extrait de cannelle n'est pas recommandé en cas de gestation ou de lactation. Il est aussi à éviter chez les sujets souffrants d'ulcères gastriques ou duodénaux (EMA, 2011).

Comme c'est le cas pour d'autres phénols, la présence d'eugénol contre-indique formellement l'emploi de l'huile essentielle de cannelle chez le chat, quelle que soit la voie d'utilisation.

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue à ce jour (EMA, 2011).

L'huile essentielle de cannelle ne doit jamais être employée pure. Par voie topique, il est préconisé de la diluer dans une huile végétale avec une concentration maximale en huile essentielle de 30 %. En effet, le cinnamaldéhyde et l'acide cinnamique peuvent être irritants pour les membranes et confèrent à l'huile essentielle un effet dermocaustique pouvant entraîner des dermatites de contact. Par voie orale, il est aussi recommandé de diluer l'huile essentielle à 10 % (May, 2014).

La cannelle possède donc *in vitro* des propriétés antibactériennes, y compris vis à vis de certaines bactéries multirésistantes, et a montré une synergie avec plusieurs antibiotiques. Son spectre d'action étant large, elle peut en théorie être utilisée pour le traitement de nombreuses infections bactériennes. Des études et essais cliniques seront cependant nécessaires afin de confirmer son efficacité *in vivo* et de préciser les conditions d'emploi de l'huile essentielle.

3. La canneberge (*Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium oxycoccos*)

❖ Classification et description botanique

La canneberge appartient à la famille des Ericacées et au genre *Vaccinium*. L'arbrisseau qui mesure environ 30 centimètres de hauteur présente un feuillage vert persistant, des fleurs roses. Les fruits sont des baies de couleur rouge présentes sur les rameaux supérieurs des tiges rampantes (figure 6).



Figure 6 : Canneberge

Source : planfor.fr

❖ Origine et répartition géographique

La canneberge à gros fruits ou canneberge américaine (*Vaccinium macrocarpon*) est une plante native du Nord Est des Etats-Unis où elle est aujourd'hui cultivée à grande échelle pour le commerce, tout comme au Canada. La canneberge à petits fruits ou canneberge Européenne (*Vaccinium oxycoccos*) est retrouvée à l'état sauvage dans les zones forestières d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord. La Russie, l'Estonie et la Lituanie sont les principaux pays à la cultiver (Jurikova *et al*, 2018).

❖ Usage traditionnel

L'usage de la canneberge s'est développé au début du XX^{ème} siècle pour la prévention des cystites chez les femmes. Parmi les autres usages traditionnels de la plante, on peut noter son utilisation dans le but de baisser le taux de cholestérol ou encore de traiter les ulcères gastriques et duodénaux (dictionnaire VIDAL®).

❖ Partie(s) utilisée(s)

Seul le fruit est employé en thérapeutique. Il peut être utilisé frais, séché ou sous forme de jus concentré.

❖ Composition chimique du fruit de canneberge d'Amérique (non exhaustive) d'après Arnal *et al* (2008)

- Flavonoïdes dont anthocyanidines (composé phénolique majoritaire) et proanthocyanidines
- Acides phénoliques
- Acides organiques
- Sucres (fructose, glucose, saccharose, mannose)

La composition chimique de la canneberge d'Europe est proche (Jurikova *et al*, 2018).

❖ Activité antibactérienne

Chez l'Homme, les données de la littérature sur l'activité antibactérienne de la canneberge concernent essentiellement son effet préventif sur les infections du tractus urinaire (ITU) impliquant des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes (UPEC). Si la canneberge a été traditionnellement utilisée dans ce contexte clinique, de nombreuses études ont depuis cherché à évaluer cet effet. Une méta-analyse incluant 13 essais cliniques randomisés portant sur un total de 1491 sujets a ainsi conclu que la consommation de canneberge à des doses journalières allant de 0,4 à 194,4 grammes sur une période de 6 mois entraînait une diminution significative du risque de développer une infection urinaire par rapport au groupe contrôle ayant reçu un placebo. Les essais cliniques ont été menés sur plusieurs types de sujets : des femmes avec des infections urinaires récurrentes, des individus âgés, des individus atteints de dysfonctionnement vésical neurogène, des femmes enceintes et des enfants. L'analyse de ces sous-groupes a montré que l'effet préventif était le plus marqué chez les femmes ayant des infections urinaires récurrentes (Wang *et al*, 2012).

L'intérêt de la canneberge dans le cadre des ITU repose sur ses propriétés antiadhésives. Dans un avis publié en 2011 sur les effets potentiels de la canneberge en cas d'infections urinaires, l'ANSES déclare dans un avis datant du 8 mars 2011 que « *les produits à base de canneberge (jus, nectars de jus ou extraits) ou les urines de personnes ayant consommé ces produits inhibent l'adhésion de certaines bactéries E. coli aux cellules des voies épithéliales.* »

Chez l'Homme, il a été montré dans une étude *ex vivo* que l'urine de sujets supplémentés en canneberge possédait effectivement une activité antiadhésive sur des souches d'UPEC par rapport à l'urine du groupe contrôle n'en n'ayant pas consommé (Liu *et al*, 2019).

Cet effet a également été obtenu chez le chien. Une étude a été menée sur 6 chiens sains ayant reçu de la canneberge à la dose journalière de 1 gramme pour les chiens de moins de 25 kg et de 2 grammes pour ceux de plus de 25 kg durant 60 jours afin d'étudier l'effet de leur urine sur l'adhésion de trois souches d'*E.coli* uropathogènes à des cellules épithéliales (Chou *et al*, 2016). L'adhésion des bactéries aux cellules en culture a été significativement diminuée lorsqu'elles étaient incubées avec de l'urine recueillie 30 jours après le début de la supplémentation en canneberge en comparaison avec l'urine recueillie avant le début de la supplémentation. On peut noter que 60 jours après le début de la supplémentation l'adhésion était significativement diminuée par rapport aux valeurs à J0 et J30. Bien que menée sur un faible effectif, cette étude *ex vivo* a montré un effet anti-adhésion de la canneberge sur des souches d'*E.coli* responsables d'ITU chez le chien. Notons que chez cette espèce, les ITU constituent un motif fréquent de consultation chez le vétérinaire : un animal sur six présenterait au moins un épisode durant sa vie, et les taux de récurrence peuvent atteindre 20% (Ballash *et al*, 2022). Comme chez l'Homme, l'agent infectieux le plus souvent mis en cause en cas d'ITU chez les carnivores domestiques est *Escherichia coli*. Dans une étude rétrospective portant sur 5306 chiens et chats présentant une ITU avérée, *E.coli* était en cause dans 44,5% des cas (Garcês *et al*, 2022).

Les propriétés anti-adhésives de la canneberge ont été initialement attribuées à l'action des proanthocyanidines de type A (Howell *et al*, 2005). Cette idée est cependant remise en cause à l'heure actuelle. Il a en effet été montré que la concentration en proanthocyanidines de type A dans l'urine de rats ayant reçu de la canneberge par voie orale à la dose de 100 mg/kg est de l'ordre du ng/mL dans les deux à vingt-quatre heures suivant la prise. (Peron *et al*, 2017). Cette concentration est largement inférieure aux doses considérées actives *in vitro*, de l'ordre du $\mu\text{mol/L}$. En outre, des études portant sur le métabolisme des polyphénols de la canneberge, dont font partie les proanthocyanidines de type A, ont montré qu'ils présentent une absorption intestinale limitée et qu'ils sont en grande partie métabolisés par le microbiote du colon en phénols simples et en acides phénoliques (Gonzalez de Llano *et al*, 2020). Une étude *in vitro* menée sur des cellules vésicales a montré que certains de ces métabolites dont le catéchol, l'acide vanillique, l'acide benzoïque, l'acide phénylacétique et l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique présentent une activité antiadhésive vis-à-vis d'une souche d'UPEC à des concentrations retrouvées dans l'urine après consommation de canneberge (de Llano *et al*, 2015). Il semble donc que l'activité antiadhésive de la canneberge soit plutôt liée aux métabolites issus des proanthocyanidines de type A.

L'adhésion des UPEC aux cellules épithéliales du tractus urinaire repose sur la présence de facteurs de virulence chez les bactéries appelés fimbriae. Ces structures, en particulier les fimbriae de type 1 dans le cas des cystites, peuvent interagir avec les récepteurs au D-mannose présents sur la plupart des cellules urothéliales ce qui permet la fixation des agents infectieux. Une hypothèse avancée quant au mécanisme d'action de la canneberge est une interaction avec ces fimbriae en modifiant leur structure ou en s'y fixant (de Llano *et al*, 2015).

❖ Autres propriétés notables

Le jus de canneberge possède un pH acide en raison de la présence d'acides organiques. Son ingestion entraîne donc une diminution du pH urinaire responsable d'une action anti-lithiasique sur les calculs de type struvite (phosphates ammoniaco-magnésiens).

Par ailleurs, il a été montré que la consommation régulière de canneberge entraînait chez l'Homme un effet positif sur plusieurs paramètres dont l'hypertension, l'inflammation (l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires), le stress oxydatif (diminution de la production des dérivés réactifs de l'oxygène) et la dysfonction endothéliale. La canneberge entraînerait aussi une augmentation du cholestérol HDL (lipoprotéine de haute densité) associée à une diminution du cholestérol LDL (lipoprotéine de basse densité), à l'origine d'un effet protecteur contre les maladies cardio-vasculaires. Enfin, la plante possède des propriétés antioxydantes dues à la présence d'anthocyanes et de vitamine C (Jurikova *et al* 2018, Arnal *et al* 2008).

❖ Indications en thérapeutique anti-infectieuse

L'indication principale de la canneberge comme anti-infectieux est la prévention des infections du tractus urinaire à *E.coli*, en particulier lors que l'individu est sujet à des épisodes récurrents.

❖ Toxicité et effets indésirables

En cas de surdosage ou de doses élevées sur de longues périodes, des troubles digestifs (diarrhée, ballonnements, crampes) ont été décrits. Dans une l'étude menée par Chou *et al* (2016), aucun chien n'a présenté d'effet secondaire durant les 6 mois de traitement à la dose employée (1 gramme par jour pour les chiens de moins de 25 kg, 2 grammes par jour pour les chiens de 25 kg ou plus).

❖ Contre-indications, interactions et conditions d'utilisation

L'usage de la canneberge est contre-indiqué chez les sujets présentant ou ayant présenté des calculs d'oxalate. En effet, une augmentation du risque de lithiase oxalique est à noter en raison de leur mécanisme de formation en pH acide. Du fait de la teneur en sucre du jus de canneberge celui-ci est à éviter chez les individus atteints de surpoids ou de diabète. En raison d'interactions possibles, l'usage de la canneberge n'est pas recommandé en cas de prise concomitante d'un traitement anticoagulant. Cette précaution est valable qu'il s'agisse d'un traitement médicamenteux ou de plantes anti-coagulantes comme l'ail, le gingko ou le ginseng (dictionnaire VIDAL®).

La canneberge est disponible en France pour l'usage vétérinaire sous forme d'extrait de plantes standardisé (voie orale) :

- CANNEBERGE, Vaccinium macrocarpon Aiton. Partie utilisée : fruits. (Wamine®)

A ce jour ni la dose optimale d'extrait de canneberge ni la concentration minimale efficace en principes actifs n'ont été déterminées. Concernant la fréquence d'administration, selon Peron et al (2017) l'activité antiadhésive de la canneberge *in vitro* était maximale 8h après la prise, ce qui suggère qu'un rythme de deux à trois prises par jour serait optimal.

La canneberge possède donc *in vitro* une action anti-adhésive sur des souches d'*E.coli* responsables d'infections du tractus urinaire. Cet effet serait dû à l'action de métabolites issus de composés phénoliques sur les facteurs d'adhésion des bactéries. Chez l'Homme, de nombreux essais cliniques suggèrent que le recours à la canneberge est efficace pour prévenir les infections du tractus urinaires, notamment chez les sujets prédisposés aux infections récurrentes. D'autres études seront cependant nécessaires pour confirmer cet effet préventif chez l'animal, et pour préciser les conditions d'utilisation chez les carnivores domestiques.

4. Le millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*)

❖ Classification et description botanique

Le millepertuis perforé appartient à la famille des Clusiacées. Il s'agit d'une plante herbacée vivace mesurant de 30 centimètres à un mètre de hauteur. Les feuilles sont elliptiques ou linéaires et présentent de nombreuses glandes translucides, évoquant de multiples perforations et ayant donné son nom à la plante. Les fleurs à cinq sépales et cinq pétales sont de couleur jaune et les fruits sont des capsules de forme ovale (figure 7).



Figure 7 : Millepertuis perforé

Source : *futura-sciences.com*

❖ Origine et répartition géographique

Le millepertuis est une plante native de l'Ouest de l'Asie, de l'Europe, de l'Afrique du Nord et de l'Amérique du Nord. Il pousse principalement dans les prairies, les talus et en lisière de forêt. Aujourd'hui le millepertuis est essentiellement produit dans les pays d'Europe de l'Est (Nobakht *et al*, 2022).

❖ Usage traditionnel

Dès l'Antiquité, le millepertuis est utilisé pour ses propriétés antalgiques et cicatrisantes afin de soigner les blessures et les brûlures superficielles, à l'aide du macérât obtenu à partir des fleurs (dictionnaire VIDAL®). A partir du Moyen-âge, ses propriétés antidépressives sont découvertes et en font une plante de choix pour le traitement des troubles de l'humeur, qui représentent la principale indication aujourd'hui.

❖ Partie(s) utilisée(s)

En phytothérapie, ce sont les fleurs et les jeunes feuilles qui sont utilisées.

- ❖ Composition chimique des fleurs (non exhaustive) d'après May (2014) et Saddiqe et al (2010)
 - Flavonoïdes
 - Phénylpropanes
 - Phloroglucinols, dont hyperforine
 - Naphtodianthrones, dont hypéricine et pseudohypéricine
 - Proanthocyanidines

A noter : l'huile essentielle présente dans les glandes à la surface des feuilles contient des terpènes, des sesquiterpènes, des oxydes et hydrocarbures.

❖ Activité antibactérienne

L'étude des propriétés antibactériennes du millepertuis a permis de déterminer un spectre d'action *in vitro* (tableau II).

Tableau II : spectre de bactéries sensibles *in vitro* au millepertuis

Source : Tresch et al, 2019

Bactéries à Gram +	Bactéries à Gram -
<i>Clostridium histolyticum, Enterococcus faecalis, Mycobacterium spp, Propionibacterium acnes Staphylococcus aureus (dont SARM), Staphylococcus pseudintermedius, Streptococcus mutans</i>	<i>Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Porphyromonas gingivalis</i>

Bien que le millepertuis possède *in vitro* une activité antibactérienne sur des germes à Gram positif et négatif, il semble que son action soit supérieure sur les germes à Gram positif (Cecchini et al, 2007). Il est intéressant de noter que des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) sont sensibles.

Il a été mis en évidence qu'un dérivé du phloroglucinol appelé hyperforine était le principal responsable de l'inhibition de la croissance bactérienne *in vitro* (Reichling et al, 2001). Le mécanisme d'action mis en jeu n'a cependant pu être identifié à ce jour. L'hyperforine est présente uniquement dans les organes reproducteurs de la plante (fleurs et fruits) avec une teneur approximative dans les fleurs estimée à 2 % (Saddiqe et al, 2010). Selon Cecchini et al (2007), l'incubation de souches de *S. aureus* et de *P. aeruginosa* en présence d'extraits méthanoliques d'autres espèces de millepertuis (*Hypericum hirsutum, Hypericum hyssopifolium*) a montré une bonne inhibition de la croissance bactérienne bien que ces espèces contiennent de l'hyperforine en quantité moins importante qu'*Hypericum perforatum*. D'autres composants pourraient également être impliqués dans l'action

antibactérienne de la plante, selon le principe de *totum* synergique bien connu en phytothérapie.

Une étude *in vitro* portant sur l'effet de l'huile de millepertuis sur les bactéries couramment impliquées dans les parodontites (*E. faecalis*, *S. aureus*, *S. mutans*, *P. gingivalis*, *E. coli*) a mis en évidence, en plus d'une inhibition de la croissance, une action anti-biofilm. (Bagheri *et al*, 2022).

❖ Autres propriétés notables

Par voie locale, une action cicatrisante a été observée, possiblement due à une stimulation de la synthèse de fibres de collagène par les fibroblastes (Nobakht *et al*, 2022).

Une activité antifongique contre plusieurs agents responsables de teigne chez les carnivores domestiques (*Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*) a aussi été rapportée. Bien que l'action de la plante sur *Malassezia pachydermatis* n'ait pas été étudiée, une inhibition de la croissance de *Malassezia furfur* a été observée (Tresch *et al*, 2019).

Un effet anti-inflammatoire par voie topique a été mis en évidence *in vivo*. L'application d'un extrait lipophile de fleurs de millepertuis contenant principalement de l'hyperforine a permis la réduction de l'œdème induit par de l'huile de croton sur des oreilles de souris. L'action anti-inflammatoire de l'hyperforine serait due à l'inhibition de la cyclooxygénase-1 et de la 5-lipoxygénase ainsi qu'à la diminution de la production de la prostaglandine E2 (Wölfle *et al*, 2014).

Par voie orale le millepertuis est utilisé pour la prise en charge des épisodes dépressifs transitoires légers et de nombreuses études contrôlées avec placebo ont confirmé l'effet anti-dépresseur de la plante.

❖ Indications en thérapeutique anti-infectieuse

En raison de son spectre d'action incluant les principaux agents responsables d'infections cutanées en médecine vétérinaire canine et féline (*S. pseudintermedius*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) l'utilisation du millepertuis pourrait être pertinente pour traiter les proliférations bactériennes de surface et les pyodermites. Les propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires du millepertuis rendent aussi son usage intéressant dans le traitement des plaies infectées. Enfin, le millepertuis pourrait être indiqué dans la prise en charge des dermatophytoses (Tresch *et al*, 2019).

❖ Toxicité et effets indésirables

Les effets indésirables possible à la suite de l'application topique d'extrait de millepertuis sont une irritation et une réaction de photosensibilisation, dues en particulier au potentiel photo-irritant de l'hypéricine (Schempp *et al*, 2000). En présence de ce composant, une irradiation de la peau par des rayons ultra-violets peut en effet conduire à une réaction chimique responsable *in fine* de la formation de peroxyde d'hydrogène irritant pour la peau. Les manifestations cliniques de cette réaction de photosensibilisation sont un érythème, un prurit et l'apparition possible de papules. Leur intensité dépend de la concentration de l'extrait en hypéricine ainsi que du degré d'exposition aux ultra-violets. Cependant, au regard des essais cliniques menés en médecine humaine ce risque apparait comme étant relativement faible. Ainsi, l'application cutanée d'huile et de pommade de millepertuis contenant respectivement 110 et 30 µg/mL d'hypéricine n'a pas entraîné de réaction d'irritation majeure après exposition au soleil chez des sujets sains (Wölfle *et al*, 2014). Un groupe d'experts sur l'examen des ingrédients cosmétiques a par ailleurs évalué comme étant sûr l'usage des formulations topiques courantes de millepertuis (Becker *et al*, 2014).

L'usage doit néanmoins rester prudent chez les sujets présentant des lésions cutanées, car une pénétration plus importante de l'hypéricine conduisant à une réaction d'irritation plus marquée ne peut être exclue.

❖ Contre-indications, interactions et conditions d'utilisation

Au regard des données actuelles de la littérature il n'existe pas de contre-indication majeure à l'usage topique du millepertuis. Il convient néanmoins d'être vigilant quant à l'exposition au soleil, notamment chez les sujets à la peau claire.

En raison de de la modification du métabolisme hépatique par l'hyperforine, le millepertuis pris par voie orale peut interagir avec un grand nombre de médicaments et de plantes (dictionnaire VIDAL®). La concentration en hyperforine dans le plasma lors d'usage topique étant faible, aucune interaction avec d'autres médicaments n'est à redouter (Wölfle *et al*, 2014).

Pour un usage topique le millepertuis peut être utilisé sous forme d'huile végétale, dite huile rouge, idéalement préparée à partir des fruits afin de garantir un taux plus élevé en hyperforine. Les formulations lipophiles semblent être plus efficaces que les formulations hydrophiles. Il faut prendre en compte que l'hyperforine est instable à la lumière et à la chaleur, et adapter les conditions de stockage de la préparation en conséquence.

Le millepertuis possède *in vitro* une activité antibactérienne due principalement à la présence dans ses fleurs d'hyperforine. Son spectre est relativement large bien que la plante soit plus efficace sur les germes à Gram positif. Les études publiées sur le potentiel antibactérien du millepertuis évoquent principalement son utilisation potentielle par voie topique en dermatologie. A ce jour la littérature offre cependant peu de données sur l'usage du millepertuis dans la prise en charge des infections cutanées en médecine humaine et vétérinaire, et des essais cliniques en ce sens seront nécessaires afin de confirmer l'effet obtenu *in vitro* et de préciser les conditions d'utilisations de la plante.

5. L'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*)

❖ Classification et description botanique

L'arbre à thé (Tea tree en anglais) appartient à la famille des Myrtacées. Il s'agit d'un arbre de taille moyenne, mesurant de quatre à six mètres de hauteur. Ses feuilles sont persistantes, de couleur verte et en forme d'aiguille. Lors de la période de floraison, les fleurs de couleur blanche et de forme allongée à quatre pétales et quatre sépales sont rassemblées en inflorescence (figure 8).



Figure 8 : Arbre à thé

Source : *herbier-du-diois.com*

❖ Origine et répartition géographique

L'arbre à thé est une plante originaire d'Australie qui se développe dans les zones ensoleillées au sol humide, en particulier dans les régions côtières (Carson *et al*, 2006). On le retrouve aujourd'hui dans de nombreuses aires au climat subtropical comme la Papouasie, la Nouvelle-Guinée, l'Indonésie, le Cambodge ou encore la Thaïlande.

❖ Usage traditionnel

En médecine traditionnelle Australienne, l'arbre à thé était utilisé par les peuples Aborigènes afin de traiter les rhumes, les infections de la peau ainsi que les piqûres et les morsures d'insectes. Durant la deuxième guerre mondiale, l'huile essentielle d'arbre à thé faisait partie

des trousse de premiers secours des soldats de l'armée Australienne, dans le but de soigner les plaies infectées. Depuis, son usage dans le traitement des infections, en particulier cutanées, a perduré (Sharifi-Rad *et al*, 2017).

❖ Partie(s) utilisée(s)

Les feuilles, qui contiennent des glandes riches en huile essentielle, sont utilisées en phytothérapie.

❖ Composition chimique de l'huile essentielle issue des feuilles (non exhaustive), d'après Sharifi-Rad *et al* (2017).

- Monoterpènes : composants majoritaires
- Sesquiterpènes
- Composés terpéniques oxygénés
- Phénylpropènes
- Composés aromatiques

❖ Activité antibactérienne

Les bactéries sensibles *in vitro* à l'activité antibactérienne de l'huile essentielle d'arbre à thé sont rassemblées dans le tableau III. Le spectre est large et inclus plusieurs souches résistantes aux antibiotiques classiques comme des SARM.

Tableau III : Spectre de bactéries sensibles *in vitro* à l'huile essentielle d'arbre à thé

Source : Sharifi-Rad *et al*, 2017 ; Meroni *et al*, 2020

Bactéries à Gram +	Bactéries à Gram -
<i>Actinomyces viscosus</i> , <i>Actinomyces spp.</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Corynebacterium spp</i> , <i>Enterococcus faecali</i> , <i>Enterococcus faecium</i> (résistant à la vancomycine), <i>Lactobacillus spp</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la métilcilline, <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Bacteroides spp</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Porphyromonas endodontalis</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella spp.</i> <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

La concentration minimale inhibitrice de l'huile essentielle varie entre 0,25 et 5 % selon les bactéries.

Par ailleurs, une étude *in vitro* évaluant l'effet de l'huile essentielle d'arbre à thé sur la croissance de trois souches bactériennes (*E. faecium*, *S. aureus* et *P. aeruginosa*) a montré que la concentration de l'huile essentielle permettant d'obtenir un effet bactéricide était de 5 % pour *E. faecium* et *P. aeruginosa* et de 8 % pour *S. aureus* (Mickienè *et al*, 2011).

Certains des principaux constituants de l'huile essentielle ont été testés *in vitro* de manière individuelle afin de déterminer leur rôle dans l'action antibactérienne de la plante. Ainsi, il a été montré que des monoterpènes (eucalyptol, terpinène-1-ol-4, α -terpinéol) et un phénylpropène (méthyleugénol) engendrent une inhibition de la croissance des bactéries lorsqu'ils sont utilisés seuls. Ils font donc partie des principes actifs responsables de l'action antibactérienne de la plante. Le terpinène-1-ol-4 et l' α -terpinéol semblent être les plus actifs (Sharifi-Rad *et al*, 2017).

Une étude *in vitro* a mis en évidence que l'incubation de souches d'*E. coli* et de *S. aureus* en présence d'huile essentielle d'arbre à thé à la concentration minimale inhibitrice entraîne une inhibition de la respiration cellulaire ainsi qu'une altération structurale des membranes des bactéries (Cox *et al*, 2000). En présence de l'huile essentielle, le propidium iodide (agent intercalant des acides nucléiques fluorescent) était assimilé par les bactéries. Les membranes étant normalement imperméables à ce composant, ce résultat a donc mis en évidence une augmentation de la perméabilité cellulaire. Une fuite du potassium cellulaire a aussi été observée et constitue un autre argument en faveur de l'altération membranaire, qui représente la principale hypothèse quant au mécanisme d'action antibactérienne de l'arbre à thé.

Chez l'Homme, un essai clinique randomisé et contrôlé a été mené sur 250 patients hospitalisés atteints de lésions cutanées afin d'évaluer l'effet de l'huile essentielle d'arbre à thé sur des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (Dryden *et al*, 2004). Les patients ont reçu soit un traitement topique classique (désinfection au gluconate de chlorhexidine 4%, crème contenant du sulfadiazine argentique 1%), soit de la phytothérapie (nettoyant contenant de l'huile essentielle d'arbre à thé à 5 % et crème contenant de l'huile essentielle d'arbre à thé à 10 %). A l'issue des 5 jours de traitement, l'application des produits à base d'huile essentielle d'arbre à thé a permis une éradication plus efficace des bactéries que le traitement classique, avec une bonne tolérance clinique par ailleurs.

En dermatologie canine, une étude multicentrique a été menée sur cinquante-trois chiens présentant des signes de dermatite localisée, dont cinq présentant une pyodermite interdigitée et quatre une pyodermite des plis (Fitzi *et al*, 2002). L'application biquotidienne d'une émulsion avec une teneur en huile essentielle d'arbre à thé à 10% pendant 1 mois a permis une réduction significative de la présence de pus et de pustules par rapport aux lésions

présentes avant le début du traitement. Bien que menée sur un faible effectif, cette étude laisse donc entrevoir des possibilités d'utilisation de l'huile essentielle en cas d'infection cutanée chez le chien.

❖ Autres propriétés notables

L'huile essentielle d'arbre à thé présente également une activité antifongique *in vitro*. Il a ainsi été montré une inhibition de la croissance de plusieurs agents d'infections fongiques en médecine vétérinaire comme *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* (Sharifi-Rad *et al*, 2017) et *Malassezia pachydermatis* (Fitzi *et al*, 2002).

In vitro, une activité antivirale contre des herpes virus simplex (HSV-1 et HSV-2) et une activité antiprotozoaire contre *Leishmania major*, *Trypanosoma brucei* et *Trichomonas vaginalis* ont également été mises en évidence (Pazyar *et al*, 2012).

Chez l'Homme, une action anti-inflammatoire sur les muqueuses de la cavité buccale a été rapportée, avec une réduction significative des lésions de gingivite chronique après application de gel à base d'huile essentielle d'arbre à thé à 2,5 % (Soukoulis et Hirsch, 2004).

Enfin, l'étude de Fitzi *et al* (2002) a également mis en évidence un effet antiprurigineux par voie topique, avec une réduction significative du prurit après 4 semaines de traitement chez 92,6 % des chiens inclus dans l'essai thérapeutique.

❖ Indications en thérapeutique anti-infectieuse

En médecine humaine, l'Agence Européenne du Médicament recommande l'usage topique de l'huile essentielle d'arbre à thé pour ses propriétés anti-infectieuses dans les indications suivantes : plaies superficielles et morsures d'insecte, furoncles et acné modérée, et dermatophytose podale. Une autre indication concerne la dermatite séborrhéique à *Malassezia spp* (EMA, 2013).

Chez le chien, bien que menée sur un faible effectif l'étude de Fitzi *et al* (2002) laisse entrevoir des possibilités d'utilisation de l'huile essentielle en cas de pyodermite.

❖ Toxicité et effets indésirables

L'Agence Européenne des Médicaments a décrit l'usage topique chez l'Homme comme étant sûr lorsque le produit est appliqué pendant une durée inférieure à 1 mois (EMA, 2013b). Des réactions mineures de dermatite de contact se manifestant par un érythème, du prurit, une sensation d'irritation ou de brûlure ont été décrites. Leur fréquence n'est pas connue mais il semble que ces effets indésirables soient rares.

Si l'huile essentielle non diluée peut être utilisée par voie locale chez l'Homme sans effet indésirable majeur, ce n'est pas le cas chez les carnivores domestiques. Une étude rétrospective sur la toxicité de l'huile essentielle concentrée à 100 % chez le chien et le chat a mis en évidence que son usage pouvait entraîner des troubles neurologiques graves voire mortels (Khan *et al*, 2014). Les signes cliniques rapportés étaient la dépression du système nerveux central, l'ataxie, la parésie, l'hypersalivation et les trémulations musculaires, y compris lors d'application topique uniquement. Les chats étaient plus nombreux à développer des troubles majeurs que les chiens. Les composants impliqués dans la toxicité neurologique ne sont pas connus à ce jour.

Dans l'étude multicentrique de Fitzi *et al* (2002), deux des cinquante-trois chiens ont présenté une réaction indésirable imputable à l'application de la préparation à base d'huile essentielle d'arbre à thé concentrée à 10 %. Une réaction d'irritation locale et d'hyperhémie a conduit à l'arrêt du traitement, et une réaction érythémateuse et prurigineuse légère n'a pas nécessité l'arrêt du traitement.

Par voie orale, l'huile essentielle présente une toxicité pour le système nerveux central et des manifestations d'ataxie et de faiblesse musculaire ont été rapportées chez l'Homme et l'animal (EMA, 2013b ; Khan *et al*, 2014).

❖ Contre-indications, interactions et conditions d'utilisation

L'emploi d'huile essentielle d'arbre à thé par voie topique dans les conditions adaptées ne présente pas de contre-indication connue à ce jour.

Aucune interaction n'a été rapportée à ce jour.

L'huile essentielle ne doit jamais être appliquée pure sur la peau des carnivores domestiques : il est recommandé de la diluer dans une huile végétale ou d'utiliser une préparation cosmétique commerciale contenant de l'huile essentielle en quantité contrôlée.

Pour le traitement des furoncles l'Agence Européenne du Médicament recommande l'usage d'une préparation liquide ou semi-solide contenant 10 % d'huile essentielle, avec une application locale une à trois fois par jour pendant une durée n'excédant pas 4 semaines.

Dans l'étude de Fitzi *et al* (2002), pour la prise en charge de pyodermite localisée modérée il est également recommandé l'application d'une préparation à 10 % en huile essentielle, deux fois par jour pendant 4 semaines.

L'huile essentielle d'arbre à thé possède donc *in vitro* une activité antibactérienne à large spectre due à la présence de monoterpènes provoquant une inhibition de la respiration cellulaire et une altération structurale des membranes. Une activité antifongique, antivirale et antiparasitaire ont aussi été mises en évidence *in vitro*. Des essais cliniques ont confirmé l'intérêt de préparations topiques à base d'huile essentielle d'arbre à thé pour la prise en charge d'infections bactériennes cutanées modérées, y compris chez le chien. En outre, l'huile essentielle est efficace *in vitro* sur *Staphylococcus pseudintermedius*, l'agent étiologique majeur des pyodermites canines.

6. Le sureau noir (*Sambucus nigra*)

❖ Classification et description botanique

Le sureau noir appartient à la famille des Adoxacées. C'est un arbuste pouvant mesurer jusqu'à huit mètres de hauteur, reconnaissable à ses branches souvent arquées. Il porte des feuilles caduques opposées à pourtour dentelé et lors de la période de floraison des petites fleurs blanches à cinq pétales rassemblées en inflorescences. Les fruits sont des baies noires d'aspect luisant mesurant environ 6 mm de diamètre, contenant chacune trois graines (figure 9).



Figure 9 : Sureau noir

Source : biologie.ens-lyon.fr

❖ Origine et répartition géographique

Le sureau noir est une plante native d'Europe et d'Afrique du Nord. Il a été progressivement introduit dans d'autres régions du monde comme l'Amérique du Nord, la Nouvelle-Zélande, le Sud de l'Australie et l'Est de l'Asie (Młynarczyk *et al*, 2018). Le sureau se développe particulièrement bien sur les sols riches en nitrates et en phosphates et pousse principalement dans les champs et en lisière de bois. Actuellement, l'Allemagne et l'Autriche sont les principaux pays producteurs de sureau noir (Mocanu et Amariei, 2022).

❖ Usage traditionnel

Des écrits très anciens rapportent l'utilisation du sureau comme plante médicinale : au cinquième siècle avant Jésus-Christ, le médecin grec Hippocrate évoquait déjà son usage dans certains de ses textes. Les baies mais aussi les fleurs, les feuilles, l'écorce et les racines étaient traditionnellement utilisés pour diminuer les symptômes liés aux rhumes et aux syndromes grippaux, soulager les rhumatismes, ou encore lutter contre les migraines (Mocanu et Amariei, 2022 ; Senica *et al*, 2016).

❖ Partie(s) utilisée(s)

Ce sont principalement les fleurs et les fruits mûrs qui sont utilisés en phytothérapie moderne (Młynarczyk *et al*, 2018).

❖ Composition chimique des fleurs et des fruits (non exhaustive) d'après Mocanu et Amariei (2022) :

- Flavonoïdes : anthocyanines et proanthocyanidines
- Acides phénoliques
- Acides organiques
- Lectines
- Vitamines A et C
- Sucres (fructose, saccharose)

La composition qualitative des fleurs et des fruits est similaire. Les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes (anthocyanines, proanthocyanidines) sont les principes actifs majoritairement responsables des effets biologiques de la plante. Leur quantité dépend de la partie de la plante considérée ainsi que de son stade de maturité. Dans l'étude de Senica *et al* (2019), la quantité de composés phénoliques dans les fleurs était ainsi 13 % plus importante que dans les fruits. Il a également été mis en évidence que des facteurs géographiques et climatiques avaient un impact sur la quantité de composés phénoliques présents dans les différentes parties de la plante (Senica *et al*, 2016).

❖ Activité antivirale

Au vu de l'usage traditionnel du sureau pour traiter les syndromes grippaux, des études ont cherché à évaluer son effet sur des virus responsables d'infections respiratoires. Il a ainsi été montré qu'un extrait standardisé de baies de sureau entraînait *in vitro* et à des concentrations non cytotoxiques une diminution du nombre de cellules infectées par une souche d'influenza virus B par rapport aux cultures non traitées (Krawitz *et al*, 2011). Les études *in vitro* sur

l'activité antivirale du sureau utilisent pour la plupart des extraits de fruits ; l'activité antivirale potentielle des fleurs semble avoir été peu étudiée.

Les données de la littérature concernant les principaux virus sensibles à l'action du sureau *in vitro* sont présentées dans le tableau IV.

Tableau IV : principaux virus sensibles à l'activité du sureau *in vitro*

Virus à ARN	Virus à ADN
Influenza virus B souche Mass (Krawitz <i>et al</i> , 2011) Influenza virus A souche H1N1 (Roschek <i>et al</i> , 2009) souche H5N1 (Krawitz <i>et al</i> , 2011) Coronavirus de la bronchite infectieuse aviaire (Chen <i>et al</i> , 2014)	Herpès virus simplex type 1 (HSV-1) (Mocanu et Amariei, 2022)

Bien que l'écorce ne soit pas une partie de la plante classiquement utilisée en phytothérapie moderne, la littérature mentionne l'activité antivirale d'un extrait d'écorce de sureau sur le virus de l'immunodéficience féline (FIV), (Młynarczyk *et al*, 2018).

In vivo, l'administration par voie orale d'une fraction de jus concentré de sureau à des souris infectées par une souche d'influenza virus A a permis une réduction significative de la prolifération virale dans le liquide récolté par lavage bronchoalvéolaire par rapport au groupe contrôle (Kinoshita *et al*, 2012).

Il semble que le sureau soit capable d'inhiber la réplication virale en phase précoce de l'infection. Dans le cas des influenza virus A, le mécanisme implique l'action de certains composés phénoliques sur les glycoprotéines de l'enveloppe virale (hémagglutinine et neuraminidase). Il a ainsi été mis en évidence que l'efficacité du sureau *in vitro* sur la souche H1N1 était due à la capacité de deux flavonoïdes à se fixer sur l'hémagglutinine virale (Roschek *et al*, 2009). Cette glycoprotéine étant nécessaire à l'attachement du virus aux cellules hôtes, les flavonoïdes empêchent donc l'entrée du virus dans les cellules et leur infection. La neuraminidase a également été identifiée comme une cible d'action. Il a été montré *in vitro* qu'une anthocyanine issue d'un extrait de sureau était capable de se fixer sur le site actif de la neuraminidase. En conséquence, elle ne peut plus effectuer le clivage de l'acide sialique qui relie le virion à la cellule hôte. Le sureau inhibe donc également la propagation des nouveaux virions (Swaminathan *et al*, 2013). Dans le cas du coronavirus aviaire (IBV), il a été montré par microscopie électronique que l'incubation du virus en présence d'extrait de sureau entraînait une altération structurale de son enveloppe, ce qui rend probablement le virus incapable de se fixer aux cellules hôtes pour les infecter (Chen *et al*, 2014). Bien que les capacités

d'inhibition du sureau sur les virus influenza de type B aient été démontrées *in vitro*, le mécanisme d'action ne semble pas avoir été étudié.

Chez l'Homme, des essais cliniques ont mis en évidence l'intérêt du sureau pour diminuer la durée et l'intensité des épisodes de rhumes et de syndromes grippaux.

Un essai clinique randomisé en double aveugle incluant 312 participants a ainsi mis en évidence une diminution significative de la durée et de la sévérité des épisodes de rhume chez les sujets ayant reçu de l'extrait de sureau par voie orale en prévention (Tiralongo *et al*, 2016). Dans un autre essai clinique du même type mené chez 66 individus atteints de la grippe (infection par influenza virus A ou B avérée), la prise de sirop à base de baies de sureau par voie orale a permis une réduction d'en moyenne 4 jours de la durée de l'épisode chez les sujets traités (Zakay-Rones *et al*, 2004).

❖ Activité antibactérienne

Les données sur l'activité antibactérienne du sureau sont moins nombreuses que celles concernant son activité antivirale. Il a néanmoins été montré que le sureau possède *in vitro* une activité antibactérienne contre plusieurs germes à Gram positif et négatif : *Staphylococcus aureus* (y compris des souches résistantes à la méthicilline), *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella poona* (Hearst *et al*, 2010), *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Micrococcus luteus* et *Pseudomonas fragii* (Przybylska-Balcerek *et al*, 2021). Par ailleurs, l'extrait de fleurs de sureau semble présenter une meilleure efficacité que l'extrait de fruits (Hearst *et al*, 2010).

Le sureau ayant une action contre des virus à tropisme respiratoire, une étude s'est intéressée à l'effet de la plante sur des bactéries responsables de surinfections du tractus respiratoire. Il a été montré qu'un d'extrait de baies de sureau entraînait *in vitro* une inhibition significative de la croissance de *Streptococcus pyogenes*, de plusieurs Streptocoques du groupe C et G et de *Branhamella catarrhalis* (Krawitz *et al*, 2011). Notons que l'extrait de sureau utilisé dans cette étude n'a pas eu d'effet bactériostatique sur *S. aureus*, contrairement au résultat obtenu dans une autre étude (Hearst *et al*, 2010). D'autres études sont donc nécessaires pour déterminer la composition qualitative et quantitative des extraits permettant d'atteindre un spectre d'action antibactérienne déterminé.

❖ Activité immunomodulatrice

Le sureau semble capable d'agir sur certains facteurs de l'immunité innée. *In vitro*, il a ainsi été mis en évidence une augmentation significative de la production de trois cytokines, l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 8 (IL-8) et le TNF, par des cellules cultivées en présence d'extraits de sureau (Torabian *et al*, 2019).

Il semble également que l'immunité adaptative puisse être stimulée. *In vivo*, un extrait de sureau a entraîné une augmentation significative du titre sérique en anticorps neutralisant chez des souris infectées par une souche d'influenza virus A (Kinoshita *et al*, 2012).

❖ Autres propriétés notables

Les extraits de fleurs et de fruits de sureau possèdent une activité anti-inflammatoire basée sur la capacité des composés phénoliques qu'ils contiennent à diminuer la production et la libération d'oxyde nitrique par les macrophages activés (Ho *et al*, 2017). Pour rappel, l'oxyde nitrique est impliqué dans les mécanismes de défense de l'organisme face aux agressions ; présent en grande quantité et de façon persistante il est cependant dommageable pour les cellules.

Ces extraits possèdent aussi une importante activité antioxydante liée à la capacité des composés phénoliques (anthocyanines notamment) à piéger certains radicaux libres. Par ailleurs, il a été démontré que les fruits possèdent une plus forte activité antioxydante que les fleurs (Ferreira *et al*, 2020).

Les autres propriétés du sureau mentionnées dans la littérature sont le potentiel antitumoral et antidépresseur de la plante, son effet diurétique ainsi que la régulation de la lipidémie (Młynarczyk *et al*, 2018).

❖ Indications en thérapeutique anti-infectieuse

Au vu des données de la littérature, chez l'Homme les extraits de fleurs et de fruits de sureau sont principalement indiqués pour la prise en charge précoce des infections respiratoires (rhume, syndromes grippaux). L'Agence européenne des médicaments déclare dans une monographie que l'extrait de fleurs de sureau est un « médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les premiers symptômes du rhume » (EMA, 2018). Elle souligne qu'en dépit du manque de preuves provenant d'essais cliniques en quantité suffisante, l'efficacité de l'extrait de fleurs de sureau pour cette indication clinique est plausible (EMA 2018b).

A ce jour, aucun essai clinique sur l'utilisation du sureau pour traiter les infections respiratoires n'a été mené chez les carnivores domestiques.

❖ Toxicité et effets indésirables

La toxicité potentielle du sureau est liée à la présence de cyanoglycosides (sambunigrine notamment). Les cyanoglycosides sont des molécules de défense de la plante face aux herbivores qui peuvent être transformées par les enzymes végétales endogènes en un composé toxique pour l'Homme et l'Animal, le cyanure d'hydrogène (Appenteng *et al*, 2021).

L'intoxication au cyanure d'hydrogène entraîne des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), des troubles cardiaques (tachycardie) ainsi qu'une dépression du système nerveux central et du système respiratoire (Ulbricht *et al*, 2014). La dose létale par voie orale de cyanure d'hydrogène chez l'Homme varie entre 0,5 mg/kg et 3,5 mg/kg de poids (Wink, 1997). Toutes les parties de la plante contiennent des cyanoglycosides en quantité variable. Les racines, les feuilles et l'écorce de sureau sont les parties les plus riches en cyanoglycosides (Ulbricht *et al*, 2014).

Dans un rapport d'évaluation sur les baies de sureau, l'Agence européenne des médicaments rapporte un cas d'intoxication chez un groupe d'individus ayant consommé du jus artisanal de sureau. Les troubles digestifs et neurologiques qui s'en sont suivis ont été imputés aux glycosides cyanogènes contenus dans les feuilles, l'écorce et les bourgeons incorporés avec les baies dans la préparation (EMA, 2018c) Dans une étude comparative de la concentration en cyanoglycosides des feuilles, des fleurs et des baies de sureau, il a été mis en évidence que les feuilles sont les plus riches en cyanoglycosides (1033 µg/g), suivies des fleurs (414 µg/g) puis des fruits mûrs (58 µg/g), ce qui rend ces deux derniers compatibles avec la consommation humaine (Senica *et al*, 2019). L'Agence européenne des médicaments précise que « les fruits peuvent être consommés sans danger lorsqu'ils sont mûrs, cuits ou séchés ». Elle déclare également que « la fleur de sureau peut être reconnue comme sûre quand elle est utilisée aux doses recommandées sous les conditions spécifiées dans la monographie », en précisant que cette déclaration s'applique aux préparations à base de fleurs séchées et broyées et aux extraits liquides (EMA, 2018d)

Dans les essais cliniques menés chez l'Homme, les évènements indésirables rapportés à la suite de la consommation de préparations à base de baies de sureau (sirop et extrait aqueux) sont rares voire absents, et généralement mineurs (Tiralongo *et al*, 2016 ; Zakay-Rones *et al*, 2004).

Chez la souris, aucun effet secondaire n'a été mis en évidence à la suite de la prise orale de jus de sureau (Kinoshita *et al*, 2012).

❖ Contre-indications, interactions et conditions d'utilisation

Le sureau noir doit être utilisé avec précaution chez les sujets diabétiques, en raison de la possible stimulation du métabolisme du glucose et de l'augmentation de la libération d'insuline. En raison d'un manque de données cliniques, l'usage n'est pas recommandé en cas de gestation ou de lactation (Ulbricht *et al*, 2014).

Le dictionnaire Vidal® rapporte une possible augmentation de l'effet des traitements diurétiques.

Le sureau noir est disponible en France pour l'usage vétérinaire sous forme d'extrait de plantes standardisé (voie orale) :

- SUREAU, *Sambucus nigra* L. Partie utilisée : baies. (Wamine®)

A ce jour, la littérature n'offre pas de données précises concernant la posologie.

Le sureau noir possède donc *in vitro* une activité antivirale directe, en particulier sur les influenza virus A et B responsables d'infections respiratoires. Certains composés phénoliques contenus dans la plante sont capables d'inhiber la fixation et l'entrée des virus dans les cellules, ainsi que leur propagation de cellule en cellule. Une activité antibactérienne sur des germes responsables d'infections respiratoire a aussi été démontrée. En outre, le sureau possède des propriétés immunostimulantes qui renforcent son intérêt en infectiologie. Les essais cliniques sont cependant peu nombreux et concernent à ce jour uniquement l'Homme. Leur développement en médecine vétérinaire sera nécessaire afin de préciser les indications et les conditions d'utilisation chez les carnivores domestiques.

7. Le cyprès commun (*Cupressus sempervirens*)

❖ Classification et description botanique

Le cyprès appartient à la famille des Cupressacées. Il s'agit d'un arbre de forme conique mesurant entre 20 et 30 mètres de hauteur (figure 10). Les rameaux portent des feuilles persistantes, écailleuses de couleur verte et de forme triangulaire. Des glandes riches en huile essentielle sont présentes en partie dorsale des feuilles. Les fruits (également appelés noix de cyprès) sont des cônes gris brun à écailles ligneuses, mesurant deux à trois centimètres de large (figure 11).



Figure 10 : Cyprès

Source : jardindupicvert.com



Figure 11 : Noix de cyprès

Source : *pileje.be*

❖ Origine et répartition géographique

Le cyprès commun, aussi appelé cyprès méditerranéen, est une plante native d'Europe orientale et d'Asie occidentale. Il est très fréquemment rencontré dans les régions méditerranéennes, y compris en France (Goetz et Ghedira, 2012).

❖ Usage traditionnel

Dans les pays du bassin méditerranéen comme la Turquie, l'Espagne ou la Syrie les feuilles et les fruits de cyprès étaient traditionnellement utilisés pour leurs propriétés antiseptiques, antiparasitaires, antispasmodiques et vasoconstrictrices (Orhan et Tumen, 2015).

❖ Partie(s) utilisée(s)

L'huile essentielle de cyprès, essentiellement produite à partir des rameaux feuillés, est employée en usage externe uniquement (Goetz et Ghedira, 2012). Le fruit encore vert est également utilisé en phytothérapie moderne, généralement sous forme d'extrait éthanolique. Dans la partie qui va suivre, nous nous intéresserons uniquement aux extraits de noix.

❖ Composition chimique des fruits (non exhaustive) d'après Goetz et Ghedira (2012) et Guinobert *et al* (2018) :

- Polysaccharides
- Acides aminés
- Acides phénoliques
- Tanins catéchiques (dont proanthocyanidines)
- Flavonoïdes
- Acides diterpéniques
- Huile essentielle (monoterpènes, sesquiterpènes, alcools, esters)

A noter : la teneur en huile essentielle étant de 0,2 à 1 % dans les fruits et de 2 % dans les feuilles, ces dernières sont majoritairement utilisées pour l'extraction de l'huile essentielle.

❖ Activité antivirale

In vitro, l'extrait de noix de cyprès possède une activité antivirale dirigée contre différents types de virus (enveloppés ou non, à ADN ou à ARN).

Il a ainsi été mis en évidence l'effet virucide d'un extrait standardisé hydroéthanolique de cônes frais sur quatre virus fréquemment impliqués dans les syndromes respiratoires chez l'Homme (coronavirus, virus influenza A (souche H1N1), virus parainfluenza de type 3, rhinovirus), et sur trois virus responsables d'atteintes respiratoires et digestives chez les bovins (herpèsvirus bovin de type 1, virus respiratoire syncytial bovin, rotavirus), (Guinobert *et al*, 2018). L'extrait concentré à 80 % a entraîné un effet virucide sur l'ensemble des virus testés, et l'extrait concentré à 40 % sur quatre d'entre eux (coronavirus, virus parainfluenza de type 3, virus respiratoire syncytial bovin, rotavirus).

Un extrait éthanolique de noix de cyprès a également montré des propriétés antivirales *in vitro* sur un Herpèsvirus simplex de type 1 (HSV-1), agent de l'herpès labial chez l'Homme (Emami *et al*, 2009). Après infection des cellules par le virus, la charge virale a été mesurée en présence de l'extrait et comparée avec la charge virale obtenue en présence d'un contrôle positif, l'acyclovir. Il a ainsi été mis en évidence une inhibition de la réplication virale pour des concentrations en extrait de noix de cyprès allant de 12,5 à 400 µg/mL (concentrations non cytotoxiques). L'effet était dose dépendant et supérieur ou égal à celui obtenu avec l'acyclovir.

Il a été montré que les proanthocyanidines présentes dans la noix de cyprès sont impliquées dans l'activité antivirale de la plante. Une étude *in vitro* a mis en évidence l'activité antivirale d'une fraction de polymère de proanthocyanidine extraite de noix de cyprès sur deux Rétrovirus responsables d'atteintes du système immunitaire chez l'Homme : le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) et un virus T-lymphotrope humain (HTLV), (Amouroux *et al*, 1998). A la concentration de 50 µg/mL, la fraction a entraîné une inhibition de l'infectivité virale de plus de 96 % pour les deux virus testés. Cet effet a été obtenu à des concentrations compatibles avec la viabilité des cellules : la cytotoxicité était négligeable à 50 µg/mL et nulle à la concentration inhibitrice médiane (IC50).

Les principaux virus sensibles à l'activité de la noix de cyprès *in vitro* sont résumés dans le tableau V.

Tableau V : principaux virus sensibles à la noix de cyprès *in vitro*

	Virus à ARN	Virus à ADN
Enveloppé	Coronavirus Virus influenza A (souche H1N1) Virus parainfluenza de type 3 (HPIV-3) Virus respiratoire syncytial bovin (BRSV) Virus de l'immunodéficience humaine (HIV) Virus T-lymphotrope humain (HTLV)	Herpèsvirus bovin de type 1 (BHV-1) Herpèsvirus simplex de type 1 (HSV-1)
Nu	Rhinovirus Rotavirus	

Dans le cas des rétrovirus, il semble que le mécanisme impliqué soit lié à la capacité des proanthocyanidines à se fixer sur les glycoprotéines de l'enveloppe virale. Les biocomplexes ainsi formés empêcheraient ensuite l'adhésion aux cellules hôtes et *in fine* la réplication virale (Amouroux *et al*, 1998). Dans le cas des virus nus, l'effet antiviral pourrait être aussi lié à l'inhibition de la fixation des virus aux cellules hôtes, par interaction des proanthocyanidines avec les protéines de la capsid (Guinobert *et al*, 2018). L'effet des extraits de plantes est cependant basé sur un mélange de substances interagissant de façon complexe pour produire des synergies. On ne peut donc exclure que d'autres composés du cyprès soient impliqués dans ses propriétés antivirales.

❖ Indication en thérapeutique anti-infectieuse

Le cyprès semble particulièrement indiqué pour les infections virales du tractus respiratoires (toux de chenil, coryza). Certains ouvrages recommandent aussi son usage pour les infections virales de la sphère digestive (MAY, 2014).

❖ Toxicité et effets indésirables

A ce jour, les données concernant la toxicité potentielle de l'extrait de noix de cyprès sont peu nombreuses. Dans une étude *in vivo* visant à évaluer l'effet de la plante sur le profil lipidique de rats, l'administration d'un extrait de noix de cyprès par voie orale à 30 individus pendant 24 semaines n'a pas entraîné de modification des paramètres biochimiques et hématologiques (Karkabounas *et al*, 2003).

❖ Contre-indications, interactions et conditions d'utilisation

Aucune contre-indication à l'utilisation de l'extrait de noix de cyprès n'est connue à ce jour.

Le cyprès est disponible en France pour l'usage vétérinaire sous forme d'extrait de plantes standardisé (voie orale) :

- CYPRES, Cupressus sempervirens L. Partie utilisée : noix. (Wamine®)

Chez l'Homme, Goetz et Ghedira (2012) proposent l'administration de 1 à 3 cuillères à café par jour pour l'extrait glycéринé de plantes fraîches.

La noix de cyprès possède donc *in vitro* une activité antivirale sur différents types de virus. Les proanthocyanidines qu'elle contient sont impliqués dans le mécanisme d'action au travers de leur capacité à empêcher l'adhésion des virus aux cellules hôtes. D'autres études seront cependant nécessaires pour confirmer l'effet antiviral démontré *in vitro* et préciser les indications et les conditions d'utilisation chez les carnivores domestiques.

PARTIE III : ENQUETE AUPRES DES PRATICIENS ET ETUDIANTS VETERINAIRES

A. Objectifs

Comme nous l'avons vu précédemment, l'antibiorésistance est une problématique de santé publique majeure. La phytothérapie est proposée par le plan Ecoantibio 2 comme une thérapeutique pouvant permettre de limiter la prescription d'antibiotiques dans la cadre de lutte contre l'antibiorésistance. En parallèle, la phytothérapie connaît un fort essor au sein de notre société en tant qu'alternative aux produits pharmaceutiques d'origine synthétique.

En France, les données sur son utilisation en clinique vétérinaire demeurent peu nombreuses. D'après l'annuaire ROY, on estime qu'en 2017 environ 1 % des vétérinaires proposaient de la phytothérapie dans leur clinique (Priymenko *et al*, 2020).

Face à ce constat, l'enquête auprès des praticiens a pour but de faire un état de l'utilisation de la phytothérapie en pratique vétérinaire, en particulier dans le domaine des maladies infectieuses. Elle a également pour objectifs secondaires d'identifier les motivations et les freins à cet usage.

L'enquête menée en parallèle auprès des étudiants vétérinaires a pour but d'évaluer leur intérêt pour la phytothérapie, et d'identifier là aussi les motivations et les freins au développement de cette thérapeutique dans leur pratique future.

B. Matériel et méthode

Les formulaires, présentés en annexe X et Y, ont été construits avec le logiciel Google forms®. La première partie permet le recueil des données concernant le profil des répondants : sexe, âge, école diplômante et type d'activité pour les praticiens ; lieu d'études et filière pour les étudiants.

Dans le formulaire destiné aux praticiens, la seconde partie est en lien avec la pratique de la phytothérapie : intégration dans l'arsenal thérapeutique, fréquence et contexte d'utilisation, clés de motivation, freins et difficultés rencontrées. Dans le formulaire destiné aux étudiants, cette partie concerne leur intérêt pour les médecines complémentaires en général et pour la phytothérapie en particulier.

La troisième partie concerne la formation en phytothérapie. Pour les praticiens, il s'agit d'appréhender leur niveau en formation initiale et leur niveau en formation continue. Pour les étudiants, il s'agit d'appréhender leur niveau en formation initiale et leur intérêt pour l'enseignement de phytothérapie.

Enfin, la dernière partie est consacrée à la problématique de l'antibiorésistance, à sa perception au sein de la profession et à l'intérêt d'utiliser la phytothérapie pour limiter le recours aux antibiotiques.

L'enquête destinée aux praticiens a été diffusée par le biais de la liste de diffusion correspondant aux abonnés de La Semaine vétérinaire. Les vétérinaires ciblés sont donc des vétérinaires ayant une activité canine pure ou mixte en France. Le questionnaire a été adressé via un formulaire en ligne accessible pendant une période de neuf semaines, du 10 mars au 12 mai 2023.

L'enquête destinée aux étudiants a été diffusée par le biais du groupe Facebook « Etudiants Vétos de France » et par le biais de la liste de diffusion correspondant aux étudiants de dernière année de VetAgro Sup Lyon. Les étudiants ciblés sont donc les étudiants des quatre écoles nationales vétérinaires françaises de dernière année, et ce afin qu'ils aient eu accès à l'ensemble des cours et des options du cursus. Le questionnaire a été adressé via un formulaire en ligne accessible pendant une période de 18 semaines, du 5 janvier au 15 mai 2023.

C. Résultats

Au total, 264 praticiens et 73 étudiants ont répondu. La partie qui va suivre est consacrée à l'analyse statistique descriptive des résultats obtenus.

1. Résultats de l'enquête auprès des praticiens

a) Profil des répondants

La majorité des répondants au questionnaire sont des femmes (74 %). Les praticiens de plus de 50 ans sont les plus nombreux tandis que les moins de 30 ans sont minoritaires. La répartition des répondants selon leur âge est présentée dans la figure 12.

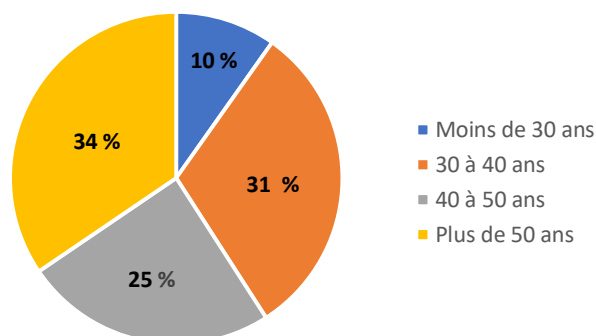


Figure 12 : répartition des vétérinaires interrogés selon leur âge

Concernant le diplôme, la majorité des vétérinaires ayant répondu sont issus d'une école française (84 %). La répartition entre les quatre ENV est la suivante : VetAgro Sup 24,8% ; Oniris 22,6% ; ENVA 30,7% ; ENVT 21,9%. Les vétérinaires issus d'un cursus à l'étranger viennent majoritairement de l'Université de Liège (11 %). Les autres répondants (6 %) ont obtenu leur diplôme dans différents pays : Italie, Grèce, Allemagne, Pologne, Roumanie, Autriche, Espagne et Venezuela.

Les praticiens exerçant une activité canine pure sont les plus nombreux (figure 13).

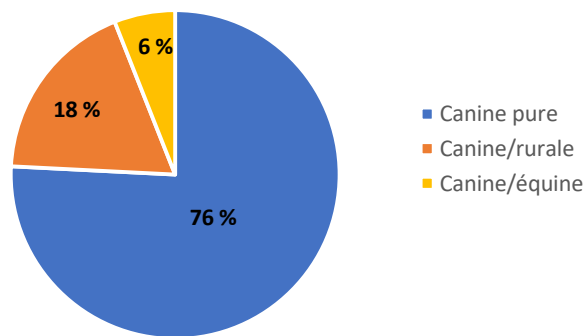


Figure 13 : répartition des vétérinaires interrogés selon leur type d'exercice

b) Recours à la phytothérapie

Parmi les vétérinaires interrogés, 85 % ont recours à la phytothérapie dans leur pratique clinique, la majorité l'employant de manière occasionnelle (figure 14).

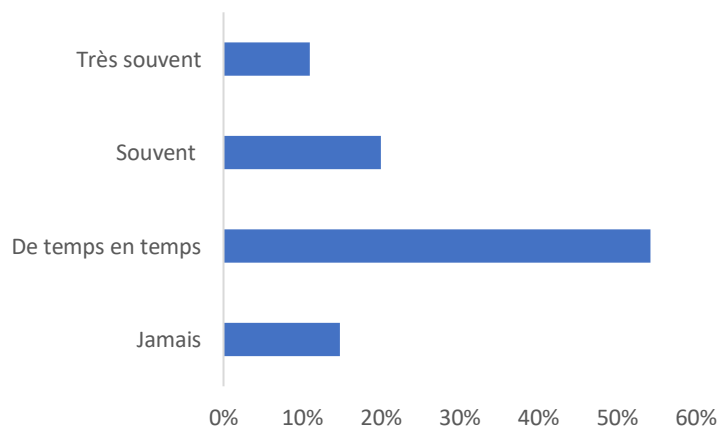


Figure 14 : fréquence d'utilisation de la phytothérapie en clinique chez les vétérinaires interrogés

Les praticiens de plus de 50 ans et ceux âgés de 30 à 40 ans sont les plus nombreux à avoir recours à la phytothérapie (respectivement 33 % et 32 % du total des répondants). Viennent ensuite les praticiens âgés de 40 à 50 ans (26%). Les praticiens de moins de 30 ans sont 9 % à déclarer utiliser les plantes en clinique.

Parmi les praticiens utilisant la phytothérapie dans leur pratique, la moitié (51 %) a répondu y avoir eu recours dans le contexte de maladies infectieuses (tout type d'infections confondues). Dans la majorité des cas, la phytothérapie est mise en place en parallèle d'un traitement antibiotique conventionnel (figure 15).

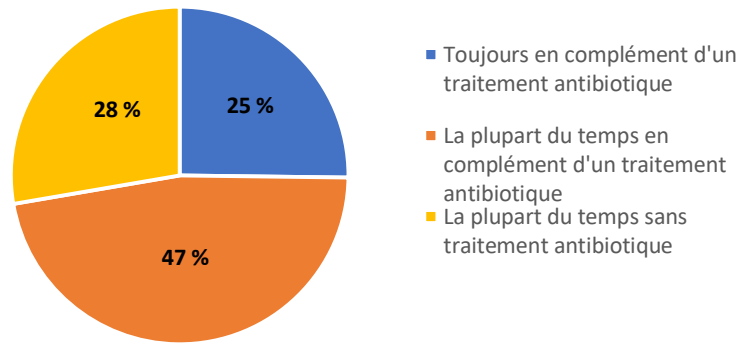
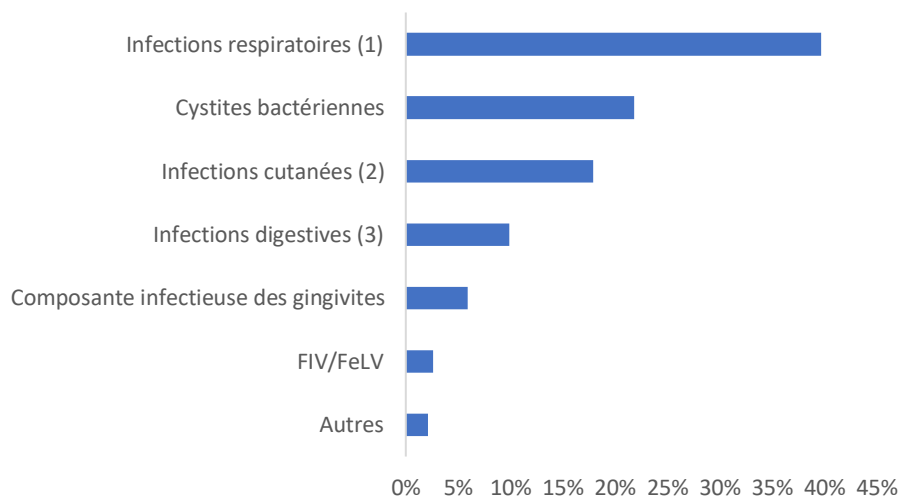


Figure 15 : Conditions de prescription de la phytothérapie en cas d'infection par les vétérinaires interrogés

Les vétérinaires étaient ensuite interrogés sur les principales indications pour lesquelles ils utilisent la phytothérapie, infections virales, bactériennes et parasitaires confondues (figure 16).



(1) : incluant les réponses « coryza », « toux de chenil » et « infections respiratoires »

(2) : incluant les réponses « pyodermite », « otite » et « dermatologie »

(3) : incluant les réponses « entérite », « parvovirose » et « infections digestives »

Figure 16 : Principales infections pour lesquelles la phytothérapie est utilisée

Les atteintes respiratoires semblent être le principal motif d'utilisation de la phytothérapie en contexte infectieux chez les vétérinaires interrogés. Par ailleurs, sur l'ensemble des résultats obtenus le coryza est l'indication la plus largement rapportée et représente 23 % du total des réponses. La toux de chenil est minoritaire et représente 3 % du total des réponses. Les figures 17 et 18 présentent les plantes les plus employées par les répondants pour la prise en charge du coryza et des cystites (en pourcentage du nombre total de plantes citées).

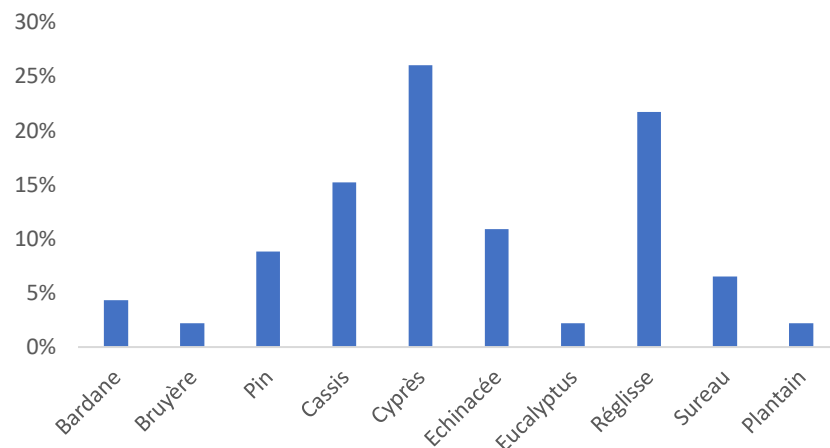


Figure 17 : Plantes utilisées dans la prise en charge du coryza (seules ou en association, tout type de forme galénique)

Pour la prise en charge du coryza, les vétérinaires interrogés utilisent pour la plupart une association de plusieurs plantes. Le Cyprès est la plante majoritaire (présente dans 11 des 15 associations de plantes citées par les répondants).

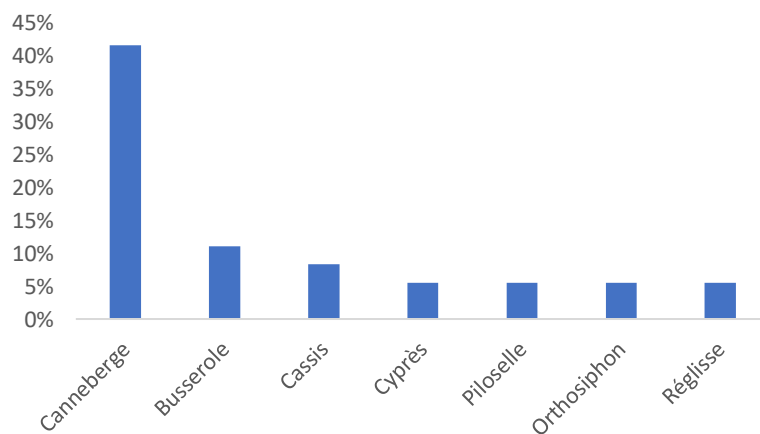


Figure 18 : Plantes utilisées dans la prise en charge des cystites (seules ou en association, tout type de forme galénique)

Dans le cas des cystites, la canneberge est la plante majoritairement utilisée (présente dans 15 des 19 associations de plantes citées). Contrairement au traitement du coryza, les vétérinaires utilisent dans 42 % des cas une seule plante dans la prise en charge des cystites, la plupart du temps de la canneberge. Pour les autres indications, le faible nombre de

réponses relatif aux plantes employées ne permet pas d'établir une représentation graphique pertinente. Nous pouvons cependant noter que dans le cas des infections cutanées l'Arbre à thé (Tea tree) est la plante la plus citée, suivie de la bardane. Les autres plantes sont l'aloé Vera et diverses huiles essentielles (romarin, camphrier, thym, clou de girofle). Dans le cas des infections digestives, le noyer et la réglisse sont les deux plantes les plus employées, le cyprès et la mélisse sont cités secondairement. Le tableau VI résume les principales plantes et associations de plantes utilisées par les vétérinaires interrogés.

Tableau VI : récapitulatif des associations de plantes les plus utilisées dans la prise en charge des principales infections traitées par phytothérapie

<u>Indication</u>	<u>Associations de plantes fréquentes</u>
Coryza	cyprès + réglisse cyprès + réglisse + cassis cyprès + cassis
Cystites	canneberge seule canneberge + busserole
Infections cutanées (hors otites)	arbre à thé bardane
Infections digestives	noyer + réglisse noyer + réglisse + mélisse

c) Motivations, difficultés et freins à l'utilisation de la phytothérapie en clinique

Pour les questions visant à identifier les motivations, les difficultés et les freins à l'utilisation de la phytothérapie dont les réponses sont présentées ci-après, les praticiens devaient indiquer pour chaque proposition un niveau d'intensité (pas du tout, faiblement, moyennement ou fortement). Les praticiens ayant répondu recourir à la phytothérapie étaient d'abord interrogés sur leurs motivations (figure 19).

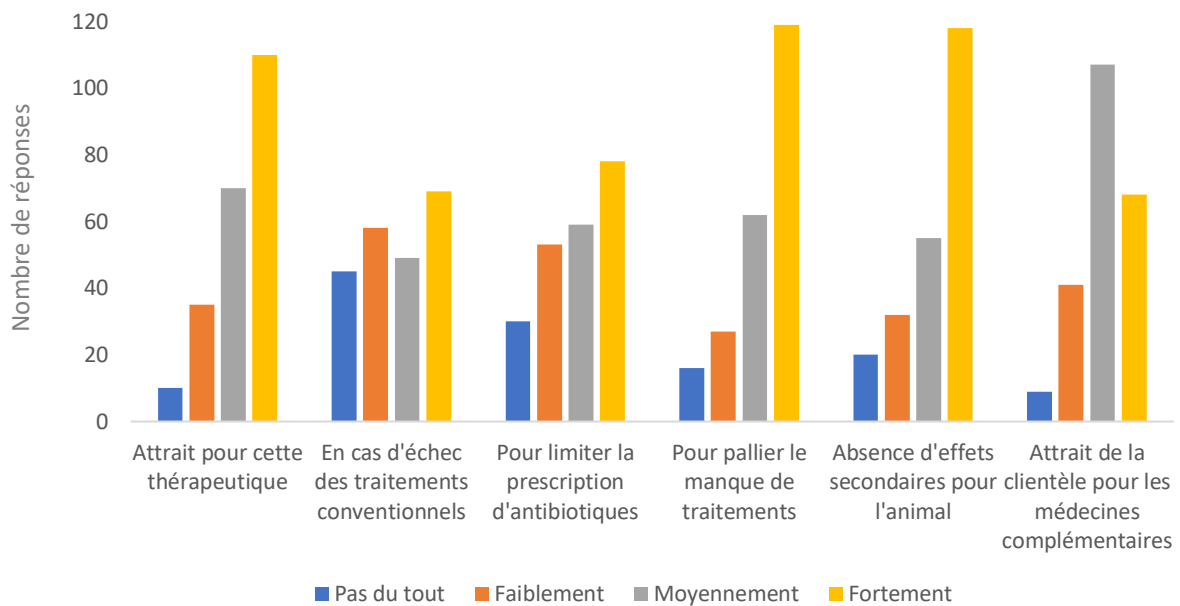


Figure 19 : clés de motivation à utiliser la phytothérapie chez les vétérinaires interrogés

Le souhait de pallier le manque de traitements conventionnels et l'absence d'effets secondaires pour l'animal sont les deux premières motivations, suivies par l'attrait personnel pour cette thérapeutique. L'attrait de la clientèle pour les médecines complémentaires est un facteur moyennement motivant pour la plupart.

Les praticiens ayant recours à la phytothérapie sans présenter d'attrait particulier pour cette thérapeutique sont ceux qui sont plutôt motivés par l'absence d'effet secondaire pour l'animal et l'attrait de la clientèle (facteurs identifiés comme des motivations fortes chez 22 % des répondants dans les deux cas). Par ailleurs, limiter la prescription d'antibiotiques est une motivation forte chez 51% des praticiens qui déclarent l'utiliser dans le contexte de maladies infectieuses.

Les autres motivations évoquées par les répondants sont présentées dans le tableau VII (non reprises dans les termes exacts). Ils avaient la possibilité de donner plusieurs réponses à cette question.

Tableau VII : autres motivations évoquées par les vétérinaires interrogés

<p>Autres raisons évoquées</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité - Action complémentaire aux traitements conventionnels - Prise en charge de l'animal dans la globalité - Coût pour les propriétaires - Possibilité d'une délivrance au comptoir - Usage possible sur le long terme - Impact environnemental limité
-------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Les praticiens étaient ensuite interrogés sur les difficultés auxquelles ils ont dû faire face en particulier au moment de débiter en phytothérapie (figure 20).

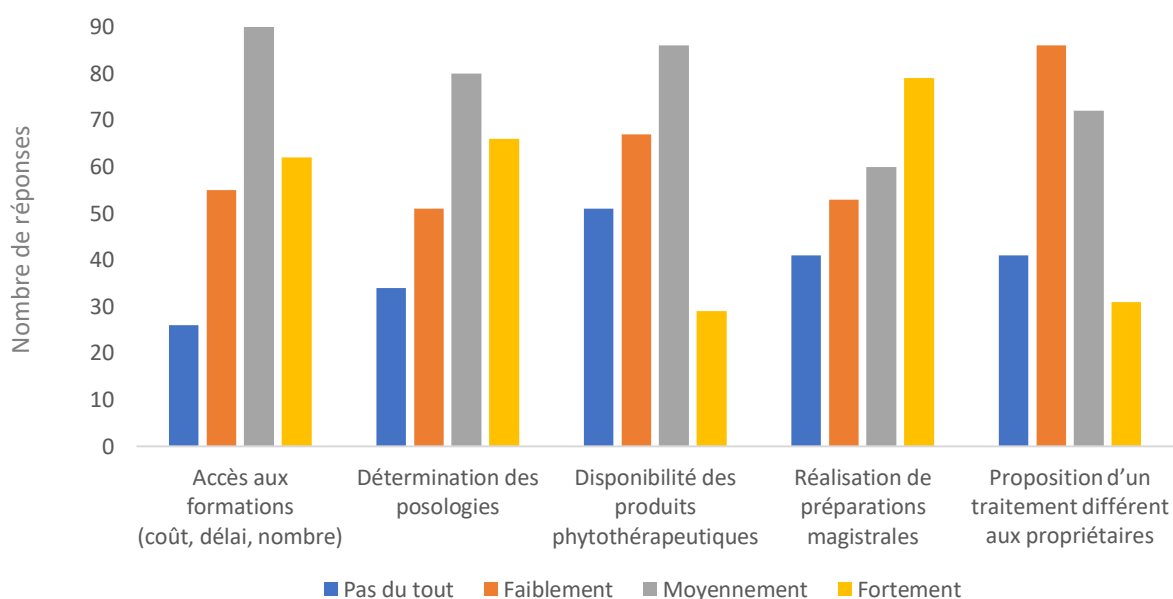


Figure 20 : difficultés rencontrées en phytothérapie chez les vétérinaires interrogés

La principale difficulté jugée forte chez les répondants est la réalisation des préparations magistrales. La détermination des posologies et l'accès aux formations viennent ensuite, bien que ces facteurs soient ressentis comme des difficultés moyennes par la plus grande part. La disponibilité des produits phytopharmaceutiques et le fait de proposer un traitement différent aux propriétaires sont des difficultés secondaires, jugées fortes chez une faible proportion de praticiens. Les autres difficultés évoquées par les répondants sont présentées dans le tableau VIII (non reprises dans les termes exacts). Ils avaient la possibilité de donner plusieurs réponses à cette question.

Tableau VIII : autres difficultés évoquées par les vétérinaires interrogés

<p><u>Autres difficultés évoquées</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Manque d'adhésion des confrères/consoeurs - Manque de données scientifiques - Coût pour les propriétaires - Difficulté d'administration des préparations magistrales - Contraintes pratiques (stockage, temps nécessaire) - Manque de données sur la législation - Crainte de l'échec thérapeutique - Manque de formulations prêtes à l'emploi - Démarche intellectuelle différente
--------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Les difficultés d'administration des préparations magistrales sont liées selon les répondants à leur manque d'appétence. Les contraintes pratiques évoquées concernent d'une part le stockage à la clinique (grand nombre de flacons d'EPS différents devant être à disposition) et d'autre part le temps consacré à la prescription de phytothérapie (choix des différentes plantes pour composer une formule adaptée et personnalisée et réalisation de la préparation magistrale).

Les praticiens n'ayant pas recours à la phytothérapie en clinique, qui représentent 15 % des répondants, étaient interrogés sur raisons de ce choix (figure 21).

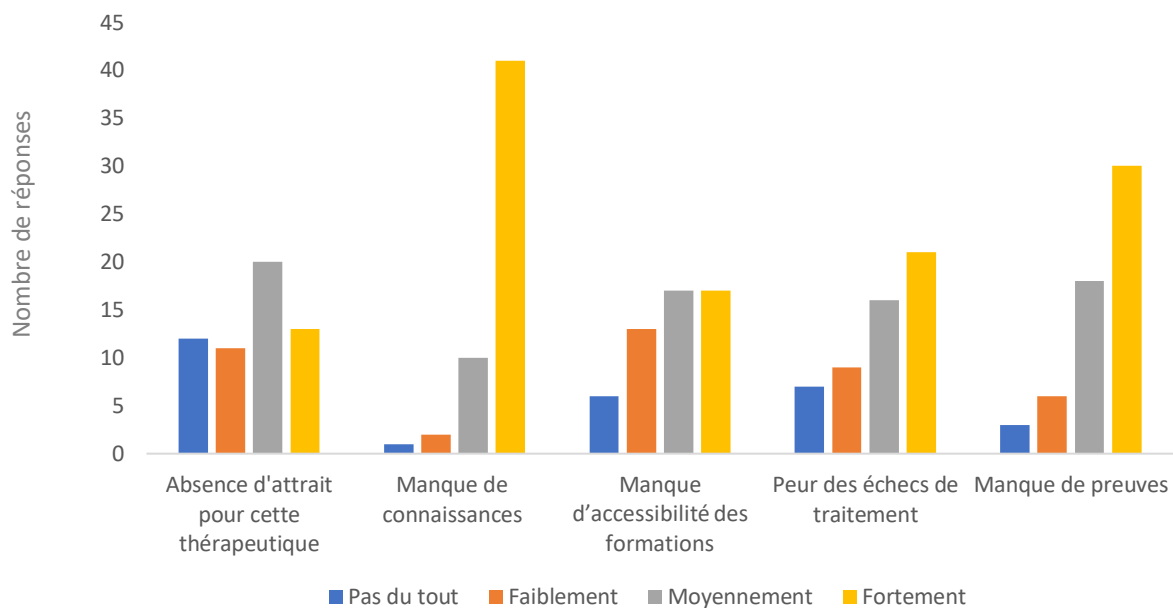


Figure 21 : freins à la mise en place de la phytothérapie chez les vétérinaires interrogés

Le manque de connaissances dans le domaine est le motif majoritairement évoqué par les répondants, suivi du manque de preuves scientifiques.

d) *Evaluation du niveau de formation*

La majorité des répondants (87 %) n'a pas suivi de formation en phytothérapie lors de ses études. Ceux qui ont suivi des cours en école vétérinaire sont dans 89 % des cas issus d'un cursus français. Le volume horaire associé à ces cours était variable : plus de dix heures dans 41 % des cas et moins de deux heures dans 38 % des cas. Enfin, dans 96 % des cas aucune option sur la phytothérapie n'est proposée au sein du cursus ; 90 % des répondants auraient aimé que cela soit le cas.

Concernant la formation continue, la majorité des répondants (69 %) n'a pas suivi d'enseignement en phytothérapie. Parmi eux, 62 % ne connaissent pas l'existence du diplôme

inter-école (DIE) de phytothérapie. La plupart (83 %) se dit cependant intéressés pour proposer de la phytothérapie lors des prises en charge si l'accès à une formation leur est possible. Enfin, chez les 31 % de vétérinaires ayant suivi une ou plusieurs formations en phytothérapie une fois en exercice, les formations proposées par le laboratoire Wamine® et le diplôme Inter Ecole (DIE) de phytothérapie sont majoritaires (figure 22).

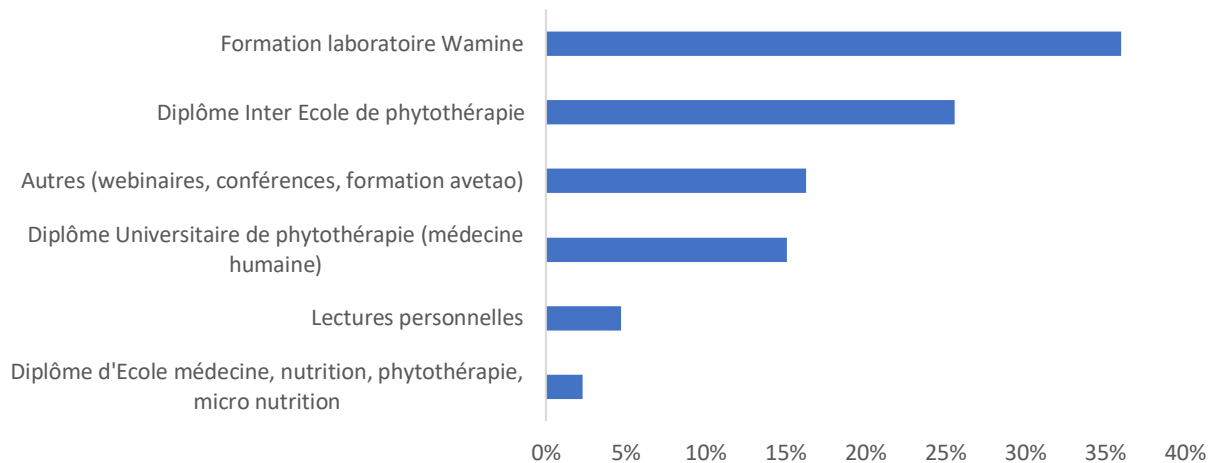


Figure 22 : types d'enseignements en phytothérapie suivis en formation continue chez les vétérinaires interrogés

e) *Problématique de l'antibiorésistance*

Les répondants se déclarent en majorité très concernés par la problématique de l'antibiorésistance. Aucun ne s'estime faiblement ou très faiblement concerné (figure 23). Concernant l'intérêt de la phytothérapie pour limiter la prescription d'antibiotiques, la réponse la plus fréquente est qu'il s'agit d'une solution moyennement intéressante, chez 35 % des répondants (figure 24). Notons que les praticiens très fortement concernés par la problématique de l'antibiorésistance sont également les plus nombreux à penser que la phytothérapie est une alternative aux antibiotiques fortement intéressante (chez 28% des répondants), voire très fortement intéressante (chez 22% des répondants). Le fait que la phytothérapie fasse partie des thérapies alternatives retenues dans le plan Ecoantibio 2017-2021 est connu par 39 % des praticiens. Enfin, ceux qui estiment que la phytothérapie est une alternative très faiblement ou faiblement intéressante sont également les plus nombreux à ne pas avoir connaissance que cette thérapeutique est évoquée dans le plan Ecoantibio 2 (76 % et 81 % des répondants respectivement).

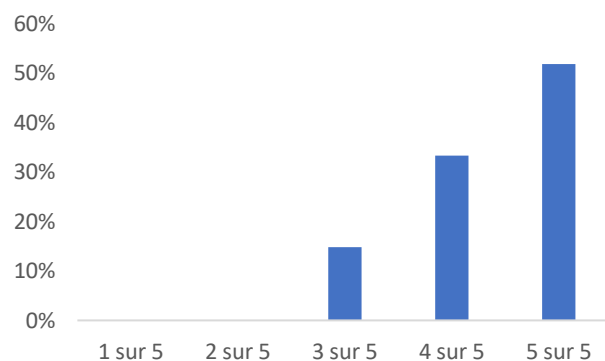


Figure 23 : Importance de la problématique de l'antibiorésistance selon les vétérinaires interrogés, sur une échelle de 1 à 5

(1 = très faiblement importante ; 2 = faiblement importante ; 3 = moyennement importante ; 4 = fortement importante ; 5 = très fortement importante)

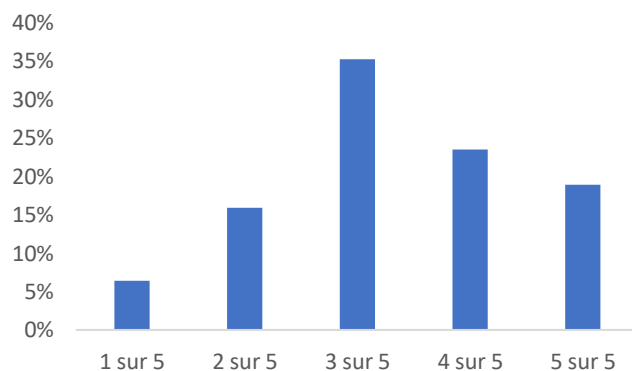


Figure 24 : Intérêt de la phytothérapie comme alternative aux antibiotiques selon les vétérinaires interrogés, sur une échelle de 1 à 5

(1 = très faiblement intéressante ; 2 = faiblement intéressante ; 3 = moyennement intéressante ; 4 = fortement intéressante ; 5 = très fortement intéressante)

2. Résultats de l'enquête auprès des étudiants vétérinaires

a) Profil des répondants

Les répondants étudient en majorité (78 %) à VetAgro Sup Lyon, 11 % viennent de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 7 % de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort et 4 % d'Oniris Nantes. Les étudiants en filière canine pure sont les plus nombreux (figure 25).

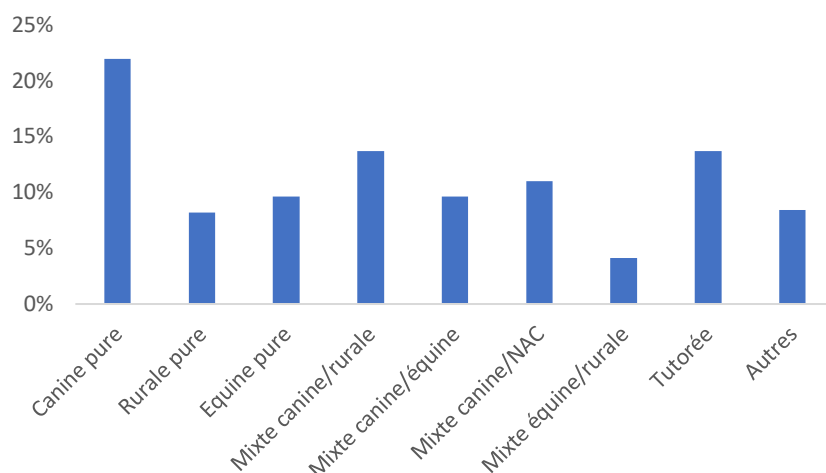


Figure 25 : répartition des étudiants interrogés selon leur filière

b) Intérêt pour la phytothérapie

Les étudiants étaient ensuite interrogés sur leur intérêt pour les médecines complémentaires en général (figure 26) et pour la phytothérapie en particulier (figure 27).

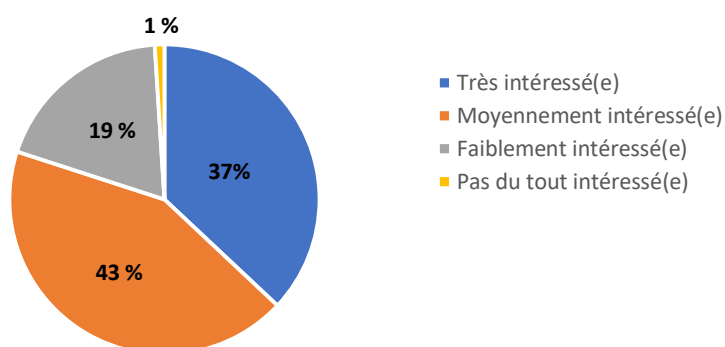


Figure 26 : intérêt des étudiants interrogés pour les médecines complémentaires

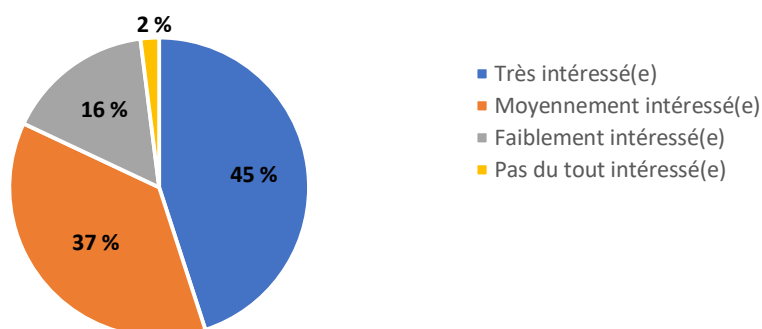


Figure 27 : intérêt des étudiants interrogés pour la phytothérapie

Notons que 70 % de ceux qui présentent un fort intérêt pour la phytothérapie présentent également un fort intérêt pour les médecines complémentaires en général.

Pour la question visant à identifier les facteurs d'intérêt pour la phytothérapie et dont la réponse est présentée dans la figure 28, les étudiants devaient indiquer pour chaque proposition un niveau d'intensité (pas du tout, faiblement, moyennement ou fortement). La principale raison de cet intérêt pour la phytothérapie est la volonté d'élargir les possibilités de traitement dans la pratique future. Vient ensuite la volonté de pouvoir répondre à une demande de la clientèle, et en dernier lieu l'attrait pour la thérapeutique. Un répondant a évoqué « la diminution du coût de certains traitements » et « l'impact environnemental » comme autres facteurs d'intérêt.

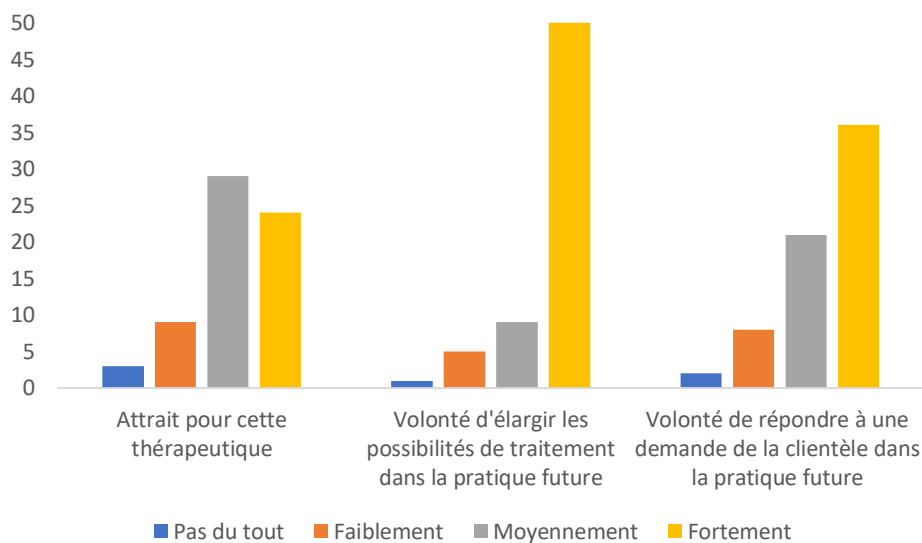


Figure 28 : facteurs d'intérêt des étudiants interrogés pour la phytothérapie

Chez ceux qui ne sont pas ou peu intéressés par la phytothérapie, la première raison est le manque de connaissances dans le domaine (75 % des répondants). Les deux autres raisons sont l'aspect empirique de la phytothérapie et l'absence d'attrait pour la discipline (chez 50 % et 40 % des répondants respectivement). Un répondant a aussi évoqué « l'aspect marketing » et « l'inefficacité du produit ».

c) Formation universitaire

Dans 95 % des cas, les étudiants interrogés n'ont pas eu de cours obligatoires en phytothérapie. Pour les autres, le volume horaire associé était de deux heures ou moins. La majorité des étudiants (78 %) a cependant répondu avoir eu accès à des cours optionnels ; une minorité (21 %) a répondu y avoir assisté. Ceux qui ont accès à des cours optionnels étudient à VetAgro Sup dans 98% des cas. Les étudiants n'ayant pas eu accès à des cours optionnels se disent intéressés pour que ce type d'enseignement soit proposé dans 86 % des cas. Enfin, 90 % des répondants se disent motivés pour intégrer la phytothérapie à leur

exercice futur s'ils ont la possibilité de se former, et l'existence du diplôme Inter Ecole (DIE) de phytothérapie est connue par 63 % des répondants.

d) Antibiorésistance

Les étudiants étaient ensuite interrogés sur l'importance de la problématique de l'antibiorésistance (figure 29). Les répondants se déclarent en majorité très fortement ou fortement concernés par cet enjeu.

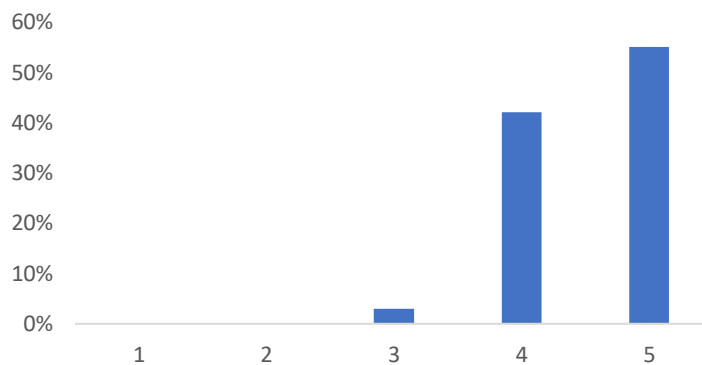


Figure 29 : Importance de la problématique de l'antibiorésistance selon les étudiants interrogés, sur une échelle de 1 à 5

(1 = très faiblement importante ; 2 = faiblement importante ; 3 = moyennement importante ; 4 = fortement importante ; 5 = très fortement importante)

Concernant l'intérêt de la phytothérapie pour limiter la prescription d'antibiotiques, la réponse la plus fréquente est qu'il s'agit d'une solution moyennement intéressante (figure 30), et ce quel que soit le niveau d'importance accordée à l'antibiorésistance. L'évocation de la phytothérapie dans le plan Ecoantibio 2 dans le but de limiter la prescription d'antibiotiques est connue par 41 % des répondants. La majeure partie de ceux qui pensent que la phytothérapie est une alternative faiblement ou moyennement intéressante ne savent pas qu'elle fait partie du plan Ecoantibio 2 (64 % des répondants dans les 2 cas).

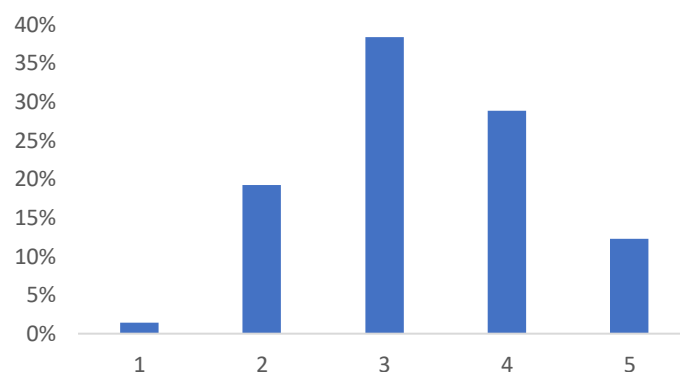


Figure 30 : intérêt de la phytothérapie comme alternative aux antibiotiques selon les étudiants interrogés, sur une échelle de 1 à 5

(1 = très faiblement intéressante ; 2 = faiblement intéressante ; 3 = moyennement intéressante ; 4 = fortement intéressante ; 5 = très fortement intéressante)

D. Discussion

Au préalable, notons que les vétérinaires ont été environ trois fois plus nombreux à participer à l'enquête que les étudiants. Cet écart s'explique vraisemblablement par les moyens employés pour diffuser les formulaires. Les résultats de l'enquête auprès des praticiens sont donc probablement plus représentatifs que ceux de l'enquête auprès des étudiants.

1. Discussion sur les résultats de l'enquête auprès des praticiens

a) Profil des répondants

Les femmes sont plus nombreuses à avoir répondu à l'enquête que les hommes. Cela semble pouvoir s'expliquer en partie par la féminisation de la profession : selon l'atlas démographique publié par l'Ordre national des vétérinaires pour l'année 2022, « *les femmes représentent aujourd'hui 57,1 % de la population des vétérinaires inscrits* ». Une autre hypothèse qu'il est difficile de vérifier ici serait un attrait plus marqué des femmes pour la phytothérapie.

b) Utilisation de la phytothérapie en médecine vétérinaire canine

La proportion de vétérinaires déclarant utiliser la phytothérapie dans leur pratique en clinique est importante. Ce résultat est cependant à interpréter avec prudence, car il est possible que les vétérinaires pratiquant la phytothérapie aient été plus enclins à répondre. Par ailleurs, le questionnaire ne dissocie pas l'usage des aliments complémentaires de l'usage des médicaments base de plante. Il est donc possible qu'une partie des répondants considèrent

l'utilisation des compléments alimentaires comme de la phytothérapie (Pasquier et Prouillac, 2023).

Des résultats similaires ont été obtenus à la suite d'enquêtes menées dans plusieurs pays d'Europe. En Autriche, en Suisse et en Allemagne, 75 % des praticiens interrogés déclaraient recourir à la phytothérapie en clinique (Hahn *et al*, 2005). En Espagne, la proportion s'élève à 80,3 % des vétérinaires interrogés (Romero *et al*, 2022).

Dans notre étude, l'usage de la phytothérapie semble varier selon la tranche d'âge considérée. Les moins de 30 ans, bien que potentiellement sous-estimés car ne représentant qu'une minorité des répondants, sont les moins nombreux à recourir à la phytothérapie.

L'âge du praticien reflète aussi son expérience en clinique. Les jeunes vétérinaires font peut-être le choix de baser leurs premières années de pratique sur la médecine conventionnelle, davantage enseignée et maîtrisée que les autres possibilités thérapeutiques. Après plusieurs années en clinique, les vétérinaires plus expérimentés ont sûrement davantage le souhait de diversifier leur pratique, par intérêt personnel ou pour répondre à des problématiques rencontrées au fil des situations cliniques (Pasquier et Prouillac, 2023).

c) Motivations

Les motivations à recourir à la phytothérapie peuvent varier selon les pays. Dans les pays germanophones, la forte adhésion des propriétaires est l'une des principales motivations évoquées par les vétérinaires, contrairement au résultat obtenu dans notre enquête. En revanche, le fait que les effets secondaires soient mineurs ou absents est une motivation forte pour les répondants des deux enquêtes. En Espagne, il s'agit plutôt de la complémentarité d'action avec les traitements conventionnels.

Limiter la prescription d'antibiotiques est une motivation secondaire dans notre enquête ; ce résultat est à nuancer par le fait que la moitié des répondants a déclaré ne pas utiliser la phytothérapie pour traiter les infections. Chez ceux qui ont recours à la phytothérapie dans le contexte des maladies infectieuses, il s'agit en revanche d'une motivation importante.

Le recours aux plantes en cas d'échec des traitements conventionnels est aussi une motivation secondaire, ce qui semble indiquer que la phytothérapie ne soit pas nécessairement prescrite en seconde intention après un échec thérapeutique.

Deux répondants ont cité la possibilité d'une délivrance au comptoir comme avantage de la phytothérapie. Il est possible de délivrer sans ordonnance les aliments complémentaires à base de plantes, qui ne possèdent pas le statut de médicament mais celui de complément alimentaire (décret n° 2006-3524 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires). En revanche, la pratique de la phytothérapie au sens strict repose sur la délivrance d'un médicament ou d'une préparation magistrale à base de plantes tous deux soumis à prescription.

a) Difficultés et freins

Chez la minorité de praticiens qui n'utilisent pas la phytothérapie, le principal frein est le manque de connaissances, qui peut être relié en partie au niveau en formation initiale. La majeure partie des vétérinaires interrogés n'a en effet pas eu accès à des cours en phytothérapie pendant le cursus (Pasquier et Prouillac, 2023).

L'intégration des médecines complémentaires au sein des programmes universitaires vétérinaires semble pourtant se démocratiser. En 2000, une étude menée auprès de vingt-sept universités américaines a montré que moins d'un tiers d'entre elles incluent l'enseignement des médecines alternatives dans leur programme, bien que les étudiants montrent un réel intérêt pour celles-ci (Allen M. Schoen, 2000). Dix ans plus tard, une étude similaire menée dans vingt-six universités américaines, deux canadiennes, trois australiennes et trois européennes montre cette fois que la moitié d'entre elles ont intégré une formation en médecine complémentaire (Memon *et al*, 2011).

Dans notre enquête ceux qui ont suivi des cours en école vétérinaire, qui ne représentent qu'une minorité des répondants, sont en grande majorité issus d'un cursus français. Ce résultat est néanmoins à nuancer par le fait que la plupart des répondants ont suivi leurs études en France. Ceux qui n'ont pas suivi de cours en école vétérinaire sont très majoritairement favorables à l'intégration de cette thérapeutique dans le cursus, *a minima* sous forme de cours optionnels.

Un moyen de pallier le manque de connaissances ou de renforcer les connaissances dans un domaine est de se tourner vers la formation continue. Le diplôme Inter Ecole (DIE) de phytothérapie, créé en 2018, constitue la seule formation diplômante en France en phytothérapie et dédiée à la santé animale. Dans notre enquête, il s'agit de la deuxième formation la plus fréquente parmi les répondants ayant suivi une formation continue en phytothérapie.

Cependant, les répondants n'ayant pas suivi de formation continue en phytothérapie sont majoritaires. Dans leur enquête, Hahn *et al* ont observé que « 52 % des vétérinaires ne sont pas satisfaits de l'éventail des possibilités de formation continue ». Nos résultats montrent au contraire que l'accessibilité des formations (nombre, coût, délai d'inscription) n'est pas considérée comme un frein majeur par les répondants. Il s'agit peut-être davantage d'une problématique de temps allouable à la formation continue. Dans notre étude où les praticiens ont essentiellement recours à la phytothérapie de manière occasionnelle, il est aussi possible qu'ils privilégient les formations en médecine conventionnelle.

L'autre frein principal est le manque de preuves scientifiques. La recherche scientifique en phytothérapie semble se développer : en 2015, le moteur de recherche de données bibliographiques publiées Pubmed comptait plus de vingt-cinq mille publications relatives à la phytothérapie, comprenant des essais cliniques, des revues systématiques et des méta-analyses de plantes (Fougere, 2015).

Ces recherches sont cependant majoritairement appliquées à la médecine humaine, et dans le domaine de la médecine vétérinaire leur nombre est bien inférieur. Selon le Dr Barbara Fougere, membre du Collège australien des thérapies vétérinaires intégratives, « *la rareté relative des essais cliniques rigoureux en médecine vétérinaire est principalement due au fait que, par rapport au secteur pharmaceutique, l'industrie des plantes médicinales pour animaux de compagnie est petite et peut rarement se permettre les dépenses considérables d'un essai clinique* ».

De plus, la recherche sur les plantes médicinales est un domaine complexe. Il existe une variabilité importante de la teneur en principes actifs d'une même espèce de plante selon son origine géographique, son mode de culture ou encore son mode de préparation, ce qui engendre une difficulté à standardiser la composition des extraits utilisés dans les études. Rappelons aussi que la phytothérapie est basée sur la notion du *totum* de la plante qui complexifie encore la recherche. Tous ces éléments contribuent à une frilosité de la part des laboratoires à investir dans les demandes d'AMM au bénéfice de la mise sur le marché de nombreux compléments alimentaires dont la procédure de commercialisation est moins contraignante et exigeante.

Certains facteurs semblent fortement liés. Ainsi, le manque de preuves semble engendrer une crainte accrue de l'échec thérapeutique. Le manque de reconnaissance par la communauté scientifique y participe également, avec parfois la crainte d'être perçu comme moins légitime au sein de la profession. La sensibilité personnelle du praticien est aussi à prendre en compte, une clé de motivation pour certains pouvant être perçue pour d'autres comme un frein. Dans notre enquête, une partie des vétérinaires considère l'approche en phytothérapie, avec la possibilité de prendre en charge l'animal dans sa globalité, comme stimulante, tandis que d'autres voient cette démarche intellectuelle différente comme une difficulté (Pasquier et Prouillac, 2023).

Le fait de proposer un traitement différent aux propriétaires n'est pas considéré comme une difficulté importante par la majorité des vétérinaires. L'adhésion des propriétaires semble refléter une tendance grandissante au sein des sociétés occidentales à vouloir revenir à des traitements plus « naturels ». En ce sens, l'enquête de Hahn *et al* a montré que selon les vétérinaires, la forte adhésion des propriétaires aux traitements de phytothérapie était liée à un intérêt croissant pour la nature.

Enfin, certains répondants ont évoqué le manque d'appétence des préparations magistrales qui peut rendre difficile leur administration à l'animal. Or les préparations magistrales sont la principale façon de recourir à la phytothérapie en médecine vétérinaire. En effet, les médicaments phytopharmaceutiques possédant une AMM sont peu nombreux sur le marché du médicament vétérinaire.

b) Place de la phytothérapie dans la lutte contre les infections

Les enquêtes menées dans les pays germanophones et en Espagne montrent que le recours à la phytothérapie dans le contexte des maladies infectieuses est rare.

Dans notre étude, la moitié des vétérinaires interrogés utilise les plantes pour traiter des infections (tous types d'infections confondus).

La plupart du temps, en cas d'infection bactérienne ou virale la phytothérapie n'est pas prescrite comme traitement unique mais elle est associée à un traitement antibiotique conventionnel. Il semble donc difficile, dans ce contexte, d'évaluer l'efficacité de la phytothérapie en tant qu'anti-infectieux.

Le coryza et les cystites bactériennes sont les deux infections les plus citées par les vétérinaires interrogés. Pour leur prise en charge, le cyprès (dans le cas du coryza) et la canneberge (dans le cas des cystites bactériennes) semblent faire consensus chez les répondants. Les autres plantes citées sont nombreuses, mais il convient de rester prudent car les critères de choix de ces plantes n'ont pas été explicités dans les réponses. De plus, certaines des plantes citées ne semblent pas avoir d'action anti-infectieuse directe mais présentent d'autres propriétés utiles en cas d'infection (Ex : propriétés anti-inflammatoires de la Réglisse).

Chez les praticiens interrogés dans notre travail, l'antibiorésistance est largement perçue comme un enjeu important qui concerne directement la profession vétérinaire. L'intérêt porté à cette problématique est sensiblement le même dans les différentes tranches d'âge. Or si les moins de 30 ans ont été sensibilisés à l'antibiorésistance durant leurs études, ce n'est probablement pas le cas des praticiens plus âgés. Cela peut témoigner, au-delà d'une communication importante à ce sujet ces dernières années, d'une réalité de terrain à laquelle est confrontée la profession.

La pertinence de la phytothérapie pour limiter la prescription d'antibiotiques est une notion plus clivante. Elle semble influencée par l'intérêt porté à l'antibiorésistance d'une part, et par la connaissance du contenu du plan Eco Antibio 2 d'autre part.

2. Discussion sur les résultats de l'enquête auprès des étudiants

a) Profil des répondants

La grande majorité des répondants sont des étudiants de VetAgro Sup Lyon, probablement en raison des canaux de diffusions employés. Par conséquent, il est possible que les résultats de l'enquête ne soient pas représentatifs de la diversité d'opinion de l'ensemble des étudiants vétérinaires en France.

b) Intérêt des étudiants pour la phytothérapie

La proportion d'étudiants se déclarant intéressés par la phytothérapie est importante. Là encore, il s'agit d'un résultat à interpréter avec prudence car les étudiants ayant un attrait pour la phytothérapie ont possiblement été plus enclins à répondre.

L'attrait pour la phytothérapie semble s'inscrire dans un intérêt plus global pour les thérapies non conventionnelles. Nous avons mis en évidence qu'élargir les possibilités de traitement et répondre à un attrait de la clientèle sont les deux principaux facteurs expliquant l'intérêt des étudiants pour la phytothérapie. Il est probable que ces motivations s'étendent également à d'autres thérapies non conventionnelles.

Comme dans l'enquête auprès des praticiens, le premier facteur évoqué par les étudiants qui ne sont pas intéressés par la phytothérapie est le manque de connaissances. Là encore, la majorité des répondants n'a pas suivi de cours obligatoires en phytothérapie durant le cursus. En revanche, la proportion de répondants ayant eu accès à des cours optionnels en phytothérapie est largement plus élevée chez les étudiants que chez les praticiens. Ce résultat est à nuancer par le fait que ces cours optionnels semblent concerner uniquement les étudiants de VetAgro Sup Lyon, qui sont les plus représentés dans notre enquête.

Les étudiants des autres écoles sont très largement favorables à la mise en place de ce type de cours qui pourrait permettre de pallier le manque d'intérêt lié à un manque de connaissances. Il convient néanmoins de nuancer ce propos : chez les étudiants ayant eu accès à des cours facultatifs en phytothérapie une minorité y a assisté, y compris parmi les répondants se déclarant très intéressés par la phytothérapie. Les étudiants privilégient peut-être les enseignements facultatifs en lien avec les thérapies conventionnelles, qui constitueront la base de leur pratique future. Il est aussi possible qu'ils profitent de ces cours optionnels pour s'intéresser à des sujets plus éloignés de la pratique vétérinaire au sens strict.

Le second frein évoqué par les étudiants est également le même que celui identifié chez les praticiens ; il s'agit du manque de preuves. Dans l'enquête menée par Memon *et al* sur l'intégration des médecines complémentaires dans les programmes d'enseignement vétérinaire de plusieurs universités, les étudiants interrogés étaient nombreux à souligner le fait que cette intégration devait se faire sur la base des preuves scientifiques.

c) Antibiorésistance

Le développement de l'antibiorésistance est globalement perçu par les étudiants comme une problématique majeure qui les concerne directement. Notons qu'ils sont cinq fois moins nombreux que les praticiens à ne se sentir que moyennement concernés par cet enjeu. Cela pourrait s'expliquer par une sensibilisation plus importante à la problématique de l'antibiorésistance en école vétérinaire ces dernières années.

Comme chez les praticiens, l'intérêt du recours à la phytothérapie pour limiter la prescription d'antibiotiques est une question relativement clivante. Les résultats obtenus dans les deux enquêtes sont similaires : la phytothérapie est majoritairement perçue comme une solution moyennement intéressante. Dans les deux cas, il semble que la réponse à cette question soit influencée par la connaissance ou non de l'évocation de la phytothérapie dans le plan Eco Antibio.

C. Conclusion des enquêtes

Les praticiens et les étudiants sont majoritairement intéressés par la phytothérapie. Son usage semble répandu en pratique canine : 85 % des vétérinaires interrogés y ont recours en clinique. La phytothérapie semble également trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique employé pour traiter les infections : 51 % des vétérinaires l'utilisent dans le contexte de maladies infectieuses. La phytothérapie est néanmoins souvent prescrite en complément d'un antibiotique classique, ce qui rend difficile l'évaluation de son efficacité en tant qu'anti-infectieux.

Chez les praticiens, le recours à la phytothérapie est essentiellement motivé par le souhait de pallier le manque de traitements conventionnels existants pour certaines maladies et par les effets secondaires mineurs voire absents. Chez les étudiants, pouvoir élargir les possibilités de traitement représente la principale motivation à s'intéresser à la phytothérapie. Le manque de connaissances, lié en partie au niveau en formation initiale, semble être le frein majoritaire à l'usage de la phytothérapie en clinique. Ce dernier soulève également la question du niveau de preuves, parfois jugé insuffisant.

Enfin, le développement de l'antibiorésistance est un enjeu important pour les praticiens et les étudiants. Le recours à la phytothérapie pour limiter la prescription d'antibiotiques afin de lutter contre l'antibiorésistance semble cependant clivant, et est souvent vu comme une solution moyennement intéressante.

CONCLUSION

La phytothérapie semble donc être une thérapeutique intéressante pour lutter contre les maladies infectieuses d'origine bactérienne ou virale. De nombreuses plantes facilement disponibles en France possèdent des propriétés antibactériennes et antivirales. Outre une action anti-infectieuse directe, certaines de ces plantes présentent également une capacité de stimulation de l'immunité bénéfique à la lutte contre les infections. Pour certains germes résistants, le recours à la phytothérapie en complément des traitements conventionnels semble rétablir l'efficacité thérapeutique des molécules utilisées.

Les données sur ces effets obtenus *in vitro* sont nombreuses. Cependant, les études cliniques menées chez les carnivores domestiques sont rares. Hors l'extrapolation de données obtenues chez d'autres espèces doit se faire avec prudence, en raison des particularités physiologiques des carnivores domestiques. Des études fournissant des données sur l'efficacité et l'innocuité des plantes *in vivo* semblent donc être nécessaires au développement de la phytothérapie anti-infectieuse chez les animaux de compagnie.

En clinique canine, l'utilisation de la phytothérapie semble répandue, y compris dans le cadre de maladies infectieuses. Les praticiens comme les étudiants vétérinaires sont majoritairement intéressés par cette thérapeutique. Certains freins au développement de la phytothérapie en pratique persistent néanmoins. L'évolution du niveau de formation et l'augmentation du niveau de preuves au travers du renforcement des données de la littérature semblent être des clés pour lever ces freins.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBUQUERQUE V, SOARES M, MATOS M, CAVALCANTE R, GUERRERO J, SOARES RODRIGUES T, GOMES G, DE MEDEIROS GUEDES, R, CASTELO-BRANCO D, GOES DA SILVA, I et CARNEIRO V (2021). Anti-Staphylococcal Activity of Cinnamomum zeylanicum Essential Oil against Planktonic and Biofilm Cells Isolated from Canine Otolological Infections. *Antibiotics (Basel)*, 11(1), pp. 4.
- ALI SI, SHEIKH WM, RATHER MA, VENKATESALU V, MUZAMIL BASHIR S et NABI SU (2021). Medicinal plants: Treasure for antiviral drug discovery. *Phytother Res.*, 35(7), pp. 3447-3483.
- ALIBI S, BEN SELMA W, RAMOS-VIVAS J, SMACH MA, TOUATI R, BOUKADIDA J, NAVAS J et BEN MANSOUR H (2020). Anti-oxidant, antibacterial, anti-biofilm, and anti-quorum sensing activities of four essential oils against multidrug-resistant bacterial clinical isolates. *Curr Res Transl Med.*, 68(2), pp. 59-66.
- ALLAIS D (2008). Les échinacées. *Actualités Pharmaceutiques.*, 47(473), pp. 47-49.
- AMOUROUX P, JEAN D et LAMAISON JL (1998). Antiviral Activity In Vitro of Cupressus sempervirens on Two Human Retroviruses HIV and HTLV. *Phytother Res.*, 12, pp. 367-369.
- ANSES (2001). Résumé des caractéristiques du produit – VIRBAGEN OMEGA 10 MU POUR CHIENS ET CHATS. Index des médicaments vétérinaires autorisés en France [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/fiche.aspx?NomMedicament=VIRBAGEN+OMEGA+10+MU+POUR+CHIENS+ET+CHATS> [consulté le 12/07/2023].
- APPENTENG MK, KRUEGER R, JOHNSON MC, INGOLD H, BELL R, THOMAS AL et GREENLIEF CM (2021). Cyanogenic Glycoside Analysis in American Elderberry. *Molecules (Basel)*, 26(5), pp. 1384.
- ARNAL B, BUREAU L et JEUNE R (2008). La canneberge d'Amérique, propriétés et indications. *Phytothérapie*, 6(2), pp. 129-132.
- BAGHERI R, BOHLOULI S, MALEKI DIZAJ S, SHAHI S, MEMAR MY et SALATIN S (2022). The Antimicrobial and Anti-Biofilm Effects of Hypericum perforatum Oil on Common Pathogens of Periodontitis: An In Vitro Study. *Clin Pract.*, 12(6), pp. 1009-1019.
- BALLASH GA, MOLLENKOPF DF, DIAZ-CAMPOS D, VAN BALEN JC, CIANCIOLO RE et WITTUM TE (2022). Pathogenomics and clinical recurrence influence biofilm capacity of Escherichia coli isolated from canine urinary tract infections. *PLoS ONE*. 25 août 2022. 17(8), pp.e0270461.
- BAO M, ZHANG L, LIU B, LI L, ZHANG Y, ZHAO H, JI X, CHEN Q, HU M, BAI J, PANG G, YI J, TAN Y, LU C (2020). Synergistic effects of anti-MRSA herbal extracts combined with antibiotics. *Future Microbiol.*, 15, pp. 1265-1276.
- BARNES J, ANDERSON LA, GIBBONS S et PHILLIPSON JD (2005). Echinacea species (Echinacea angustifolia (DC.) Hell., Echinacea pallida (Nutt.) Nutt., Echinacea purpurea (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.*, 57(8), pp. 929-954.
- BAUDOUX D et DEBAUCHE P (2012). Guide pratique d'Aromathérapie chez l'animal de compagnie. Paris : Editions Amyris, 174p.

BAUTISTA-SILV JP, SEIBERT JB, AMPARO TR, RODRIGUES IV, TEIXEIRA LM, SOUZA GB et DOS SANTOS OH (2020). Melaleuca leucadendra Essential Oil Promotes Loss of Cell Membrane and Wall Integrity and Inhibits Bacterial Growth: An In Silico and In Vitro Approach. *Cur Microbiol.*, 77(9), pp. 2181-2191.

BERGMAN ME, DAVIS B et PHILLIPS MA (2019). Medically Useful Plant Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. *Molecules (Basel)*, 24(21), pp. 3961.

BERTOL JW, RIGOTTO C, DE PÁDUA RM, KREIS W, BARARDI C, BRAGA FC et SIMÕES CM (2011). Antitherpes activity of glucoevatromonoside, a cardenolide isolated from a Brazilian cultivar of *Digitalis lanata*. *Antiviral Res.*, 92(1), pp. 73-80.

BOUSSARIE D et FAIVRE C (2021). *La phytothérapie chez les NAC*. Paris : Editions Méd'com, 488p.

BUTTERWECK V, LIEFLÄNDER-WULF U, WINTERHOFF H et NAHRSTEDT A (2003). Plasma Levels of Hypericin in Presence of Procyanidin B2 and Hyperoside: A Pharmacokinetic Study in Rats. *Planta Med.*, 69(3), pp. 189-192.

CARSON CF, HAMMER KA et RILEY TV (2006). *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.*, 19 (1), pp. 50-62.

CECCHINI C, CRESCI A, COMAN MM, RICCIUTELLI M, SAGRATINI G, VITTORI S, LUCARINI D et MAGGI, F (2007). Antimicrobial activity of seven hypericum entities from central Italy. *Planta Med.*, 73(6), pp. 564-566.

CHEN C, ZUCKERMAN DM, BRANTLEY S, SHARPE M, CHILDRESS K, HOICZYK E et PENDLETON AR (2014). *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res.*, 10, pp. 24.

CHOU HI, CHEN KS, WANG HC et LEE WM (2016). Effects of cranberry extract on prevention of urinary tract infection in dogs and on adhesion of *Escherichia coli* to Madin-Darby canine kidney cells. *Am J Vet Res.*, 77(4), pp. 421-427.

COEN DM et RICHMAN DD. Antiviral agents [en ligne], URL : <https://basicmedicalkey.com/antiviral-agents-3/> [Consulté le 6 août 2023].

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, art. L. 5111-1 [en ligne], URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, art. L. 5111-2 [en ligne], URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, art. L. 5121-1 [en ligne], URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-11-28#:~:text=Une%20sp%C3%A9cialit%C3%A9%20ne%20peut%20%C3%AAtre,elles%20seules%20pour%20son%20%C3%A9valuation.

CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, art. R. 5146-1 [en ligne], URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027859982#:~:text=5146%2D1.,%C2%B0%20de%20l'article%20L.

COX SD, MANN CM, MARKHAM JL, BELL HC, GUSTAFSON JE, WARMINGTON JR et WYLLIE SG (2000). The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J Appl Microbiol.*, 88(1), pp. 170-175.

CUSHNIE TP et LAMB AJ (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.*, 38(2), pp. 99-107.

DE CLERCQ E (2010). Highlights in the Discovery of Antiviral Drugs: A Personal Retrospective. *J Med Chem.*, 53(4), pp. 1438-1450.

DE LLANO DG, ESTEBAN-FERNÁNDEZ A, SÁNCHEZ-PATÁN F, MARTÍNLVAREZ PD, MORENO-ARRIBAS MV et BARTOLOMÉ B (2015). Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *Int J Mol Sci.*, 16(6), pp. 12119-30.

DRYDEN MS, DAILLY S et CROUCH M (2004). A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization. *J Hosp Infect.*, 56(4), pp. 283-286.

ELFAWAL MA, TOWLER MJ, REICH NG, GOLENBOCK D, WEATHERS PJ et RICH SM (2012). Dried Whole Plant *Artemisia annua* as an Antimalarial Therapy. *PLoS ONE.*, 7(12), pp. e52746.

EMAMI SA, TAYARANI-NAJARAN Z, SABOURI GHANNAD M, KARAMADINI P et KARAMADINI M (2009). Antiviral Activity of Obtained Extracts from Different Parts of *Cupressus sempervirens* against Herpes Simplex Virus Type 1. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.*, 12(3-4).

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2011). Assessment report on *Cinnamomum verum* J. S. Presl, cortex and corticis aetheroleum [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-cinnamomum-verum-j-s-presl-cortex-corticis-aetheroleum_en.pdf [consulté le 13/02/2023].

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2013). Assessment report on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, aetheroleum. [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-melaleuca-alternifolia-maiden-betch-cheel-m-linariifolia-smith-m/other-species-melaleuca-aetheroleum-first-version_en.pdf [consulté le 16/04/2023].

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2013b). Community herbal monograph on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, aetheroleum [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-community-herbal-monograph-melaleuca-alternifolia-maiden-betch-cheel-m-linariifolia-smith-m/other-species-melaleuca-aetheroleum-first-version_en.pdf [consulté le 16/04/2023].

EMA (2018). European Union herbal monograph on *Sambucus nigra* L., flos [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-sambucus-nigra-l-flos-revision-1_en.pdf [consulté le 03/05/2023].

EMA (2018b). Elder flower summary [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/elder-flower-summary-public_en.pdf [consulté le 01/05/2023].

EMA (2018c). Assessment report on *Sambucus nigra* L., fructus. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-sambucus-nigra-l-fructus_en.pdf [consulté le 01/05/2023].

EMA (2018d) Assessment report on Sambucus nigra L., flos [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-sambucus-nigra-l-flos-revision-1_en.pdf [consulté le 01/05/2023].

FAITH SA, SWEET TJ, BAILEY E, BOOTH T et DOCHERTY JJ (2006). Resveratrol suppresses nuclear factor-kappaB in herpes simplex virus infected cells. *Antiviral Res.*, 72(3), pp. 242-251.

FERREIRA SS, SILVA AM et NUNES FM (2020). Sambucus nigra L. Fruits and Flowers: Chemical Composition and Related Bioactivities. *Food Rev Int.*, 38(6), pp. 1237-1265.

FITZI J, FÜRST-JUCKER J, WEGENER T, SALLER R et REICHLING J (2002). Phytotherapy of chronic dermatitis and pruritus of dogs with a topical preparation containing tea tree oil (Bogaskin). *Schweiz Arch Tierheilkd.*, 144(5), pp. 223-231.

FOUGERE B. Veterinary Herbal Medicine - Where's the Evidence?. World Small Animal Veterinary Association World Congress, May 18, 2015, Bangkok.

GARCÊS A, LOPES R, SILVA A, SAMPAIO F, DUQUE D et BRILHANTE-SIMÕES P (2022). Bacterial Isolates from Urinary Tract Infection in Dogs and Cats in Portugal, and Their Antibiotic Susceptibility Pattern: A Retrospective Study of 5 Years (2017-2021). *Antibiotics (Basel)*., 11(11), pp. 1520.

GERTSCH J, SCHOOP R, KUENZLE U et SUTER A (2004). Echinacea alkylamides modulate TNF- α gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways. *FEBS Lett.*, 577(3), pp. 563-569.

GOEL V, CHANG C, SLAMA JV, BARTON R, BAUER R, GAHLER R et BASU TK (2002). Echinacea stimulates macrophage function in the lung and spleen of normal rats. *J Nutr Biochem.*, 13(8), pp. 487-492.

GOEL V, CHANG C, SLAMA JV, BARTON R, BAUER R, GAHLER R et BASU TK (2002b). Alkylamides of Echinacea purpurea stimulate alveolar macrophage function in normal rats. *Int Immunopharmacol.*, 2(2-3), pp. 381-387.

GOETZ P et GHEDIRA K (2012). *Phytothérapie anti-infectieuse*. Paris : Springer Paris, 381p.

GOLDSTEIN RS (2008). Integrating complementary medicine into veterinary practice [en ligne]. Ames : Wiley Blackweel, 928p. Disponible sur <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.vetagro-sup.fr/> [consulté le 3 août 2023].

GONZÁLEZ DE LLANO D, MORENO-ARRIBAS MV et BARTOLOMÉ B (2020). Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules.*, 25(15), pp. 3523.

GUINOBERT I, BARDOT V, BERTHOMIER L, RIPOCHE I, FAIVRE C, HADDIOUI L et BELKHELFA H (2018). Activité virucide in vitro d'un extrait de cyprès sur des virus humains et bovins. *Phytothérapie.*, 16(5), pp. 281-289.

GUINOBERT I, BARDOT V et DUBOURDEAUX M (2019). De la plante aux effets biologiques de l'extrait : quand la démarche scientifique éclaire les usages. *Phytothérapie.*, 17(3), pp. 149-155.

HAHN I, ZITTERL-EGLESEER K et FRANZ C (2005). Phytomedicine in dogs and cats: web-based survey among veterinarians in Austria, Germany and Switzerland. *Schweiz Arch Tierheilkd.*, 147(3), pp. 135-141.

- HEARST C, MCCOLLUM G, NELSON D, BALLARD LM, MILLAR BC, GOLDSMITH CE, ROONEY PJ, LOUGHREY A, MOORE JE et RAO JR (2010). Antibacterial activity of elder (*Sambucus nigra* L.) flower or berry against hospital pathogens. *J Med Plant Res.*, 4(17), pp. 1805-1809.
- HEMAISWARYA S, KRUTHIVENTI AK et DOBLE M (2008). Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine.*, 15(8), pp. 639-652.
- HO GT, WANGENSTEEN H et BARSETT H (2017). Elderberry and Elderflower Extracts, Phenolic Compounds, and Metabolites and Their Effect on Complement, RAW 264.7 Macrophages and Dendritic Cells. *Int J Mol Sci.*, 18(3), pp. 584.
- HOWELL AB, REED JD, KRUEGER CG, WINTERBOTTOM R, CUNNINGHAM DG et LEAHY M (2005). A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry.*, 66(18), pp. 2281-2291.
- HUDSON, JB (2011). Applications of the Phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in Infectious Diseases. *J Biomed Biotechnol.*, pp. 769896.
- HUTCHINGS MI, TRUMAN AW et WILKINSON B (2019). Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.*, 51, pp. 72-80.
- JURIKOVA T, SKROVANKOVA S, MLCEK J, BALLA S et SNOPEK L (2018). Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Biological Effects of European Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*). *Molecules (Basel).*, 24(1), pp. 24.
- KRKABOUNAS S, KIORTSIS D, ZELOVITIS J, SKAFIDA P, DEMETZOS C, MALAMAS M, ELISAF M et EVANGELOU A (2003). Effects of *Cupressus sempervirens* cone extract on lipid parameters in Wistar rats. *In vivo.*, 17(1), pp. 101-3.
- KHAN SA, MCLEAN MK et SLATER MR (2014). Concentrated tea tree oil toxicosis in dogs and cats: 443 cases (2002–2012). *J Am Vet Med Assoc.*, 244(1), pp. 95-99.
- KINOSHITA E, HAYASHI K, KATAYAMA H, HAYASHI T et OBATA A (2012). Anti-influenza virus effects of elderberry juice and its fractions. *Biosci Biotech Biochem.*, 76(9), pp. 1633-1638.
- KRAWITZ C, MRAHEIL MA, STEIN M, IMIRZALIOGLU C, DOMANN E, PLESCHKA S et HAIN T (2011). Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically-relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses. *BMC Complement Altern Med.*, 11, pp. 16.
- LÉTARD JC, CANARD JM, COSTIL V, DALBIÈS P, GRUNBERG B et LAPUELLE J (2015). Phytothérapie - principes généraux. *HEGEL.*, 5(1), pp. 29-35.
- LIU H, HOWELL AB, ZHANG DJ et KHOO C (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food Funct.*, 10(12), pp. 7645-7652.
- MAHMOUDVAND H, MAHMOUDVAND H, OLIAEE RT, KARESHK AT, MIRBADIE SR et AFLATOONIAN MR (2017). In vitro Protoscolicidal Effects of *Cinnamomum zeylanicum* Essential Oil and Its Toxicity in Mice. *Pharmacognosy Mag.*, 13(3), pp. S652-S657.
- MANAYI A, VAZIRIAN M et SAEIDNIA S (2015). *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacogn Rev.*, 9(17), pp. 63-72.

MAY P (2014). Guide pratique de phyto-aromathérapie pour les animaux de compagnie. Paris : Editions MED'COM, 256p.

MCEWEN SA et COLLIGNON PJ (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr.*, 6(2).

MED'VET [en ligne], URL : <https://www.med-vet.fr/> [consulté le 12 juin 2023].

MEMON MA et SPRUNGER LK (2011). Survey of colleges and schools of veterinary medicine regarding education in complementary and alternative veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc.*, 239(5), pp. 619-623.

MENGES U CLARE CB et POILEY JA (1991). Toxicity of *Echinacea purpurea*. Acute, subacute and genotoxicity studies. *Arzneimittel-Forschung.*, 41(10), pp. 1076-1081.

MERONI G, CARDIN E, RENDINA C, HERRERA MILLAR VR, SOARES FILIPE JF et MARTINO PA (2020). In Vitro Efficacy of Essential Oils from *Melaleuca Alternifolia* and *Rosmarinus Officinalis*, Manuka Honey-based Gel, and Propolis as Antibacterial Agents Against Canine *Staphylococcus Pseudintermedius* Strains. *Antibiotics.*,9(6), pp. 344.

MICKIENÉ R, BAKUTIS B et BALIUKONIENÉ V (2011). Antimicrobial activity of two essential oils. *Ann Agric Environ Med.*, 18(1), pp. 139-144.

MŁYNNARCZYK K, WALKOWIAK-TOMCZAK D et ŁYSIAK GP (2018). Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. *J Funct Food.*, 40, pp. 377-390.

MOCANU ML et AMARIEI S (2022). Elderberries—A Source of Bioactive Compounds with Antiviral Action. *Plants.*, 11(6), pp740.

MURRAY C ET AL (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.*, 399(10325), pp. 629-655.

MUYLAERT A et MAINIL JG (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann Med Vet.*, (156), pp. 109-123.

NABAVI SF, DI LORENZO A, IZADI M, SOBARZO-SÁNCHEZ E, DAGLIA M et NABAVI SM (2015). Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries. *Nutrients.*,7(9), pp. 7729-7748.

NAVEED M, HEJAZI V, ABBAS M, KAMBOH AA, KHAN GJ, SHUMZAID M, AHMAD F, BABAZADEH D, FANGFANG X, MODARRESI-GHAZAN F, WENHUA L et XIAOHUI Z (2018). Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother.*, 97, pp. 67-74.

NOBAKHT SZ, AKABERI M, MOHAMMADPOUR AH, TAFAZOLI MOGHADAM A et EMAMI SA (2022). *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iran J Basic Med Sci.*, 25(9), pp. 1045-1058.

NOCERA FP, MANCINI S, NAJAR B, BERTELLONI F, PISTELLI L, DE FILIPPIS A, FIORITO F, DE MARTINO L et FRATINI F (2020). Antimicrobial Activity of Some Essential Oils against Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius*-Associated Pyoderma in Dogs. *Animals (basel).*, 10(10), pp. 1782.

- OGAL M, JOHNSTON SL, KLEIN P et SCHOOP R (2021). Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial. *Eur J Med Res.*, 26(1), pp. 33.
- ORHAN, IE et TUMEN I (2015). Potential of *Cupressus sempervirens* (Mediterranean Cypress) in Health. *The Mediterranean diet.*, pp. 639-645.
- PAÇO A, BRÁS T, SANTOS JO, SAMPAIO P, GOMES AC et DUARTE MF (2022). Anti-Inflammatory and Immunoregulatory Action of Sesquiterpene Lactones. *Molecules (Basel).*, 27(3), pp. 1142.
- PASQUIER E, PROUILLACC (2023). La phytothérapie en clinique, entre avancées et attentes. *La Semaine Vétérinaire.*, 1996, pp. 29-33.
- PAZYAR N, YAGHOobi R, BAGHERANI N et KAZEROUNI A (2012). A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol.*, 52(7), pp. 784-790.
- PERON G, PELLIZZARO A, BRUN P, SCHIEVANO E, MAMMI S, SUT S, CASTAGLIUOLO I et DALL'ACQUA S (2017). Antiadhesive Activity and Metabolomics Analysis of Rat Urine after Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) Administration. *J Agric Food Chem.*, 65(28), pp. 5657-5667.
- PETRERA E et COTO CE (2009). Therapeutic effect of meliacine, an antiviral derived from *Melia azedarach* L., in mice genital herpetic infection. *Phytother Res.*, 23(12), pp. 1771-1777.
- PITARO M, CROCE N, GALLO V, ARIENZO A, SALVATORE G et ANTONINI G (2022). Coumarin-Induced Hepatotoxicity: A Narrative Review. *Molecules (Basel).*, 27(24), pp. 9063.
- PLESCHKA S, STEIN M, SCHOOP R et HUDSON JB (2009). Anti-viral properties and mode of action of standardized *Echinacea purpurea* extract against highly pathogenic avian Influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology*, 13(6), pp. 197.
- PRIYMENKO N, DOR M, JAEG JP (2020). Place actuelle de la phytothérapie en médecine vétérinaire. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire élevages et santé.*, 12(47), pp. 62-69.
- PRZYBYLSKA-BALCEREK A, SZABLEWSKI T, SZWAJKOWSKA-MICHAŁEK L, ŚWIERK D, CEGIELSKA-RADZIEJEWSKA R, KREJPCIO Z, SUCHOWILSKA E, TOMCZYK L et STUPER-SZABLEWSKA, K (2021). *Sambucus Nigra* Extracts—Natural Antioxidants and Antimicrobial Compounds. *Molecules.*, 26(10), pp. 2910.
- RANASINGHE P, JAYAWARDENA R, PIGERA S, WATHURAPATHI WS, WEERATUNGA HD, PREMAKUMARA GA, KATULANDA P, CONSTANTINE GR et GALAPPATHTHY P (2017). Evaluation of pharmacodynamic properties and safety of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) in healthy adults: a phase I clinical trial. *BMC Complement Altern Med.*, 17, pp. 550.
- RANASINGHE P, PIGERA S, PREMAKUMARA, GA, GALAPPATHTHY P, CONSTANTINE GR et KATULANDA P (2013). Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complement Altern Med.*, 13, pp. 275.
- REICHLING J, FITZI J, FÜRST-JUCKER J, BUCHER S. et SALLER R (2003). Echinacea powder: Treatment for canine chronic and seasonal upper respiratory tract infections. *Schweiz Archiv Tierheilkd.*, 145(5), pp. 223-231.
- REICHLING J, WESELER A et SALLER R (2001). A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry.*, 34(1), pp. S116-118.

ROMERO B, SUSPERREGUI J, SAHAGÚN AM, DIEZ MJ, FERNÁNDEZ N, GARCÍA JJ, LÓPEZ C, SIERRA M et DÍEZ R (2022). Use of medicinal plants by veterinary practitioners in Spain: A cross-sectional survey. *Front Vet Sci.*, 9, pp. 1060738.

ROSCHEK B, FINK RC, MCMICHAEL MD, LI D et ALBERTE RS (2009). Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro. *Phytochemistry.*, 70(10), pp. 1255-1261.

SADDIQE Z, NAEEM I et MAIMOONA A (2010). A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.*, 131(3), pp. 511-521.

SALAM, Akram M. et QUAVE, Cassandra L., 2018. Opportunities for plant natural products in infection control. *Curr Opin Microbiol.*, 45, pp. 189-194.

SANJUÁN R et DOMINGO-CALAP P (2016). Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci.*, 73(23), pp. 4433-4448.

SCHEMPP CM, LÜDTKE R, WINGHOFER B et SIMON JC (2000). Effect of topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to solar simulated radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*, 16(3), pp. 125-128.

SCHOEN AM (2000). Results of a survey on educational and research programs in complementary and alternative veterinary medicine at veterinary medical schools in the United States. *J Am Vet Med Assoc.*, 216(4), pp. 502-509.

SENICA M, STAMPAR F et MIKULIC-PETKOVSEK M (2019). Harmful (cyanogenic glycoside) and beneficial (phenolic) compounds in different *Sambucus* species. *J Berry Res.*, 9(3), pp. 395-409.

SENICA M, STAMPAR F, VEBERIC R et MIKULIC-PETKOVSEK M (2017). The higher the better? Differences in phenolics and cyanogenic glycosides in *Sambucus nigra* leaves, flowers and berries from different altitudes: Altitudinal change of phenolics and glycosides in *Sambucus nigra*. *J Sci Food Agric.*, 97(8), pp. 2623-2632.

SFORL (2021). Traitements antiviraux. In : *Les Virus en ORL* [en ligne]. Paris : Elsevier Masson, pp12-15. Disponible sur : <https://urlz.fr/nmYO> [consulté le 04/08/2023].

SHARIFI-RAD J, SALEHI B, VARONI EM, SHAROPOV F, YOUSAF Z, AYATOLLAHI SA, KOBARFARD F, SHARIFI-RAD M, AFDJEI MH, SHARIFI-RAD M et IRITI M (2017). Plants of the *Melaleuca* Genus as Antimicrobial Agents: From Farm to Pharmacy. *Phytother Res.*, 31(10), pp. 1475-1494.

SHARMA SM, ANDERSON M, SCHOOP SR et HUDSON JB (2010). Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized *Echinacea* extract (*Echinaforce*®): Dual actions against respiratory bacteria. *Phytomedicine.*, 17(8), pp. 563-568.

SHARMA M, ARNASON JT et HUDSON JB (2006). *Echinacea* extracts modulate the production of multiple transcription factors in uninfected cells and rhinovirus-infected cells. *Phytother Res.*, 20(12), pp.1074-9.

SHARMA AK, DHASMANA N, DUBEY N, KUMAR N, GANGWAL A, GUPTA M et SINGH Y (2017). Bacterial virulence factors : secreted for survival. *Ind J Microbiol.*, 57 (1), pp.1-10.

SHARMA M, VOHRA S, ARNASON JT et HUDSON JB (2008). *Echinacea* Extracts Contain Significant and Selective Activities Against Human Pathogenic Bacteria. *Pharm Biol.*, 46,(1-2), pp. 111-116.

SHEN N, WANG T, GAN Q, LIU S, WANG L et JIN B (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chem.*, 383, pp. 132531.

SIGNER J, JONSDOTTIR HR, ALBRICH WC, STRASSER M, ZÜST R, RYTER S, ACKERMANN-GÄUMANN R, LENZ N, SIEGRIST D, SUTER A, SCHOOP R et ENGLER OB (2020). In vitro virucidal activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against coronaviruses, including common cold coronavirus 229E and SARS-CoV-2. *Virology*, 17(1) pp. 136.

SILVA LN, ZIMMER KR, MACEDO AJ et TRENTIN DS (2016). Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. *Chem Rev.*, 116(16), pp. 9162-9236.

SOUKOULIS S et HIRSCH R (2004). The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis. *Aust Dent J.*, 49(2), pp. 78-83.

STANISAVLJEVIĆ I, STOJIČEVIĆ S, VELIČKOVIĆ D, VELJKOVIĆ V et LAZIĆ M (2009). Antioxidant and Antimicrobial Activities of Echinacea (*Echinacea purpurea* L.) Extracts Obtained by Classical and Ultrasound Extraction. *Chinese Journal of Chemical Engineering.*, 17(3), pp. 478-483.

STERMITZ FR, LORENZ P, TAWARA JN, ZENEWICZ LA et LEWIS K (2000). Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 97(4), pp. 1433-1437. SWAMINATHAN K, DYASON JC, MAGGIONI A, VON ITZSTEIN M et DOWNARD KM (2013). Binding of a natural anthocyanin inhibitor to influenza neuraminidase by mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.*, 405(20), pp. 6563-6572.

TAM J, BEILHARTZ GL, AUGER A, GUPTA P, THERIEN AG et MELNYK RA (2015). Small molecule inhibitors of Clostridium difficile toxin B-induced cellular damage. *Chem Biol.*, 22(2), pp. 175-185.

TIRALONGO E, WEE SS et LEA RA (2016). Elderberry Supplementation Reduces Cold Duration and Symptoms in Air-Travellers: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients.*, 8(4), pp. 182.

TORABIAN G, VALTCHEV P, ADIL Q et DEGHANI F (2019). Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). *J Funct Food.*, 54, pp. 353-360.

TRESCH M, MEVISSSEN M, AYRLE H, MELZIG M, ROOSJE P et WALKENHORST M (2019). Medicinal plants as therapeutic options for topical treatment in canine dermatology? A systematic review. *BMC Vet Res* 15(1), pp. 174.

ULBRICHT C, BASCH E, CHEUNG L, GOLDBERG H, HAMMERNESS P, ISAAC R, KHALSA KPS, ROMM A, RYCHLIK I, VARGHESE M, WEISSNER W, WINDSOR RC et WORTLEY J (2014). An Evidence-Based Systematic Review of Elderberry and Elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl.*, 11,(1), pp. 80-120.

UTCHARIYAKIAT I, SURASSMO S, JATURANPINYO M, KHUNTAYAPORN P et CHOMNAWANG MT (2016). Efficacy of cinnamon bark oil and cinnamaldehyde on anti-multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the synergistic effects in combination with other antimicrobial agents. *BMC Complement Altern Med.*, 16, pp. 158.

VASCONCELOS NG, CRODA J et SIMIONATTO S (2018). Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microb Pathog.*, 120, pp. 198-203.

VIDAL®. VIDAL, base de référence sur les médicaments [en ligne], URL : <https://www.vidal.fr/medicaments.html>

WANG CH, FANG CC, CHEN NC, LIU SS, YU PH, WU TY, CHEN WT, LEE CC et CHEN SC (2012). Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med.*, 172(13), pp. 988-996.

WINK M. Special Nitrogen Metabolism. In : DEY PM et HARBORNE JB (1997). *Plant Biochemistry* [en ligne]. London : Academic Press. pp. 439-486. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780122146749500138> [consulté le : 8 juillet 2023].

WOHLLEBEN W, MAST Y, STEGMANN E et ZIEMERT N (2016). Antibiotic drug discovery. *Microb Biotechnol.*, 9(5), pp. 541-548.

WÖLFLE U, SEELINGER G et SCHEMPP CM (2014). Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Med.*, 80(2-3), pp. 109-120.

WOOLHOUSE M, WARD M, VAN BUNNIK B et FARRAR J (2015). Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 370(1670), pp. 20140083. DOI 10.1098/rstb.2014.0083.

WYNN SG et FOUGERE B (2007). *Veterinary herbal medicine*. St Louis : Mosby Elsevier, 736p.

YAP P, KRISHNAN T, CHAN KG et LIM S (2015). Antibacterial Mode of Action of Cinnamomum verum Bark Essential Oil, Alone and in Combination with Piperacillin, Against a Multi-Drug-Resistant *Escherichia coli* Strain. *J Microb Biotechnol.*, 25(8), pp. 1299-1306.

YU Y, SHEN M, SONG Q et XIE J (2018). Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydr Polym.*, 183, pp. 91-101.

ZAKAY-RONES Z, THOM E, WOLLAN T et WADSTEIN J (2004). Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res.*, 32(2,) pp. 132-140.

ZEBEAMAN M, TADESSE MG, BACHHETI RK, BACHHETI A, GEBEYHU R et CHAUBEY KK (2023). Plants and Plant-Derived Molecules as Natural Immunomodulators. *BioMed Res Int.*, 2023, pp. 7711297.

ZHANG Y, BUT P, OOI V, XU H, DELANEY GD, LEE S et LEE S (2007). Chemical properties, mode of action, and in vivo anti-herpes activities of a lignin-carbohydrate complex from *Prunella vulgaris*. *Antiviral Res.*, 75(3), pp. 242-249.

ANNEXES

Annexe 1 : Enquête sur les motivations et les freins à l'utilisation de la phytothérapie en pratique canine

Enquête sur les motivations et les freins à l'utilisation de la phytothérapie en pratique canine

Chères futures consœurs et futurs confrères,

Actuellement étudiante en dernière année à VetAgro Sup (Campus Vétérinaire de Lyon), je réalise ma thèse sur la phytothérapie et son utilisation dans la prise en charge de maladie bactérienne sous la direction du Professeure Caroline Prouillac. L'objectif de cette enquête est d'identifier les clés de motivation des vétérinaires à recourir à la phytothérapie, mais également de mettre en évidence d'éventuels freins à son usage en clinique.

Ce questionnaire dure environ une dizaine de minutes.

Merci beaucoup par avance de votre participation !

** Indique une question obligatoire*

Première partie : généralités

1. **1) Vous êtes : ***

Une seule réponse possible.

- Un homme
 Une femme

2. **2) Votre tranche d'âge : ***

Une seule réponse possible.

- Moins de 30 ans
 Entre 30 et 40 ans
 Entre 40 et 50 ans
 Plus de 50 ans

3. **3) Vous êtes diplômé(e) de : ***

Une seule réponse possible.

- VetAgro Sup
- Oniris
- ENVA
- ENVT
- Autre : _____

4. **4) Vous exercez en : ***

Une seule réponse possible.

- Canine pure
- Mixte canine/rurale
- Mixte canine/équine

Deuxième partie : pratique de la phytothérapie

5. **5) Utilisez-vous la phytothérapie dans votre pratique canine ? ***

Une seule réponse possible.

- Jamais
- De temps en temps
- Souvent
- Très souvent

Si vous avez répondu "de temps en temps", "souvent" ou "très souvent" à la question précédente

6. **6) Utilisez-vous la phytothérapie dans des contextes de maladies infectieuses ?**

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

7. **7) Si oui, précisez dans quelle(s) indication(s) ainsi que la/les plante(s) utilisée(s) :**

8. **8) Pour prendre en charge les maladies infectieuses avec la phytothérapie, vous utilisez les plantes :**

Une seule réponse possible.

- Toujours en complément d'un traitement antibiotique
 La plupart du temps en complément d'un traitement antibiotique
 La plupart du temps sans traitement antibiotique

9. **9) Quelles sont vos principales motivations à utiliser la phytothérapie dans votre pratique ?**

Une seule réponse possible par ligne.

	Pas du tout	Faiblement	Moyennement	Fortement
Attrait pour cette thérapeutique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En cas d'échec des traitements conventionnels	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pour limiter la prescription d'antibiotiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pour pallier le manque de traitements (antiviraux par ex)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Absence d'effets secondaires pour l'animal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Attrait de votre clientèle pour les médecines complémentaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. **Autre(s) raison(s) :**

11. 10) Selon vous, quelles sont les principales difficultés lorsque l'on souhaite débiter en phytothérapie ?

Une seule réponse possible par ligne.

	Pas du tout	Faiblement	Moyennement	Fortement
Accès aux formations (coût, délai, nombre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Détermination des posologies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Disponibilité des produits phytothérapeutiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Réalisation de préparations magistrales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Proposition d'un traitement différent aux propriétaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12. Autre(s) raison(s) :

Si vous avez répondu "jamais" à la questions 5 :

13. **11) Quelles sont les principales raisons pour lesquelles vous n'utilisez pas la phytothérapie dans votre pratique ?**

Une seule réponse possible par ligne.

	Pas du tout	Faiblement	Moyennement	Fortement
Absence d'attrait pour cette thérapeutique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Manque de connaissances dans le domaine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Manque d'accessibilité des formations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peur des échecs de traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Manque de preuves	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. **Autre(s) raison(s) :**

Troisième partie : formation

15. **12) Avez-vous suivi, au cours de vos études des cours en phytothérapie ?**

*

Une seule réponse possible.

Oui

Non

16. **13) Si oui, précisez le volume horaire approximatif associé à ces cours :**

Une seule réponse possible.

- Moins de deux heures
 Entre deux et quatre heures
 Entre quatre et dix heures
 Plus de dix heures

17. **14) Lors de votre cursus, votre école proposait-elle des cours optionnels en phytothérapie ?** *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

18. **15) Si non, auriez-vous aimé que cela soit le cas ?**

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

19. **16) Avez-vous suivi, après vos études, une/des formation(s) certifiante(s) ou non, diplômante(s) ou non, en phytothérapie ?** *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

20. **17) Si oui, précisez l'intitulé de la/des formation(s) :**

21. **18) Si non, connaissez-vous l'existence du Diplôme Inter Ecole de phytothérapie ?**

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

22. **19) Si vous aviez la possibilité de vous former, seriez-vous intéressé(s) pour proposer de la phytothérapie lors de vos prises en charge ?**

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Quatrième partie : antibiorésistance

23. **20) Sur une échelle de 1 à 5, à quel point vous sentez-vous concerné(e) * par la problématique de l'antibiorésistance ?**

Une seule réponse possible.

Faiblement

1

2

3

4

5

Fortement

24. **21) Savez-vous que la phytothérapie fait partie des thérapies alternatives retenues dans le plan Eco Antibio 2017-2021 dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance ?** *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

25. **22) Sur une échelle de 1 à 5, à quel point pensez-vous que la phytothérapie soit une alternative intéressante aux traitements classiques dans la lutte contre l'antibiorésistance ?** *

Une seule réponse possible.

Faiblement

1

2

3

4

5

Fortement

Enquête sur l'intérêt des étudiants vétérinaires pour la phytothérapie et le degré de formation initiale

Ce questionnaire est destiné aux étudiants vétérinaires en dernière année de cursus (A6) ayant le projet d'exercer en clientèle. Il s'inscrit dans le cadre de ma thèse portant sur les plantes anti-infectieuses (antibactériennes et antivirales), et vise à évaluer l'intérêt des étudiants pour la phytothérapie, et le degré de formation initiale dans ce domaine. Il nécessite environ 5 minutes pour y répondre.

Merci pour ton aide! 🌱

* Indique une question obligatoire

Sans titre

Première partie : généralités

1. Tu es étudiant(e) à : *

Une seule réponse possible.

- VetAgro Sup
- Oniris
- ENVA
- ENVT

2. **Tu es en filière : ***

Une seule réponse possible.

- Canine pure
- Rurale pure
- Equine pure
- Mixte canine/rurale
- Mixte canine/équine
- Mixte canine/NAC
- Mixte équine/rurale
- Tutorée
- Autre : _____

Deuxième partie : intérêt pour la phytothérapie

3. **Es-tu intéressé(e) par les médecines complémentaires ? ***

Une seule réponse possible.

- Pas du tout
- Faiblement
- Moyennement
- Oui, beaucoup

4. **Es-tu intéressé(e) par la phytothérapie ? ***

Une seule réponse possible.

- Pas du tout
- Faiblement
- Moyennement
- Oui, beaucoup

5. **Si oui, pourquoi ?**

Plusieurs réponses possibles.

	Pas du tout	Faiblement	Moyennement	Fortement
Attrait pour la discipline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Volonté d'élargir les possibilités de traitement dans ma pratique future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Volonté de pouvoir répondre à une demande de la clientèle dans ma pratique future	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. **Autre(s) raison(s) :**

7. **Si non, pourquoi ?**

Plusieurs réponses possibles.

- Absence d'attrait pour la discipline
- Manque de connaissances dans le domaine
- Aspect empirique
- Autre : _____

Troisième partie : formation

8. **As-tu suivi, au cours de tes études, des cours obligatoires en phytothérapie ?** *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

9. **Si oui, précise le volume horaire approximatif associé à ces cours :**

Une seule réponse possible.

- 2 heures ou moins
- Entre deux et quatre heures
- Entre quatre et dix heures
- Plus de dix heures

10. **Ton école propose-elle des cours optionnels en phytothérapie ?** *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

11. **Si oui, y as-tu assisté ?**

Une seule réponse possible.

Oui

Non

12. **Si non, aurais-tu aimé qu'une option phytothérapie soit proposée ?**

Une seule réponse possible.

Oui

Non

13. **Si tu as l'opportunité de te former, envisage-tu d'intégrer la phytothérapie à ta pratique future ?**

*

Une seule réponse possible.

Oui

Non

14. **Connais-tu l'existence du Diplôme inter école en phytothérapie ?**

Une seule réponse possible.

Oui

Non

Quatrième partie : antibiorésistance

15. **Sur une échelle de 1 à 5, à quel point te sens-tu concerné(e) par la problématique de l'antibiorésistance ?** *

Une seule réponse possible.

Faiblement

1

2

3

4

5

Fortement

16. **Sais-tu que la phytothérapie fait partie des thérapies alternatives retenues dans le plan Eco Antibio 2017-2021 dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance ?** *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

17. Sur une échelle de 1 à 5, à quel point pense-tu que la phytothérapie soit une alternative intéressante aux traitements classiques dans la lutte contre l'antibiorésistance ? *

Une seule réponse possible.

Faiblement

1

2

3

4

5

Fortement

PROPRIETES ANTIBACTERIENNES ET ANTIVIRALES DES PLANTES : PRESENTATION ET UTILISATIONS EN MEDECINE VETERINAIRE CANINE

Auteur

PASQUIER Elodie

Résumé

Les maladies infectieuses d'origine bactérienne et virale constituent un enjeu de santé majeur, en médecine humaine comme en médecine vétérinaire. L'émergence de résistances aux traitements conventionnels nécessite la mise en place de nouvelles stratégies de lutte. La phytothérapie est une thérapeutique alternative évoquée dans le plan Eco Antibio 2 pour limiter le recours aux antibiotiques, mais elle semble peu utilisée en clinique vétérinaire.

Nous présentons en premier lieu les grands principes de la phytothérapie. Puis, nous nous intéressons à plusieurs plantes présentant des propriétés antibactériennes et antivirales. Si les études *in vitro* sont nombreuses, des études cliniques chez les carnivores domestiques semblent nécessaires pour préciser les conditions d'utilisation des plantes chez ces espèces. Enfin, nous présentons les résultats des enquêtes menées auprès des praticiens canins et des étudiants vétérinaires sur l'utilisation de la phytothérapie. La majorité présentent un intérêt pour cette thérapeutique, et son usage semble répandu en clinique y compris pour la prise en charge de maladies infectieuses, bien que certains freins à son développement persistent.

Mots-clés

phytothérapie, antibactérien, antiviral, immunité, carnivores

Jury

Président du jury : Pr DORET DION Muriel

Directeur de thèse : Pr PROUILLAC Caroline

2ème assesseur : Pr CADORE Jean-Luc