



HAL
open science

Intérêt de l'aromathérapie dans la lutte contre les principaux parasites internes des animaux domestiques en France métropolitaine

Quiterie Nicolas-Sourdou

► **To cite this version:**

Quiterie Nicolas-Sourdou. Intérêt de l'aromathérapie dans la lutte contre les principaux parasites internes des animaux domestiques en France métropolitaine. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03970746

HAL Id: dumas-03970746

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03970746v1>

Submitted on 2 Feb 2023

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

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

Année 2022

**INTÉRÊT DE L'AROMATHÉRAPIE DANS LA LUTTE
CONTRE LES PRINCIPAUX PARASITES INTERNES DES
ANIMAUX DOMESTIQUES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 11 juillet 2022

par

Quiterie, Léa, Bénédicte NICOLAS--SOURDOT

sous la direction de

Radu BLAGA

JURY

Président du jury :	M. Matthias KOHLHAUER	Maître de Conférences à l'EnvA, HDR
Directeur de thèse :	M. Radu BLAGA	Maître de Conférences à l'EnvA, HDR
Examinatrice :	Mme Bénédicte GRIMARD-BALLIF	Professeure à l'EnvA
Membre invité :	Mme Isabelle LUSSOT	Docteure vétérinaire

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambron	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Maignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespoulhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Maître de Conférences à l'EnvA, M. Matthias KOHLHAUER,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Hommages respectueux.

A Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeure à l'EnvA,

Qui a accepté de prendre part à l'évaluation de cette thèse. Sincères remerciements.

A M. BLAGA Radu, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse et pour vos indispensables corrections. Sincères remerciements.

A Mme LUSSOT Isabelle, Docteure vétérinaire,

Pour vos conseils et encouragements. Sincères remerciements.

A M. PERROT Sébastien, Maître de Conférences à l'EnvA,

Qui a eu l'idée de ce sujet de thèse et m'a aiguillé sur les débuts de ce travail. Sincères remerciements.

A tous mes proches, famille et ami.e.s,

Qui m'ont accompagnée et soutenue jusqu'à ce jour. Je vous dédie cette thèse.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	13
Introduction	15
Première partie : La lutte contre les parasites internes aujourd’hui en France	17
1.1. Les endoparasites vétérinaires retrouvés en France métropolitaine	17
1.1.1. <i>Principaux parasites internes des Carnivores domestiques</i>	17
1.1.1.1. Parasites à tropisme digestif majoritaire	17
1.1.1.2. Parasites à tropisme non digestif	21
1.1.2. <i>Principaux parasites internes des Ruminants</i>	23
1.1.2.1. Parasites à tropisme digestif	23
1.1.2.2. Parasites à tropisme non digestif	26
1.1.3. <i>Principaux parasites internes des Equidés</i>	27
1.1.3.1. Présentation générale des parasites.....	27
1.1.3.2. Signes cliniques	28
1.1.4. <i>Principaux parasites internes des Porcins</i>	29
1.1.5. <i>Principaux parasites internes des Oiseaux</i>	30
1.1.5.1. Présentation générale des parasites.....	30
1.1.5.2. Signes cliniques	31
1.2. Les moyens de lutte actuels contre les parasites internes	32
1.2.1. <i>Enjeux de la lutte antiparasitaire</i>	32
1.2.1.1. Enjeu médical	32
1.2.1.2. Enjeu économique	32
1.2.1.3. Enjeu de santé publique	33
1.2.1.4. Bilan.....	34
1.2.2. <i>Gestion préventive des parasites internes</i>	35
1.2.2.1. Prévention parasitaire chez les Carnivores domestiques	35
1.2.2.2. Prévention parasitaire chez les Herbivores.....	36
1.2.2.3. Prévention parasitaire en élevage porcin	37
1.2.2.4. Prévention parasitaire en élevage de volaille.....	38
1.2.3. <i>Médicaments antiparasitaires internes</i>	40
1.2.3.1. Anthelminthiques	40
1.2.3.2. Traitements contre les protozoaires parasites	43
1.2.4. <i>Limites des moyens de gestion actuels des parasites internes</i>	48
1.2.4.1. Résistances aux antiparasitaires	48
1.2.4.2. Toxicité	53
1.2.4.3. Disponibilité	53
Deuxième partie : L’utilisation des huiles essentielles pour lutter contre les parasites internes	55
2.1. Aromathérapie : définition, utilisation et limites	55
2.1.1. <i>Principe de l’aromathérapie</i>	55
2.1.1.1. Définition de l’aromathérapie	55
2.1.1.2. Composition des huiles essentielles	56
2.1.1.3. Conservation des huiles essentielles	56
2.1.1.4. Qualité d’une huile essentielle	57
2.1.1.5. Préparation des huiles essentielles.....	58
2.1.1.6. Voies d’administration.....	58
2.1.2. <i>Toxicité pour les animaux et l’environnement</i>	59
2.1.2.1. Toxicité des huiles essentielles pour l’organisme	59
2.1.2.2. Toxicité environnementale liée aux huiles essentielles.....	65

2.1.3.	<i>Réglementation autour de l'utilisation de l'aromathérapie</i>	66
2.1.3.1.	Réglementation autour de la vente des huiles essentielles	66
2.1.3.2.	Réglementation concernant les usages prévus pour les huiles essentielles.....	66
2.1.3.3.	Cas particulier des médicaments à base de plantes.....	68
2.1.3.4.	Réglementation autour de l'utilisation des huiles essentielles chez les animaux de production	68
2.2.	Propriétés des huiles essentielles et intérêt d'utilisation contre les parasites internes .	70
2.2.1.	<i>Propriétés générales des huiles essentielles</i>	70
2.2.2.	<i>Intérêt potentiel des huiles essentielles dans la lutte antiparasitaire</i>	71
2.2.3.	<i>Les plantes à propriétés antiparasitaires supposées</i>	72
2.3.	Utilisation des huiles essentielles contre les protozoaires	74
2.3.1.	<i>Utilisation des huiles essentielles contre les Rhizo-flagellés</i>	74
2.3.1.1.	Leishmania	74
2.3.1.2.	Giardia	85
2.3.1.3.	Trichomonadida	89
2.3.2.	<i>Utilisation des huiles essentielles contre les Coccidies</i>	95
2.3.2.1.	Eimeria et Isospora	95
2.3.2.2.	Cryptosporidium.....	111
2.3.2.3.	Toxoplasma gondii.....	112
2.3.3.	<i>Utilisation des huiles essentielles contre les Hématozoaires Babesia et Theileria</i>	120
2.3.3.1.	Inhibition des piroplasmes par les huiles essentielles in vitro	120
2.3.3.2.	Inhibition des piroplasmes par les huiles essentielles in vivo.....	123
2.4.	Utilisation des huiles essentielles contre les Helminthes	124
2.4.1.	<i>Utilisation contre les Trématodes</i>	124
2.4.1.1.	Utilisation des huiles essentielles contre les paramphistomes.....	124
2.4.1.2.	Intérêt des huiles essentielles contre la grande douve du foie.....	125
2.4.2.	<i>Utilisation contre les Cestodes</i>	127
2.4.2.1.	Efficacité in vitro.....	128
2.4.2.2.	Efficacité in vivo	134
2.4.2.3.	Bilan.....	136
2.4.3.	<i>Utilisation contre les Nématodes</i>	138
2.4.3.1.	Utilisation des huiles essentielles contre les strongles.....	138
2.4.3.2.	Utilisation des huiles essentielles contre les Nématodes du genre Anisakis	146
2.4.3.3.	Utilisation des huiles essentielles contre les ascarides.....	153
2.4.3.4.	Utilisation des huiles essentielles contre Strongyloïdes.....	156
Troisième partie : L'usage des huiles essentielles contre les parasites internes : bilan et perspectives		157
3.1.	Bilan sur les huiles essentielles présentées et efficaces contre les parasites internes	157
3.1.1.	<i>Les huiles essentielles ayant des propriétés endoparasitocides</i>	157
3.1.1.1.	Synthèse sur les huiles essentielles testées sur des protozoaires	157
3.1.1.2.	Synthèse sur les huiles essentielles testées sur des helminthes.....	170
3.1.1.3.	Synthèses des composants isolés d'huiles essentielles ayant des propriétés endoparasitocides ..	176
3.1.1.4.	Synthèse des huiles essentielles les plus étudiées pour leurs propriétés endoparasitocides.....	179
3.1.2.	<i>Les huiles essentielles issues de plantes d'Europe continentale possédant une activité antiparasitaire interne</i>	184
3.2.	Vers une utilisation des huiles essentielles dans la lutte contre les parasites internes	187
3.2.1.	<i>Retour terrain : échange avec la docteure vétérinaire Isabelle Lussot.</i>	187
3.2.1.1.	Réponses aux questions posées	187
3.2.1.2.	Bilan de l'interview	188
3.2.2.	<i>Lignes directrices pour de futures études des propriétés antiparasitaires des huiles essentielles</i>	188
3.2.2.1.	Augmentation du nombre d'espèces de parasites étudiés.....	188
3.2.2.2.	Identification des huiles essentielles les plus intéressantes à étudier.....	189
3.2.2.3.	Identification des caractéristiques des huiles essentielles d'intérêt	190

3.2.2.4. Développer les études cliniques	195
Conclusion.....	197
Liste des références bibliographiques	199
Annexe 1 : Liste des additifs alimentaires anticoccidiens et histomonostatiques autorisés par l'Union européenne.....	217
Annexe 2 : Liste des huiles essentielles à éviter lors de la gestation ou de la lactation, par toute voie d'administration, selon Tisserand et Young (2014).....	219
Annexe 3 : Liste des huiles essentielles relevant du monopole pharmaceutique d'après l'article D 4211-13 du Code de la Santé Publique, modifié par le Décret n°2007-1198 du 3 août 2007	220
Annexe 4 : Les substances plantes dont l'administration est autorisée chez les animaux producteurs de denrées.....	221
Annexe 5 : Molécules à effet thérapeutique et prophylactique contre les avortements à <i>T. gondii</i> et <i>N. caninum</i> chez les Ruminants (d'après Sánchez-Sánchez et al., 2018).....	226
Annexe 6 : Extrait de la liste des produits naturels figurant sur le Registre européen des additifs alimentaires.....	228
Annexe 7 : Evaluation du développement de <i>B. duncani</i> au contact d'un panel de 97 huiles essentielles ou mélanges d'huiles essentielles à 0,001% de concentration (Zhang <i>et al.</i>, 2020)	229
Annexe 8 : Nombre d'études recensées par HE.....	231

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des ventes de médicaments vétérinaires par secteur en 2020. (AIEMV, 2021)	32
Figure 2 : Formules topologiques de l'isoprène (à gauche) et du phénylpropane (à droite).	56
Figure 3 : Lésions histologiques de la rate (R) et du foie (F) des hamsters traités par le carvacrol, le thymol ou le glucantime ou non traités, après infection par <i>L. infantum</i> . (Youssefi <i>et al.</i> , 2019).....	84
Figure 4 : Evolution de la parasitémie suite à l'inoculation de <i>Babesia microti</i> chez des souris non traitées ou traitées par du nérolidol. (d'après Aboulaila <i>et al.</i> (2010))	123
Figure 5 : Effets des concentrations cumulées d'HE d' <i>A. sativum</i> sur l'activité musculaire spontanée de <i>F. gigantica</i> (d'après Singh <i>et al.</i> (2009))	125
Figure 6 : Effet du carvacrol sur les contractions de bandelettes musculaires de <i>Ascaris suum</i> (en haut) et <i>Parascaris sp</i> (en bas) produites par l'acétylcholine. (d'après Trailović <i>et al.</i> (2015) ; Trailović <i>et al.</i> (2021)).....	154
Figure 7 : Pourcentage d'huiles essentielles étudiées par deux articles et plus, selon le nombre d'articles qui leur est consacré	182
Figure 8 : Pourcentage d'huiles essentielles traditionnellement considérées comme antiparasitaires internes étudiées selon le nombre d'articles qui leur est consacré	184

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux parasites à tropisme digestif des Carnivores domestiques.	18
Tableau 2 : Les principaux Taeniidés et leurs hôtes	20
Tableau 3 : Principaux parasites à tropisme non digestif des Carnivores domestiques.	22
Tableau 4 : Principaux parasites à tropisme digestif des Ruminants.	24
Tableau 5 : Principaux parasites à tropisme non digestif des Ruminants.	26
Tableau 6 : Principaux endoparasites des Equidés.	28
Tableau 7 : Principaux endoparasites des Porcs en élevage.....	29
Tableau 8 : Principaux endoparasites des Galliformes.	30
Tableau 9 : Classement de certaines endoparasitoses au sein des principales maladies des animaux domestiques de France métropolitaine, avec la pondération choisi par le Groupement Technique (selon (Anses, 2012)).	34
Tableau 10 : Caractéristiques des molécules anticoccidiennes utilisées chez les volailles d'élevage en France.....	39
Tableau 11 : Récapitulatif des principaux anthelminthiques, de leur spectre et de leurs principales particularités.....	41
Tableau 12 : Prévalence moyenne des résistances aux anthelminthiques chez les nématodes gastrointestinaux des Ruminants en Union européenne de 1980 à 2020 (d'après Rose Vineer et al., (2020))	50
Tableau 13 : Efficacité moyenne de molécules anthelminthiques sur les cyathostominés de 40 élevages de chevaux en France en 2011, basée sur le Fecal Egg Count Reduction Test (d'après Traversa <i>et al.</i> (2012)).....	51
Tableau 14 : Les principales HE responsables d'effets secondaires sur la peau.	60
Tableau 15 : Liste des huiles essentielles à utiliser de manière restreinte lors de la gestation et la lactation, et les doses maximales utilisables chez la femme. (Tisserand et Young, 2014)	63
Tableau 16 : Moyens de prévention des principales toxicités liées à l'usage des huiles essentielles (Tisserand et Young, 2014).	64
Tableau 17 : Propriétés thérapeutiques attribuées aux huiles essentielles selon leur famille biochimique. (d'après Grosmond, 2012).....	70
Tableau 18 : Les plantes aromatiques traditionnellement considérées comme antiparasitaires (d'après Labre, (2007), Heitz (2014) et May (2014)).....	73

Tableau 19 : CI ₅₀ des huiles essentielles testées contre des promastigotes de <i>Leishmania infantum in vitro</i>	75
Tableau 20 : CI ₅₀ des composants isolés d'HE et des HE correspondantes contre les promastigotes de <i>L. infantum in vitro</i>	78
Tableau 21 : Comparaison des CI ₅₀ d'huiles essentielles entières à l'encontre des promastigotes et des amastigotes de <i>Leishmania infantum in vitro</i>	79
Tableau 22 : Effet des HE sur le potentiel de membrane mitochondriale chez les promastigotes <i>in vitro</i>	81
Tableau 23 : Effet des HE sur l'externalisation de la phosphatidylsérine (PS) par les promastigotes <i>in vitro</i>	81
Tableau 24 : Effets de l'HE de <i>Croton cajucara</i> sur l'association macrophage- <i>L. infantum in vitro</i> (d'après Rodrigues <i>et al.</i> (2013))	82
Tableau 25 : Effets <i>in vitro</i> des huiles essentielles sur les trophozoïtes de <i>G. duodenalis</i> à des concentrations inférieures à 400 µg/mL	86
Tableau 26 : Concentration minimale létale des huiles essentielles connues testées <i>in vitro</i> contre <i>H. meleagridis</i>	90
Tableau 27 : Effet létal des huiles essentielles contre <i>Trichomonas gallinae in vitro</i>	93
Tableau 28 : Concentration minimale létale des huiles essentielles testées <i>in vitro</i> contre <i>T. gallinarum</i>	95
Tableau 29 : Effet inhibiteur des huiles essentielles sur les oocystes d' <i>Eimeria</i> sp	97
Tableau 30 : Effet inhibiteur des composants isolés d'HE sur les oocystes d' <i>Eimeria</i> sp	100
Tableau 31 : Inhibition de la capacité d'invasion des sporozoïtes d' <i>Eimeria</i> sp <i>in vitro</i>	102
Tableau 32 : Les effets démontrés des HE entières lors de coccidiose aviaire, hors produits commerciaux	103
Tableau 33 : Effets des composants d'HE sur les volailles atteintes de coccidiose.	106
Tableau 34 : Effets de la complémentation en Orego-Stim sur les volailles atteintes de coccidiose dans des études contrôlées	107
Tableau 35 : Pourcentage d'inhibition du développement des tachyzoïtes sur culture cellulaire par les huiles essentielles <i>in vitro</i>	113
Tableau 36 : CI ₅₀ disponibles des HE testées sur les tachyzoïtes de <i>T. gondii</i> cultivés sur culture cellulaire <i>in vitro</i>	113
Tableau 37 : Inhibition de la capacité d'invasion cellulaire des tachyzoïtes par les HE <i>in vitro</i>	114
Tableau 38 : Modifications de l'ultrastructure des tachyzoïtes par les HE au microscope à balayage	115

Tableau 39 : Effet d'un traitement curatif par les HE sur des souris infectées par <i>T. gondii in vivo</i>	116
Tableau 40 : Effet d'un traitement prophylactique par les HE sur des souris infectées par <i>T. gondii in vivo</i>	117
Tableau 41 : Résultats de l'effet de « mort retardé » de différents traitements sur les kystes à bradyzoïtes selon Hamed <i>et al.</i> (2021)	118
Tableau 42 : Top 10 des HE présentant plus de 50% d'inhibition de <i>Babesia duncani</i> à une concentration de 0,001 % après 72 heures d'exposition. (d'après Zhang <i>et al.</i> , (2020))	121
Tableau 43 : CI ₅₀ des huiles essentielles d'ail et de poivre noir et de leur composant majoritaire (d'après Zhang <i>et al.</i> , (2020))	121
Tableau 44 : CI ₅₀ du nérolidol sur différentes espèces de <i>Babesia in vitro</i> . (d'après Aboulaila <i>et al.</i> (2010))	122
Tableau 45 : Pouvoir létal des HE contre les protoscolex d' <i>E. granulosus in vitro</i>	129
Tableau 46 : Effet létal de plusieurs produits utilisés en chirurgie d'échinococcose kystique comparé à l'HE d' <i>E. globulus</i> (d'après Moazeni <i>et al.</i> (2019)).	130
Tableau 47 : CI ₅₀ de l'HE de <i>T. capitatus</i> et de certaines de ses fractions sur les métacestodes d' <i>E. multilocularis</i> (d'après Hizem <i>et al.</i> (2019)).....	133
Tableau 48 : Effets des huiles essentielles chez les souris atteintes d'échinococcose.	135
Tableau 49 : Effet préventif des huiles essentielles sur le développement de l'échinococcose....	136
Tableau 50 : Liste des HE et composants dont la toxicité a été étudiée dans les articles présentés.	137
Tableau 51 : Efficacité des huiles essentielles à inhiber l'éclosion des œufs de strongles gastrointestinaux.	138
Tableau 52 : Inhibition de la migration des larves L3 de strongles par les huiles essentielles et de leurs composants majoritaires	142
Tableau 53 : Protocoles utilisés par les études <i>in vivo</i> concernant les strongles gastrointestinaux et leur sensibilité aux huiles essentielles.	145
Tableau 54 : Effet létal des HE ou de leurs composants sur les larves L3 d' <i>Anisakis simplex</i> incubées seules dans une solution saline isotonique.....	147
Tableau 55 : Pourcentages de larves d' <i>Anisakis</i> sp motiles, hypomotiles ou mortes après incubation 24h avec des HE, selon Gómez-Mateos Pérez <i>et al.</i> (2017)	149
Tableau 56 : Doses utilisées dans l'étude <i>in vivo</i> de Hierro <i>et al.</i> (2006)	151
Tableau 57 : Huiles essentielles testées <i>in vitro</i> sur <i>Eimeria</i> sp.....	158
Tableau 58 : Huiles essentielles testées <i>in vitro</i> sur <i>Leishmania infantum</i>	159

Tableau 59 : Huiles essentielles testées <i>in vitro</i> sur <i>Toxoplasma gondii</i>	163
Tableau 60 : Huiles essentielles testées <i>in vitro</i> sur <i>Giardia duodenalis</i>	164
Tableau 61 : Huiles essentielles testées <i>in vitro</i> sur <i>Histomonas meleagridis</i>	165
Tableau 62 : Huiles essentielles testées <i>in vitro</i> sur <i>Trichomonas gallinae</i>	165
Tableau 63 : Huiles essentielles testées <i>in vitro</i> sur <i>Tetratrichomonas gallinarum</i>	166
Tableau 64 : Huiles essentielles testées <i>in vivo</i> contre <i>Eimeria</i> sp	167
Tableau 65 : Huiles essentielles testées <i>in vivo</i> contre <i>Toxoplasma gondii</i>	168
Tableau 66 : Huiles essentielles testées <i>in vivo</i> contre <i>Histomonas meleagridis</i>	168
Tableau 67 : Huiles essentielles testées <i>in vivo</i> contre <i>Trichomonas gallinae</i>	168
Tableau 68 : Nombre d'HE ou de mélanges d'HE testés par espèce de protozoaires	169
Tableau 69 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire <i>in vitro</i> sur <i>Echinococcus</i> sp	171
Tableau 70 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire <i>in vitro</i> sur les strongles digestifs des Ruminants.....	172
Tableau 71 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire <i>in vitro</i> sur les larves L3 d' <i>Anisakis</i> sp	173
Tableau 72 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire <i>in vitro</i> sur <i>Fasciola</i> sp.....	174
Tableau 73 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire <i>in vitro</i> sur <i>Toxocara</i> sp	174
Tableau 74 ; Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire <i>in vitro</i> sur <i>Strongyloides</i> sp.....	175
Tableau 75 : Huiles essentielles testées <i>in vivo</i> contre les strongles digestifs des Ruminants.....	175
Tableau 76 : Nombre d'HE ou de mélanges d'HE testés par groupe d'helminthe.....	176
Tableau 77 : Les composants isolés d'HE étudiés <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> contre les parasites internes	177
Tableau 78 : Récapitulatif du nombre d'études présentées portant sur les huiles essentielles les plus souvent testées pour leurs propriétés antiparasitaires sur les différents endoparasites.	179
Tableau 79 : Nombre d'études ayant étudié des HE traditionnellement considérées comme antiparasitaires internes.	183
Tableau 80 : Les principales huiles essentielles issues de plantes d'Europe continentale jugées efficaces contre des protozoaires parasites.....	185

Tableau 81 : Les principales huiles essentielles issues de plantes d'Europe continentale testées contre des helminthes	186
Tableau 82 : Nombre d'études ayant testé les propriétés antiparasitaires des huiles essentielles ou de leurs composants, par parasite, <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>	189
Tableau 83 : Huiles essentielles dont la toxicité a été testée <i>in vitro</i> par les études expérimentales présentées.	190
Tableau 84 : Huiles essentielles dont la toxicité a été testée <i>in vivo</i> par les études expérimentales présentées.	192
Tableau 86 : Récapitulatif des molécules à effet thérapeutique et prophylactique contre l'infection à <i>T. gondii</i> chez les Ovins.	226
Tableau 87 : Récapitulatif des molécules à effet thérapeutique et prophylactique contre l'infection à <i>N. caninum</i> chez les Ruminants. (d'après Sánchez-Sánchez <i>et al.</i> , 2018))	227

Liste des abréviations [Toc807594](#)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CI₅₀ : Concentration Inhibitrice de 50% des parasites

CL₅₀ : Concentration Létale pour 50% des parasites

FECRT: Fecal Egg Count Reduction Test

HD : Hôte Définitif

HE : Huile(s) essentielle(s)

HI : Hôte Intermédiaire

RCP : Récapitulatif des Caractéristiques du Produit

TMPS : association de sulfamides et de triméthoprime

Introduction

Les animaux domestiques sont couramment confrontés à des problèmes d'endoparasitisme. La présence de parasites internes chez l'animal peut être asymptomatique mais elle est souvent dommageable pour l'animal qui exprime des troubles variés (diarrhée, amaigrissement, apathie, anémie...). Elle constitue également un enjeu de la santé publique étant donné que plusieurs parasites internes sont des agents de zoonose parfois grave pour les êtres humains. La gestion de l'endoparasitisme est donc primordiale en médecine vétérinaire.

De nos jours, de plus en plus de parasites développent des résistances à l'encontre des molécules utilisées. Cela nous pousse à réfléchir à comment modifier notre approche de la gestion parasitaire, par exemple en arrêtant les traitements préventifs systématiques des animaux, ainsi qu'à chercher des alternatives thérapeutiques pour élargir notre arsenal de traitement. De plus, il existe une méfiance grandissante du grand public à l'encontre des traitements dits « chimiques », qui sont perçus comme toxiques pour les animaux. De là vient notre volonté de nous pencher sur le potentiel des traitements dits « naturels » pour lutter contre les parasites internes. Dans ces traitements « naturels », on retrouve tous les traitements à base de plantes. Nous pouvons les séparer en produits de phytothérapie et d'aromathérapie. L'aromathérapie correspond à l'utilisation des huiles essentielles à visée thérapeutique et c'est le domaine sur lequel nous allons travailler dans cette thèse.

Les huiles essentielles sont utilisées traditionnellement dans de nombreux domaines et notamment en thérapeutique, à la fois chez l'Homme comme chez l'animal. On leur prête des propriétés variées (décongestionnantes, stimulantes, antiseptiques...). Plusieurs huiles essentielles sont réputées pour posséder des propriétés antiparasitaires et certains propriétaires les utilisent en automédication, notamment pour vermifuger leurs animaux de compagnie. Pourtant, il n'existe à ce jour pas de protocole validé concernant l'usage de l'aromathérapie contre les parasites internes. L'objectif de cette thèse est de faire le bilan sur la littérature scientifique concernant l'utilisation de l'aromathérapie à visée antiparasitaire interne afin de déterminer si l'aromathérapie possède réellement un potentiel à exploiter dans ce domaine. A partir de là, nous souhaitons ensuite dégager les axes de recherche à approfondir pour permettre l'utilisation des huiles essentielles dans la gestion des parasites internes.

Après avoir présenté les principaux parasites internes des animaux domestiques en France métropolitaine, nous présenterons les modes de gestion antiparasitaires actuels et leurs limites. Nous expliquerons ensuite ce qu'est l'aromathérapie et nous passerons en revue les articles expérimentaux ayant testé des huiles essentielles sur les parasites précédemment présentés. Nous conclurons ainsi sur l'intérêt potentiel de l'aromathérapie pour lutter contre les parasites internes et présenterons les perspectives de recherche associées.

Première partie : La lutte contre les parasites internes aujourd'hui en France

Dans cette partie, nous faisons le point sur les principaux endoparasites retrouvés chez les animaux domestiques (Carnivores domestiques, Ruminants, Equidés, Porcins, Galliformes) en France métropolitaine et les traitements actuellement utilisés pour soigner les animaux infestés. On y évoque aussi l'importance du parasitisme pour la santé publique et l'économie française.

1.1. Les endoparasites vétérinaires retrouvés en France métropolitaine

Les endoparasites sont des parasites se trouvant à l'intérieur de l'organisme de leur hôte (appareil digestif, appareil respiratoire, appareil cardiovasculaire, système nerveux, etc), par opposition aux ectoparasites qui vivent à la surface du tégument. Les principaux endoparasites sont soit des Helminthes, soit des Protistes. On retrouve aussi des Champignons et des Arthropodes.

Nous citerons les principaux parasites de chaque espèce domestique en termes de fréquence et d'impact clinique. Nous ne traiterons pas les mycoses internes. Pour chaque espèce d'hôte, nous introduirons les principaux parasites avant de présenter les signes cliniques qu'ils provoquent lorsque cela est pertinent.

Les informations présentées ici sont, sauf mention contraire, issues des polycopiés de parasitologie rédigés par les Professeurs Jean Bussiéras et René Chermette (Bussiéras et Chermette, 2015a) (Bussiéras et Chermette, 2015b).

1.1.1. Principaux parasites internes des Carnivores domestiques

1.1.1.1. Parasites à tropisme digestif majoritaire

1.1.1.1.1. Présentation générale des parasites

Les parasites digestifs des Carnivores domestiques sont nombreux et variés. On y retrouve des Nématodes (strongles et ascarides pour la plupart), des Cestodes et des Protozoaires (coccidies et flagellés en majorité). Ils sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principaux parasites à tropisme digestif des Carnivores domestiques.

Nom du parasite (taxon, embranchement, ordre)	Hôte définitif	Localisation	Mode de contamination
<i>Spirocerca lupi</i> (Helminthes, Nématodes, Spirurida)	Canidés	Œsophage	Ingestion de larves L3 par l'intermédiaire d'un coléoptère coprophage
<i>Ancylostoma caninum</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Carnivores domestiques	Intestin grêle	Passage transcutané des larves infestantes L3, ou ingestion depuis l'environnement. Transmission verticale de la chienne allaitante aux chiots par le lait également possible.
<i>Uncinaria stenocephala</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Chien, Chat, Renard		Ingestion de larves L3 depuis l'environnement.
<i>Toxascaris leonina</i> (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Chien, Chat, Carnivores sauvages		Ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement.
<i>Toxocara canis</i> (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Canidés		Ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement.
<i>Toxocara cati</i> (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Chat		Ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement.
<i>Anisakis</i> sp (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Carnivores et Homme		Contamination par consommation de chair de poisson crue infestée par des larves L3
Taeniidés (nombreuses espèces) (Helminthes, Plathelminthes, Cyclophyllidea)	Variable selon les espèces (voir tableau 2)		Ingestion de larves par consommation de produit carnés
<i>Dipylidium caninum</i> (Helminthes, Plathelminthes, Cyclophyllidea)	Chien, Chat, Renard		Ingestion d'une puce/ d'un poux mallophage contenant des larves cysticercoïdes

<i>Giardia duodenalis</i> (ou <i>G. lamblia</i>) (Protozoaires, Rhizo-flagellés, Diplomonadida)	Mammifères		Ingestion de kystes depuis l'environnement
<i>Isospora</i> sp (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Vertébrés carnivores ou omnivores		Ingestion d'oocystes sporulés depuis l'environnement.
<i>Toxoplasma gondii</i> (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Mammifères		Ingestion d'oocystes sporulés depuis l'environnement ou consommation de viande contenant des kystes à bradyzoïtes
<i>Neospora caninum</i> (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Chien principalement, mais aussi Chat, Bovin, Mouton, Cheval, Rongeurs		Ingestion de viande contenant des kystes à bradyzoïtes
<i>Trichuris</i> sp (Helminthes, Nématodes, Trichinellida)	Mammifères (sauf Equidés)	Caecum	Contamination par ingestion d'œufs embryonnés depuis l'environnement
<i>Tritrichomonas blagburni</i> (Protozoaires, Rhizo-flagellés, Trichomonadida)	Chat et bovin	Gros intestin (chat)	Contamination oro-fécale par des trophozoïtes.

Certains groupes de parasites ont des particularités qu'il est important de présenter.

❖ Les ascarides

Les ascarides (ordre de Ascaridida, familles de Ascarididés et Toxocaridés) sont un groupe dominant dans les infestations parasitaires de l'intestin de nombreuses espèces d'animaux (Chien, Chat, Chevaux, Porc, Bovin). Chez l'hôte définitif, les larves ont une migration trachéale : après ingestion de l'élément infestant (œufs larvés contenant la larve L3) depuis l'environnement, les larves rejoignent le foie par voie sanguine puis les poumons et la trachée et retournent dans l'intestin où elles finissent leur développement.

Pour *Toxocara canis*, les larves peuvent aussi présenter, chez le chien adulte, une migration somatique pour s'enkyster dans divers organes. Elles sont alors capables de se réactiver à l'occasion d'une baisse d'immunité (lactation, gestation, maladie).

La migration trachéale fait que, lors de contamination importante, la migration des larves peut provoquer des signes respiratoires par réaction inflammatoire éosinophilique.

❖ Les Taeniidés

Les Taeniidés (*Taenia* sp. et *Echinococcus* sp.) constituent une famille d'importance majeure parmi les Cestodes. Ils ne sont retrouvés que chez les Mammifères qui sont à la fois hôtes définitifs et intermédiaires. L'hôte définitif se contamine par consommation de la viande de l'hôte intermédiaire (contenant des larves de type : cœnures, cysticerques ou échinocoque), ce qui fait que les HD sont carnivores ou omnivores alors que les HI sont herbivores ou omnivores. Les HI s'infestent depuis leur environnement car les œufs sont excrétés dans les fèces des hôtes définitifs.

Les Canidés constituent les hôtes définitifs principaux des Taeniidés. Ils développent ce qu'on appelle une cestodose imaginale (causée par les vers adultes), par contraste avec la cestodose larvaire, causée par les larves de certains Cestodes qui peuvent se loger et migrer dans divers organes (foie, système nerveux, muscles, etc). Les cestodoses imaginale donnent des signes digestifs. Les cestodoses larvaires donnent des signes cliniques variables selon la localisation des larves. Une localisation musculaire est en général asymptomatique.

Les cestodoses larvaires pouvant être d'une importance secondaire par rapport aux autres maladies parasitaires des HI, elles ne seront pas toujours présentées dans les parties suivantes traitant des Ruminants, des Equidés ou des Porcs. Le tableau 2 permet de présenter les espèces concernées par les différentes espèces principales de Taeniidés.

Tableau 2 : Les principaux Taeniidés et leurs hôtes

Nom du parasite	Hôte définitif	Hôte intermédiaire et localisation
<i>Taenia pisiformis</i>	Chien	Lièvre ou lapin - cavité péritonéale
<i>Taenia hydatigena</i>	Chien	Ruminant ou Porc - foie et péritoine
<i>Taenia. multiceps</i>	Chien	Mouton - système nerveux
<i>Taenia ovis</i>	Chien	Petits Ruminants - muscles
<i>Taenia taeniaformis</i>	Chat, Mustélidés	Rongeurs - foie
<i>Taenia solium</i>	Homme	Porcins– muscles (tissu conjonctif, viscères)
<i>Taenia saginata</i>	Homme	Bovins – muscles (tissu conjonctif, viscères)
<i>Echinococcus granulosus</i>	Chien, loup, renard, chacal	Ruminant, Porc ou Cheval selon les souches – foie et/ou poumon
<i>Echinococcus multilocularis</i>	Renard (parfois Chien et Chat)	Petits Mammifères (parfois Homme) - foie

1.1.1.1.2. Signes cliniques

Hormis *Spirocerca lupi* qui forme des nodules dans la paroi de l'œsophage, la plupart des parasites digestifs du chien ont une localisation intestinale. Ils provoquent en général des troubles digestifs (diarrhée) et généraux (dysorexie, amaigrissement, parfois anémie). Certains parasites présentent des signes cliniques plus spécifiques :

- *Dipylidium caninum* est source de prurit anal chez le chien.

- *Ancylostoma caninum* provoque surtout une adénite généralisée et une dermatite par passage des larves et une entérite et une anémie à cause des adultes, pouvant mener à de l'épistaxis par thrombopénie.
- *Giardia duodenalis* provoque une entérite chronique. L'infection peut être asymptomatique mais sinon elle provoque de la diarrhée intermittente accompagnée de stéatorrhée et d'amaigrissement ou de retard de croissance. En effet, les jeunes sont plus sensibles à la maladie.
- Lors d'infection par *Isospora* sp, les symptômes sont en général ceux d'une entérite diarrhéique et potentiellement hémorragique chez les jeunes autour du sevrage. On peut voir une forme suraiguë avec des symptômes nerveux, ou des formes subcliniques avec uniquement de l'amaigrissement et des retards de croissance.
- *Neospora caninum* provoque chez les animaux infestés qui jouent le rôle d'hôtes intermédiaires des troubles nerveux (encéphalite, ataxie, paralysie postérieure chez le jeune, hyperextension ou flexion des membres) des myosites, des dermatites et des troubles de la reproduction avec des avortements tardifs et des résorption fœtales. Il existe cependant de nombreux cas asymptomatiques. Les tachyzoïtes peuvent infester les fœtus et causer des avortements. La réactivation des kystes chez la femelle gravide année après année provoque des avortements récurrents.
- Chez le chat, la toxoplasmose a un caractère très polymorphe : bronchopneumonies, signes nerveux (encéphalomyélite), signes oculaires (uvéïte, chorioretinite), fièvre ou diarrhée. Chez le chien, on peut aussi rencontrer des troubles digestifs, hépatiques, ainsi que des myosites et des myocardites. Les signes cliniques se déclarent au moment de l'infestation ou à l'occasion d'une réactivation des kystes à bradyzoïtes suite à une baisse d'immunité. Au moment de l'infestation, les tachyzoïtes peuvent contaminer le fœtus chez la femelle gravide et provoquer un avortement. En général, une fois la femelle contaminée, il n'y a plus de risque d'avorter à nouveau.
- *Tritrichomonas blagburni/foetus* est surtout pathogène chez les jeunes. Il provoque des diarrhées chroniques, du ténesme et de l'incontinence fécale, en général sans perte d'état.

1.1.1.2. Parasites à tropisme non digestif

1.1.1.2.1. Présentation générale des parasites

Les principaux parasites non digestifs des Carnivores domestiques concernent l'appareil respiratoire, l'appareil cardiovasculaire, le système phagocytaire mononucléé (macrophages) et le sang (hématies). Il s'agit surtout de Nématodes (et en particulier des strongles) et de Protozoaires. Ils sont présentés dans le tableau 3. Nous rappelons que les ascarides mais aussi *Ancylostoma caninum*, déjà présentés dans le chapitre précédent, peuvent causer des troubles respiratoires lors d'infestation importante, par migration des larves dans le système respiratoire.

Tableau 3 : Principaux parasites à tropisme non digestif des Carnivores domestiques.

Nom du parasite (taxon, embranchement, ordre)	Hôte définitif	Localisation	Mode de contamination
- <i>Crenosoma vulpis</i> , - <i>Oslerus osleri</i> - <i>Filaroides sp.</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Carnivores, en particulier le chien	Bronches et parenchyme pulmonaire	<i>C. vulpis</i> : ingestion d'un mollusque HI porteur de L3 <i>O. osleri</i> et <i>Filaroides sp</i> : ingestion de larves L3 depuis l'environnement
<i>Aerulostrongylus abstrusus</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Chat	Alvéoles pulmonaires et bronchioles	Contamination par des larves L3 suite à l'ingestion d'un HI (mollusque terrestre) ou d'un hôte paraténique (rongeur, oiseau, reptile)
- <i>Angiostrongylus vasorum</i> - <i>Dirofilaria immitis</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Chien, parfois Chat pour <i>D. immitis</i>	Cœur droit et artères pulmonaires	<i>A. vasorum</i> : ingestion d'un gastéropode HI <i>D. immitis</i> : piqûre par un moustique vecteur
<i>Leishmania infantum</i> (Protozoaires, Flagellés)	Mammifères, en particulier Canidés,	Macrophages	Piqûre de phlébotome, parfois contamination vénérienne ou transplacentaire
- <i>Babesia canis</i> - <i>Babesia gibsoni</i> (Protozoaires, Hématozoa)	Chien	Hématies	Morsure par une tique dure, parfois contamination <i>in utero</i>

1.1.1.2.2. Signes cliniques

Les parasites vont causer des signes différents selon leur localisation :

- On retrouve de la dyspnée, de l'intolérance à l'effort ou de la toux lors d'atteinte respiratoire mais aussi cardiovasculaire. Une infestation cardiovasculaire peut aussi s'accompagner de signes d'insuffisance cardiaque droite (ascite) voire aboutir à une mort subite.
- *Leishmania infantum* (espèce de *Leishmania* prédominante en France métropolitaine) peut avoir des présentations cutané-muqueuses et cutanées ou viscérales et généralisées. Le plus souvent, l'animal contaminé est asymptomatique et joue uniquement un rôle de réservoir pour le parasite. Rarement, une forme aiguë se développe chez les jeunes chiens (moins de 18 mois), provoquant de la fièvre, des tremblements et une mort rapide en quelques jours. Lors de forme chronique, on associe des signes cutané-muqueux (squamosis, hyperkératose, pousse des griffes, dépilations, ulcérations des muqueuses) à des signes généraux (amaigrissement, anorexie, adénopathie, anémie, leucopénie, thrombopénie). On

peut avoir d'autres signes variés (kérato-conjonctivite, uvéite, troubles rénaux, hépatiques voire osseux). L'aggravation au cours du temps se fait surtout sur le plan rénal, qui peut causer la mort en l'absence de traitement.

- *Neospora caninum* provoque chez les animaux infestés qui jouent le rôle d'hôtes intermédiaires des troubles nerveux (encéphalite, ataxie, paralysie postérieure chez le jeune, hyperextension ou flexion des membres) des myosites, des dermatites et des troubles de la reproduction avec des avortements tardifs et des résorption fœtales. Il existe cependant de nombreux cas asymptomatiques. Les tachyzoïtes peuvent infester les fœtus et causer des avortements. La réactivation des kystes chez la femelle gravide année après année provoque des avortements récurrents.
- Chez le chat, la toxoplasmose a un caractère très polymorphe : bronchopneumonies, signes nerveux (encéphalomyélite), signes oculaires (uvéite, chorioretinite), fièvre ou diarrhée. Chez le chien, on peut aussi rencontrer des troubles digestifs, hépatiques, ainsi que des myosites et des myocardites. Les signes cliniques se déclarent au moment de l'infestation ou à l'occasion d'une réactivation des kystes à bradyzoïtes suite à une baisse d'immunité. Au moment de l'infestation, les tachyzoïtes peuvent contaminer le fœtus chez la femelle gravide et provoquer un avortement. En général, une fois la femelle contaminée, il n'y a plus de risque d'avorter à nouveau.
- Chez le chien, la piroplasmose (causée par *B. canis* ou *B. gibsoni*) provoque un syndrome hémolytique (anémie, ictère, pigmenturie) et des signes généraux (abattement, fièvre, anorexie, polypnée). L'évolution peut être aiguë (mort possible en deux jours) ou chronique sur plusieurs semaines. Il existe des formes de piroplasmose atypiques, par exemple respiratoires, nerveuses, ulcéraires ou digestives.

1.1.2. Principaux parasites internes des Ruminants

1.1.1.1. Parasites à tropisme digestif

1.1.1.1.1. Présentation générale des parasites

Les principaux parasites digestifs des Ruminants ont une localisation intéressante à la fois le tube digestif et en particulier l'intestin et la caillette, et le foie. On retrouve des Nématodes (en majorité des strongles), des Trématodes, des Protozoaires (coccidies surtout) et quelques Cestodes. Ils sont présentés dans le tableau 4.

Il est important de préciser que les strongles constituent un enjeu particulier pour la lutte antiparasitaire car leurs larves sont capables de réduire leur métabolisme (hypobiose larvaire ou inhibition immunologique), ce qui les rend plus résistantes à l'usage de traitements antiparasitaires. Elles s'enkystent en général dans la paroi intestinale. Les signes cliniques sont souvent plus sévères lors de sortie massive d'hypobiose en début de printemps.

On rappelle par ailleurs que les larves de Taeniidés ont fréquemment une localisation hépatique chez les Ruminants.

Tableau 4 : Principaux parasites à tropisme digestif des Ruminants.

Nom du parasite (taxon, embranchement, ordre)	Hôte définitif	Localisation	Mode de contamination
<i>Paramphistomum</i> sp (Helminthes, Plathelminthes, Amphistomes)	Ruminants	Pré-estomacs	Ingestion de métacercaires depuis l'environnement
- <i>Haemonchus</i> sp - <i>Ostertagia ostertagi</i> - <i>Teladorsagia circumcata</i> - <i>Trichostrongylus axei</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Ruminants Ruminants, Equidés, Porcs, Léporidés et même Homme pour <i>T. axei</i>	Caillette	Ingestion de larves L3 depuis l'environnement
- <i>Oesophagostomum</i> sp. - <i>Trichostrongylus</i> sp. - <i>Nematodirus</i> sp. - <i>Cooperia</i> sp. (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Ruminants	Intestin	Ingestion de larves L3 depuis l'environnement
<i>Toxocara vitulorum</i> (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Bovins (Veau – HD et l'adulte HI obligatoire)		Contamination des veaux par le lait (larve L3) et des adultes par ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement
<i>Strongyloides papillosus</i> (Helminthes, Nématodes, Rhabditida)	Ruminants		Contamination par voie cutanée, muqueuse (buccale), ou des jeunes par la lactation par les larves L3
<i>Moniezia</i> sp (Helminthes, Plathelminthes, Cyclophyllidea)	Ruminants		Ingestion d'acariens oribates depuis l'environnement, porteurs de larve cysticercoïde
<i>Eimeria</i> sp (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Vertébrés herbivores		Ingestion d'oocystes sporulés depuis l'environnement
<i>Cryptosporidium</i> sp (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Vertébrés		Ingestion d'oocystes depuis l'environnement

<i>Giardia duodenalis</i> (= <i>G. lamblia</i>) (Protozoaires, Rhizo-flagellés, Diplomonadida)	Mammifères		Ingestion de kystes depuis l'environnement
<i>Fasciola hepatica</i> (Helminthes, Plathelminthes, Distomes)	Ruminants, Equidés, Porcins, Léporidés, Homme	Foie	Contamination par ingestion des végétaux porteur de métacercaires
<i>Dicrocoelium lanceolatum</i> (Helminthes, Plathelminthes, Distomes)	Ruminants		Contamination par ingestion de fourmis contaminées par des métacercaires

1.1.1.1.2. Signes cliniques

Comme chez les Carnivores domestiques, les parasites digestifs provoquent surtout des signes généraux (abattement, dysorexie, amaigrissement) et des signes digestifs (diarrhée). Certains ont néanmoins quelques particularités :

- *Haemonchus* sp : l'anémie, potentiellement sévère, lors d'haemonchose chez les Petits Ruminants.
- *Ostertagia ostertagi* peut causer deux formes de parasitose chez les bovins. L'ostertagiose de type 1, en fin d'été, donne des signes cliniques modérés (dysorexie, diarrhée) tandis que l'ostertagiose de type 2, causée par les larves sortant massivement d'hypobiose en fin d'hiver, peut donner des signes cliniques sévères (diarrhée profuse, œdème, anémie, amaigrissement) et mener à la mort de l'animal.
- *Moniezia* sp cause parfois des troubles digestifs (diarrhée) et nerveux chez les jeunes.
- Les différentes espèces de strongles intestinaux sont en général asymptomatiques mais causent des baisses de production. Il peut aussi il y avoir des formes cliniques variées (diarrhée, apathie, anorexie, déshydratation), avec potentiellement une issue fatale lors de strongylose larvaire ou de nématodirose (par entérite) chez les ovins. Les plus sensibles sont les petits Ruminants et les Bovins en première et deuxième saison de pâture.
- Lors d'infection par *Eimeria* sp., les symptômes sont en général ceux d'une entérite diarrhéique et potentiellement hémorragique chez les jeunes autour du sevrage. On peut voir une forme suraiguë avec des symptômes nerveux, ou des formes subcliniques avec uniquement de l'amaigrissement et des retards de croissance.
- *Cryptosporidium* sp. cause surtout des entérites néonatales avec une diarrhée, en particulier en élevage bovin car la maladie est favorisée par les concentrations animales.
- *Fasciola hepatica* provoque en général une anémie chronique mais, lors de d'évolution aiguë, on peut retrouver une anémie hémorragique sévère.

1.1.1.2. Parasites à tropisme non digestif

1.1.1.2.1. Présentation générale des parasites

Les parasites non digestifs des Ruminants concernent surtout l'appareil respiratoire. On retrouve aussi des localisations à l'appareil reproducteur, l'endothélium vasculaire ainsi que les hématies. Les Nématodes (strongles) et Protozoaires prédominent. Ces parasites sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Principaux parasites à tropisme non digestif des Ruminants.

Nom du parasite (taxon, embranchement, ordre)	Hôte définitif	Localisation	Mode de contamination
<i>Dictyocaulus viviparus</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Bovins	Bronches	Ingestion de larves L3 depuis l'environnement
- <i>Protostrongylus rufescens</i> - <i>Muellerius capillaris</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Petits Ruminants	Poumons	Ingestion d'un HI contaminé (gastéropode terrestre) par des larves L3
Taeniidés (Helminthes, Plathelminthes)	Carnivores et omnivores ; Herbivores pour les HI	Localisations variées chez les hôtes intermédiaires (muscles, foie, cerveau...)	Ingestion d'œufs depuis l'environnement
<i>Babesia</i> sp (Protozoaires, Apicomplexa, Hématozoaires)	Mammifères	Hématies	Morsure par une tique dure
<i>Besnoitia besnoiti</i> (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Bovins	Cellules endothéliales et tissus conjonctifs	Piqûre par un insecte vecteur mécanique (taons, stomoxes)
<i>Tritrichomonas foetus</i> (Protozoaires, Rhizo-flagellés, Trichomonadida)	Bovins et Chat	Appareil reproducteur des Bovins	Transmission vénérienne

1.1.1.2.2. Signes cliniques

Les parasites non digestifs des Ruminants peuvent provoquer :

- Une bronchite vermineuse chez les jeunes bovins en début d'été, causée par *D. viviparus*. Elle est caractérisée par dyspnée, toux, polypnée, parfois jetage, sans hyperthermie. L'issue

est souvent fatale. Chez les adultes, elle est rare et apparaît à n'importe quel moment de l'année. La dictyocaulose des petits Ruminants se manifeste surtout par du jetage et de la dyspnée. Les larves des Dictyocaulidés peuvent entrer en hypobiose dans le poumon.

- De la toux chronique chez les petits Ruminants lors d'atteinte par *Protostrongylus rufescens* et *Muellerius capillaris*.
- Une piroplasmose chez les bovins contaminés par des *Babesia*. Les signes regroupent fièvre sévère, anémie, diarrhée en jet et pigmenturie. L'évolution de la maladie peut mener à la mort.
- Des signes cliniques variés, y compris respiratoire, pour les larves de Taeniidés en fonction de leur localisation. En particulier, *Taenia multiceps* se développe dans le système nerveux et est responsable du tournis du mouton (ataxie, marche en cercle, mouvement incontrôlés...).
- Des balanoposthites, des vaginites, des endométrites, de l'infertilité et des avortements lors d'infection par *Tritrichomonas foetus*. Le fœtus peut être infecté par le parasite. Le portage est souvent chronique chez le taureau.
- Des avortements, causés respectivement par *Toxoplasma gondii* ou *Neospora caninum* chez les petits Ruminants et chez les Bovins.

Lors d'infection par *Besnoitia besnoitii*, la majorité des animaux sont asymptomatiques. La forme clinique comprend plusieurs phases :

- une phase aiguë avec hyperthermie, congestion des muqueuses, jetage, épiphora sur quelques jours
- une phase œdémateuse sur deux semaines, avec une forte sensibilité cutanée
- une phase chronique avec dépilations, sclérose cutanée (dite « peau d'éléphant »), amaigrissement.

1.1.3. Principaux parasites internes des Equidés

1.1.3.1. Présentation générale des parasites

Les parasites des équidés présentent une spécificité étroite, motif pour lequel le tableau 6 présente uniquement leur localisation et mode de contamination. L'endoparasitisme des Equidés est principalement digestif, avec des Nématodes (strongles, ascarides, strongyloïdes), un Cestode et un Diptère. En localisation extra-digestive, les piroplasmes sont les parasites les plus importants.

Les Gastérophiles sont précisés dans le tableau ci-dessus car ils sont très fréquents mais leur impact clinique est mineur.

Tableau 6 : Principaux endoparasites des Equidés.

Nom du parasite (taxon, embranchement, ordre)	Localisation	Mode de contamination
<i>Gasterophilus</i> sp (Arthropodes, Insectes, Diptères)	Estomac	Ingestion d'œufs de mouches du genre <i>Gasterophilus</i> à la surface des poils
<i>Parascaris equorum</i> (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Intestin grêle	Ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement
<i>Strongyloides westeri</i> (Helminthes, Nématodes, Rhabditida)		Contamination par des larves L3 par voie cutanée, muqueuse (buccale), ou des jeunes par la lactation.
<i>Anoplocephala</i> sp (Helminthes, Plathelminthes, Cyclophillidea)	Iléon, valvule iléo-caecale et caecum	Ingestion d'acariens oribates sur l'herbe, porteurs de larves cyticercoïdes
Cyathostominés (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Gros intestin	Ingestion de larves L3 depuis l'environnement
- <i>Strongylus vulgaris</i> - <i>Strongylus edentatus</i> - <i>Strongylus equinus</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)		Ingestion de larves L3 depuis l'environnement
<i>Oxyuris equi</i> (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)		Ingestion d'œufs larvés par voie oro-fécale.
- <i>Theileria equi</i> - <i>Babesia caballi</i> (Protozoaires, Apicomplexa, Hématozoaires)	Hématies	Morsure de tique dure

1.1.3.2. Signes cliniques

Au niveau digestif :

- *Anoplocephala* sp peut provoquer désordres digestifs (diarrhée), coliques (obstruction de la valvule iléo-caecale notamment, inflammation...), amaigrissement et anémie.
- Les adultes du genre *Strongylus* peuvent provoquer des signes digestifs (fortes coliques) ou de la baisse d'état suite aux lésions intestinales provoquées. En particulier, *Strongylus vulgaris*, nommé aussi « *horse killer* » car la migration des larves emprunte l'artère mésentérique crâniale, ce qui peut provoquer un anévrisme, causant la mort brutale de l'hôte.

- Les larves de Cyathostominés sont responsables des signes cliniques, avec le développement de formes chroniques caractérisées par de l'amaigrissement, ou de formes aiguës : diarrhée profuse, œdème, perte de poids et d'appétit. Les formes aiguës (fortes coliques) ont surtout lieu au printemps, lors de la sortie d'hypobiose.
- *Strongyloides westeri* et *Parascaris equorum* provoquent des signes digestifs chez les poulains et les jeunes chevaux.
- *Babesia caballi* et *Theileria equi* : on retrouve surtout une fièvre intense et de l'abattement. La babésiose donnera aussi souvent une pigmenturie, tandis qu'on aura une anémie et un ictère plus sévères lors de theilériose. L'évolution peut aboutir à la mort ou à des formes chroniques. On peut retrouver des formes atypiques respiratoires, nerveuses ou digestives.

1.1.4. Principaux parasites internes des Porcins

On présente dans le tableau 7 les principaux parasites du Porc. Ce sont surtout des Nématodes et des Protozoaires (coccidies). On remarque qu'ils ont tous un tropisme digestif, sauf *Trichinella* sp. dont le cycle leur donne une localisation musculaire chez le Porc. Les signes cliniques seront donc principalement des troubles généraux (dysorexie, défaut de prise de poids, abattement) et des troubles digestifs (diarrhée).

Tableau 7 : Principaux endoparasites des Porcs en élevage.

Nom du parasite (taxon, embranchement, ordre)	Hôte définitif	Localisation	Mode de contamination
<i>Hyostrongylus rubidus</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Porc	Estomac	Ingestion de larves L3 depuis l'environnement
<i>Ascaris suum</i> (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Porc	Intestin grêle	Ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement
Eimeriidés (<i>Isospora suis</i> , <i>Eimeria deblickei</i> notamment) (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Porc		Ingestion d'oocystes sporulés depuis l'environnement
<i>Trichinella</i> sp. (Nématodes, Trichinellida)	Porc, Equidés, Rongeurs, Carnivores	Muscles	Contamination par consommation de viande contaminée par des larves L1
<i>Trichuris suis</i> (Nématodes, Trichinellida)	Porc	Caecum	Ingestion d'œufs embryonnés depuis l'environnement.
<i>Oesophagostomum</i> sp. (Nématodes, Strongylida)	Ruminants et Porcins	Gros intestin	Ingestion de larves L3 depuis l'environnement.

1.1.5. Principaux parasites internes des Oiseaux

1.1.5.1. Présentation générale des parasites

Pour présenter les principaux parasites des oiseaux, nous nous sommes concentrés sur les parasites des Oiseaux d'élevage et donc en particulier des Galliformes. Comme chez le Porc, les parasites rencontrés sont surtout des Nématodes et des Protozoaires. Ils concernent surtout l'appareil digestif mais certains ont des localisations plus variées (trachée, bourse de Fabricius). Les parasites des oiseaux présentent une spécificité étroite, motif pour lequel le tableau 8 présent uniquement leur localisation et mode de contamination.

Tableau 8 : Principaux endoparasites des Galliformes.

Nom du parasite (taxon, embranchement, ordre)	Localisation	Mode de contamination
<i>Ascaridia</i> sp (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Intestin grêle	Ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement
<i>Eimeria</i> sp (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)		Ingestion d'oocystes sporulés depuis l'environnement
<i>Cryptosporidium</i> sp (Protozoaires, Apicomplexa, Eimeriida)	Intestin grêle (<i>C. meleagridis</i>), bourse de Fabricius, cloaque et appareil respiratoire (<i>C. baileyi</i>)	Ingestion d'oocystes depuis l'environnement.
- <i>Heterakis</i> sp - <i>Subulura</i> sp (Helminthes, Nématodes, Ascaridida)	Caeca	Ingestion d'œufs larvés depuis l'environnement
<i>Capillaria</i> sp (Helminthes, Nématodes, Trichinellida)		Ingestion d'œufs embryonnés depuis l'environnement.
<i>Histomonas meleagridis</i> (Protozoaires, Rhizoflagellés, Trichomonadida)	Foie et caeca	Ingestion de nématodes <i>Heterakis gallinarum</i> ou de vers de terre contenant des œufs embryonnés.
Syngamiidés, dont <i>Syngamus trachea</i> (Helminthes, Nématodes, Strongylida)	Trachée	Ingestion d'œufs larvés, de larves libres depuis l'environnement, ou par l'intermédiaire d'un hôte paraténique (lombric, arthropode, mollusque)

De moindre importance, nous citerons *Trichomonas gallinae* et *Tetratrichomonas gallinarum* (Protozoaires, Rhizo-flagellés, Trichomonadida). Le premier est un parasite des premières voies digestives chez le Pigeon, le Dindon et le Poulet tandis que le second est un parasite des caecae et du foie des Ansériformes et Galliformes. Leur infection est en général asymptomatique mais nous les retrouverons dans la partie 2.3. de cette thèse.

1.1.5.2. Signes cliniques

La localisation principalement digestive des parasites donne logiquement des signes cliniques comme de la diarrhée, en plus de signes généraux (prostration, dysorexie, amaigrissement, déshydratation). Certains parasites, comme *Histomonas meleagridis* qui provoque une typhlo-hépatite avec de la diarrhée, peuvent tuer l'animal. Nous rappelons aussi que la cryptosporidiose peut s'accompagner de signes respiratoires chez les volailles.

1.2. Les moyens de lutte actuels contre les parasites internes

1.2.1. Enjeux de la lutte antiparasitaire

La lutte antiparasitaire présente différents enjeux (médical, économique et de santé publique) qui justifient cette lutte, enjeux que nous allons détailler ci-dessous.

1.2.1.1. Enjeu médical

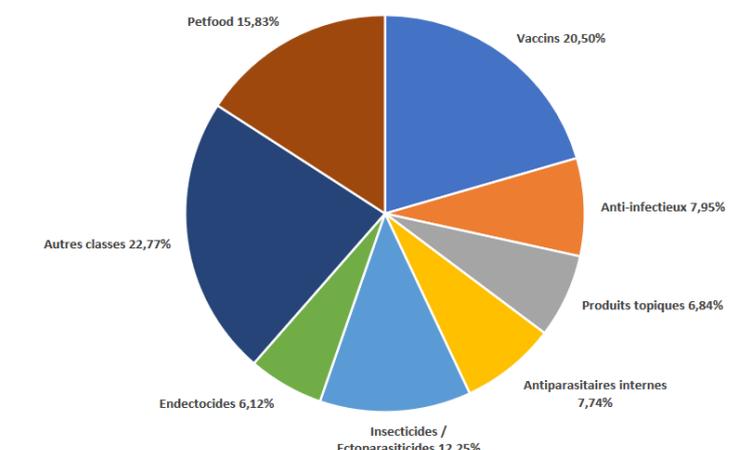
Nous l'avons vu en partie 1.1., de nombreux endoparasites infestent les animaux domestiques. Leur présence peut être asymptomatique mais certaines parasitoses ont un impact clinique grave, pouvant mener à la mort comme c'est le cas l'haemonchose des petits Ruminants, la piroplasmose du chien ou encore la cyathostomose des chevaux. Il est donc important de pouvoir offrir des solutions de prise en charge de ces maladies aux animaux et à leurs propriétaires.

1.2.1.2. Enjeu économique

L'endoparasitisme a une influence économique pour plusieurs raisons :

- Diminution des performances des animaux (performances sportives pour les animaux de sport et production des animaux d'élevage) due à l'infestation parasitaire et aux éventuels signes cliniques
- Coûts des traitements utilisés : les traitements antiparasitaires internes sont largement utilisés et constituent près de 13% du marché du médicament vétérinaire français en 2020 (endectocides et antiparasitaires internes, voir figure 1), marché s'élevant à 1 583 millions d'euros. Il s'agit donc d'un budget important pour les propriétaires d'animaux, et un enjeu pour le domaine pharmaceutique vétérinaire de proposer des solutions efficaces aux infestations parasitaires internes.
- Restriction des échanges d'animaux à l'échelle internationale. Par exemple, les chevaux qui voyagent vers les Etats-Unis doivent être indemnes de piroplasmose pour pouvoir entrer sur leur territoire (Horseflight, 2021).

Figure 1 : Répartition des ventes de médicaments vétérinaires par secteur en 2020. (AIEMV, 2021)



1.2.1.3. Enjeu de santé publique

Les parasites internes sont aussi à l'origine de zoonoses. Parmi les parasites cités en 1.1., les parasites zoonotiques sont :

- A partir des Carnivores domestiques (par contact, contamination oro-fécale ou par vecteur) : *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Toxocara* sp., *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus*, *Taenia* sp., *Toxoplasma gondii*, *Giardia duodenalis*, *Leishmania infantum* et *Dirofilaria immitis*.
- A partir des Ruminants (par consommation de produits animaux, végétaux, contact ou contamination oro-fécale) : *Fasciola hepatica*, *Cryptosporidium parvum*, Taeniidés (surtout *T. saginata*), *Giardia duodenalis* et *Toxoplasma gondii*.
- A partir des Equidés (par consommation de produits animaux, contact ou contamination fécale-orale) : *Trichinella* sp,
- A partir des Porcins (par consommation de produits animaux, contact ou contamination fécale-orale) : *Trichinella* sp, *Toxoplasma gondii*.
- A partir des Volailles (par consommation de produits animaux, contact ou contamination fécale-orale) : *Toxoplasma gondii*

Ces zoonoses parasitaires ont un impact clinique fort. Par exemple, c'est le cas de *Toxoplasma gondii* qui peut causer des troubles du développement fœtal lorsqu'il infecte des femmes enceintes, avec des lésions oculaires, pulmonaires ou cérébrales. Il est aussi dangereux pour les adultes immunodéprimés mais certains génotypes hypervirulents peuvent également infecter les adultes immunocompétents. Ce parasite serait même impliqué dans le développement de certaines maladies psychiques et neurologiques comme la schizophrénie. (ESCCAP France, 2022a)

L'institut des pathogènes émergents de l'université de Floride a réalisé un rapport permettant d'évaluer et hiérarchiser les pathogènes transmis par les aliments ayant le plus grand impact sur santé publique dans le monde. Le classement se mesure en perte de Quality Adjusted Life Years (QALYs), ce qui est une méthode de mesure de la qualité de vie en fonction de la santé, combinée au coût estimé de la maladie pour la société. Deux parasites internes d'origine animale font partie de cette liste : *Toxoplasma gondii* (classé en 2^{ème} position) et *Cryptosporidium parvum* (classé en 12^{ème} position). (Batz *et al.*, 2011)

Une étude jointe de la FAO (*Food and Agriculture Organization*) et de la WHO (*World Health Organization*) donne plus d'informations spécifiques concernant les parasites transmis par l'aliment. Sur des critères de prévalence et de sévérité de la maladie chez l'Homme, de possibilité d'évolution de la maladie et d'impact sur l'économie, les cinq parasites transmis par l'aliment les plus importants dans le monde étaient, dans l'ordre : *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Toxoplasma gondii* et *Cryptosporidium* sp. (World Health Organization et Nations, 2012) De manière intéressante, les parasites ayant le plus de poids sur l'économie étaient ceux qui altéraient l'aspect de la viande (*Trichinella spiralis*, *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Anisakis* sp). Une autre étude menée en Europe classe les parasites transmis par l'aliment dans cet ordre d'importance : *Echinococcus multilocularis*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Echinococcus granulosus* et *Cryptosporidium* sp. (van der Giessen *et al.*, 2021). *Taenia solium* n'est pas retrouvé sur le territoire européen et n'est donc pas présent dans ce classement.

L'étude de van der Giessen *et al.* (2021) fait le point sur les moyens de surveillance développés par les pays européens envers ces parasites zoonotiques. La France dispose de dispositifs réglementaires chez l'Homme ou chez l'animal pour tous, hormis *Cryptosporidium* sp. Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité de ces systèmes de surveillance afin d'en optimiser le fonctionnement et les coûts et ainsi mieux protéger la population.

1.2.1.4. Bilan

Au sein d'un rapport d'expertise de l'Anses publié en 2012, 103 maladies des Ruminants, des Volailles, des Equidés, des Porcins et des Lapins ont été classées par espèce selon différents critères d'importance pour le territoire français métropolitain. Le tableau 9 reprend les résultats de ce rapport en donnant le classement des endoparasitoses parmi les maladies traitées. Les critères choisis prenaient en compte pour chaque maladie :

- Le potentiel de persistance et d'évolution de la maladie
- L'impact économique
- L'impact sur la santé humaine
- L'impact sociétal (mal-être animal engendré et perception d'éventuelles crises sanitaires)
- L'impact sur la biodiversité
- L'impact des mesures de lutte (efficacité, coûts, aspects sociétaux et environnementaux).

Tableau 9 : Classement de certaines endoparasitoses au sein des principales maladies des animaux domestiques de France métropolitaine, avec la pondération choisi par le Groupement Technique (selon (Anses, 2012)).

Ruminants (sur 40 maladies)		Equidés (sur 12 maladies)		Porcins (sur 19 maladies)		Volailles (sur 23 maladies)	
Maladie	Rang	Maladie	Rang	Maladie	Rang	Maladie	Rang
Cryptosporidiose	14	Babésioses	6	Trichinellose	8	Histomonose	13
Toxoplasmose	15						
Cysticercose	16						
Douve du foie	23	Nématodoses digestives	9			Coccidioses	15
Besnoitiose	27						
Hydatidose	37						
Néosporose	38						
Hypodermose	40						

Ces résultats nous montrent que, même si les endoparasitoses n'étaient pas les maladies ayant le plus d'impact général chez les animaux d'élevage, elles sont importantes et méritent d'être prises en charge. Cette prise en charge passe en premier lieu par des mesures préventives. On utilisera des traitements curatifs si celles-ci sont insuffisantes.

1.2.2. Gestion préventive des parasites internes

Dans cette partie, nous présentons les mesures préventives utilisables contre les endoparasites (helminthes et protozoaires) par espèce animale. On y retrouve des mesures d'ordre zootechnique (hygiène, gestion des pâtures, quarantaine) et des médicaments (antiparasitaires, vaccins).

1.2.2.1. Prévention parasitaire chez les Carnivores domestiques

1.2.2.1.1. Diminution des contacts avec les parasites

Pour diminuer les risques de contamination par des parasites, il faut :

- Ramasser les excréments des Carnivores domestiques et nettoyer régulièrement les litières
- Eviter toute alimentation crue et éviter que les animaux ne se nourrissent de charognes ou d'organes animaux trouvés lors de ses sorties
- Lutter contre les Arthropodes (tiques, phlébotomes, puces) vecteurs pour des endoparasites parasites comme *Leishmania infantum*, *Babesia* sp ou *Dipylidium caninum*. Pour cela, il faut utiliser régulièrement des antiparasitaires externes et retirer précocement les tiques après une sortie en extérieur pour limiter la transmission de piroplasmose.
- Respecter les procédures de nettoyage et désinfection en élevage et pratiquer des quarantaines lors d'introduction de nouveaux animaux. La réalisation de coproscopies permet d'identifier les parasites présents dans l'élevage et d'adapter ces procédures de nettoyage.
- Vermifuger les chiennes gestantes et allaitantes pour limiter la transmission des ascarides à leurs petits.

1.2.2.1.2. Vaccination

Il existe peu de vaccins disponibles contre les parasites. On en dispose de deux contre la leishmaniose mais qui n'apportent pas une protection complète contre *Leishmania infantum*. Ils limitent le développement d'infections actives et de formes chroniques. Le vaccin CaniLeish nécessite une primovaccination en trois injections chacune espacées de trois semaines puis d'un rappel annuel. L'immunité apparaît 4 semaines après la primovaccination. Le vaccin Letifend ne nécessite qu'une injection de primovaccination et un rappel annuel. L'immunité apparaît aussi 4 semaines après vaccination. Les effets secondaires dus à l'injection se limitent à des signes locaux d'inflammation et rarement à des réactions allergiques, parfois graves. Cette vaccination ne peut pas remplacer l'utilisation de produits répulsifs contre les phlébotomes en région endémique. (ESCCAP France, 2022b; Laboratorios Leti, 2021; Virbac, 2011)

Il existe deux vaccins contre *Babesia canis*, sous le nom de Pirodog et de Nobivac Piro. La primovaccination se fait en deux injections à un mois d'intervalle et le rappel est semestriel ou annuel selon l'exposition. Il permettrait de réduire les signes cliniques lors de piroplasmose. Toutefois, son efficacité semble limiter puisqu'il ne protège que d'une (pour Pirodog) ou deux (pour Nobivac Piro) espèces de *Babesia* alors que le chien est sensible à plusieurs d'entre elles. De plus, il existe jusqu'à 70% d'échec de la vaccination. (Boehringer Ingelheim, 2020; Bourdoiseau, 2017; Intervet, 2004)

1.2.2.2. Prévention parasitaire chez les Herbivores

1.2.2.2.1. Gestion raisonnée des pâtures

Chez les Herbivores, la gestion des pâtures est centrale dans la prévention parasitaire. Il convient selon Hoste *et al.* (2009) de :

- Limiter le chargement des pâtures
- Faire pâturer les jeunes sur des pâtures peu contaminées
- Effectuer des rotations longues sur les pâtures. Les larves sont détruites par le gel et le soleil donc des mises au repos d'au moins 6 semaines permettent de diminuer la charge parasitaire. La fauche, en exposant plus les larves au soleil, aide ce phénomène.
- Favoriser le drainage des pâtures pour éviter les zones trop humides, où se développent de nombreux parasites
- Mettre en place du pâturage mixte. En effet, de nombreux parasites sont spécifiques de leur hôte. L'ingestion des éléments infestants par une autre espèce empêche donc le parasite de terminer son cycle. Le copâturage entre bovins et petits ruminants réduit significativement la prévalence des strongles gastrointestinaux. Toutefois, les risques liés à la douve sont toujours présents car ce parasite est commun aux deux espèces. Le pâturage alterné entre chevaux et ruminants est aussi intéressant. Il faut éviter le copâturage entre chevaux et ruminants car les ruminants consomment la partie haute de l'herbe, laissant aux chevaux la partie basse, plus riche en parasites.
- Chez les chevaux, ramasser les crottins au moins deux fois par semaine empêche le développement de larves infestantes dans les prés et paddocks.
- Rentrer les animaux en stabulation ou les laisser sur leur pâture juste après traitement antiparasitaire, afin d'éviter la sélection de parasites résistants sur la nouvelle parcelle.

1.2.2.2.2. Biosécurité

Les animaux ne vivant pas toujours en pâture, les mesures d'hygiène pour les logements intérieurs sont importantes. Pour les chevaux, ce sont surtout les oxyures et les ascarides qui se développent dans les boxes. Les larves d'ascarides étant très résistantes, il est utile de nettoyer à l'eau chaude à plus de 60°C les infrastructures, en particulier dans les locaux abritant de jeunes chevaux. Pour lutter contre les oxyures, on peut aussi nettoyer régulièrement la marge anale du cheval, où sont fixés les œufs. Tondre les zones où se fixent les œufs de Gastérophiles limite également leur ingestion par le cheval. (Delerue, 2016)

Il est aussi important d'empêcher l'accès à l'élevage pour les animaux extérieurs, notamment chiens et chats qui sont impliqués dans le cycle de certains Cestodes, de *Toxoplasma gondii* et de *Neospora caninum*.

1.2.2.2.3. Utilisation de produits antiparasitaires

L'utilisation de produits antiparasitaires doit se faire de manière raisonnée chez les animaux. En effet, seuls 20% des animaux d'un groupe sont de grands excréteurs de parasites et nécessitent d'être traités. Ils sont identifiés par coproscopie. Les autres animaux permettent de maintenir des refuges de sensibilité pour les parasites et limitent donc l'apparition de résistance. De plus, il est

nécessaire de favoriser le développement de l'immunité des animaux vis-à-vis des parasites, afin de les rendre moins sensibles. Pour cela, il n'est pas bon de chercher à stériliser totalement l'effectif. (Camuset, 2007)

Chez les petits herbivores, on peut chercher à prévenir des épisodes de parasitose clinique en :

- Utilisant des additifs coccidiostatiques dans l'alimentation des petits ruminants avant un événement stressant et donc à risque de coccidiose (lisalocid, monencin, decoquinate) (Pugh, 2012). Le decoquinate est utilisable en prévention comme additif alimentaire chez les veaux et les agneaux dans le produit Deccox.
- Dans les élevages à risque, utiliser des traitements préventifs contre la cryptosporidiose des veaux dès 24-48 heures d'âge (lactate d'halofuginone (Halocur) ou sulfate de paromomycine (Gabbrovet). (Guillot, 2018)

1.2.2.2.4. Autres mesures préventives

Il est aussi possible d'utiliser :

- La vaccination. En effet, un vaccin contre *Toxoplasma gondii* est disponible chez les brebis (Toxovax, Ovilis). Il est composé de tachyzoïtes vivants de la souche S48, incapables de former des kystes chez l'animal vacciné. La vaccination doit se faire hors gestation, en une seule injection, sans rappel nécessaire. Il permet de limiter les troubles de la reproduction associés à l'infestation des brebis. (Intervet, 2012)
- La sélection génétique en se basant sur la résistance aux nématodes gastro-intestinaux, ce qui est pratiqué notamment chez les ovins. (Pugh, 2012)
- Une alimentation riche en tanins pour diminuer l'excrétion des œufs de parasites. (Pugh, 2012)

1.2.2.3. Prévention parasitaire en élevage porcin

En élevage de porcs conventionnel, le confinement et les mesures de biosécurité font que les problèmes parasitaires sont plus rares et ne nécessitent pas de mesures préventives supplémentaires qu'une bonne hygiène générale des lots et des locaux d'élevage. Seul *Ascaris suum* persiste à travers le monde mais traiter préventivement ne semble pas avantageux sur le plan économique tant que des preuves de sa présence dans le lot n'est pas suspectée (Zimmerman *et al.*, 2019). Dans une étude pratiquée à l'abattoir en France, *Toxoplasma gondii* était présent chez 2,8% des carcasses de porcs charcutiers hors-sol (Blaga *et al.*, 2015). Bien que sans incidence clinique chez les Porcs, ce résultat est préoccupant pour le risque zoonotique associé à la consommation de viande de porc insuffisamment cuite pour l'Homme. Les mesures préventives pour limiter la contamination des porcs repose principalement sur l'application des notions de biosécurité, détaillées plus bas.

Certaines catégories d'animaux peuvent nécessiter de mesures préventives particulières. C'est notamment le cas des porcs d'exposition, fréquemment sortis de la zone protégée de l'élevage et mis en contact avec des porcs d'autres exploitations, tout en étant élevés plus longtemps et donc potentiellement avec une hygiène moins stricte. La question se pose également en élevages alternatifs tels que les élevages plein air ou pour les porcs de particuliers, où les mesures de

biosécurité et d'hygiène ne peuvent pas être aussi drastiques qu'en élevage conventionnel. D'après Ózsvári *et al* (2018), la gestion des ascarides et des coccidioses (*Isospora* suis en particulier) est centrale dans ces élevages car source de pertes économiques importantes. Les mesures recommandées sont alors (Brewer et Greve, 2019) :

- Des mesures de biosécurité strictes pour toutes ces exploitations à risque :
 - Bonne hygiène, avec si possible des aires bétonnées et lavées régulièrement à la vapeur sous pression, moyen le plus efficace pour tuer adultes et larves dans l'environnement.
 - Prévention de la consommation de viande crue et du cannibalisme, favorable à la transmission de la trichinellose notamment.
 - Prévention de l'accès d'autres animaux aux aires d'élevages (faune sauvage et animaux de compagnie), notamment aux zones de stockage des aliments et à l'approvisionnement d'eau des animaux.
- L'inclusion de la résistance aux parasites dans le programme de sélection génétique.
- L'utilisation d'une alimentation équilibrée et de qualité pour limiter l'impact clinique du parasitisme.
- L'utilisation de traitements antiparasitaires réguliers chez les porcs d'exposition (alternance de fenbendazole et d'ivermectines) (Woods *et al.*, 2019). On peut aussi traiter les porcs des élevages alternatifs si les autres mesures préventives sont insuffisantes, en se basant sur la coproscopie et en particulier au moment de la mise-bas (Brewer et Greve, 2019). Pour les porcs de particuliers, il est recommandé par Woods *et al.* (2019) de réaliser une coproscopie à l'âge de 2 à 3 mois et sinon de ne traiter qu'en présence de signes cliniques.

1.2.2.4. Prévention parasitaire en élevage de volaille

De même qu'en élevage porcin, le développement de modes d'élevages majoritairement hors-sol des volailles limite grandement la prévalence parasitaire dans ces élevages. En coupant les volailles de nombreux hôtes intermédiaires pour les Trématodes et les Cestodes, ceux-ci ne constituent plus un problème pour les volailles d'élevage hors-sol. Certains Nématodes (*Capillaria*, *Ascaridia*, *Heterakis*) sont toujours présents en élevage. Le risque parasitaire est toujours très présent parmi les volailles de basse-cour et les élevages plein air, mais aussi en élevages hors-sol dont les hautes concentrations d'individus favorisent les protozooses. (Saif *et al.*, 2020)

1.2.2.4.1. Gestion des helminthes

Les mesures préventives utilisables contre les helminthes des volailles sont (Saif *et al.*, 2020) :

- Des mesures d'hygiène
- Une gestion des volailles pour ne pas mélanger des volailles de différentes classes d'âge et de différentes espèces.
- Des traitements vermifuges réguliers qui peuvent être pratiqués, en respectant la réglementation quant à l'utilisation de médicaments chez les animaux de production. Peu de molécules disposent d'une AMM chez les volailles (lévamisole et pipérazine sauf production

d'œufs, certains benzimidazolés). Ces traitements préventifs se font souvent grâce à des prémélanges mis dans la nourriture.

1.2.2.4.2. Gestion des protozooses

1.2.2.4.2.1. Prévention chimique

La gestion des coccidioses (mettant en jeu plusieurs espèces d'*Eimeria*) repose surtout sur l'administration en continu d'anticoccidiens dans la nourriture (voir annexe 1 et tableau 10). En effet, les oocystes étant très résistants à la désinfection, cette mesure n'est pas suffisante pour maîtriser le risque parasitaire. Le traitement peut être fait avec une même molécule tout au long de la vie, ou bien en alternant les molécules selon le stade de développement ou la saison pour diminuer le développement de résistances. Certains éleveurs pratiquent aussi des pauses dans l'administration du traitement, de quelques jours à trois semaines, pour favoriser le développement d'une immunité des volailles par contact avec les oocystes. Les anticoccidiens les plus puissants (nicarbasin) sont à utiliser en hiver, période la plus à risque pour la coccidiose. (Saif *et al.*, 2020)

Tableau 10 : Caractéristiques des molécules anticoccidiennes utilisées chez les volailles d'élevage en France.

Molécule anticoccidienne	Mécanisme d'action
Monensin	Antibiotique ionophore : perturbation osmotique du parasite par perméabilisation de la membrane aux cations
Narasin	
Salinomycine	
Lasalocide	
Senduramycine	
Robenidine	Inhibiteur de la respiration mitochondriale par action sur le cytochrome
Decoquinatate	
Diclazuril	Mal connu
Nicarbazin	Perturbation du métabolisme du cholestérol des membranes plasmiques
Halofuginone	Mal connu
Amprolium	Antagoniste de la thiamine

Avec l'interdiction de l'administration de nitroimidazolés chez les animaux de production, il est difficile de prévenir et de traiter de manière efficace contre *Histomonas meleagridis*. Le plus efficace reste de traiter régulièrement les volailles avec des benzimidazolés pour éliminer les nématodes vecteurs d'*Histomonas*. La lutte contre *Eimeria* est aussi importante car il a été montré que les deux parasites causent des lésions plus sévères lorsqu'ils sont présents ensemble chez un individu. De même, il n'existe aucune mesure d'hygiène ou médicamenteuse efficace contre *Cryptosporidium sp.* (Saif *et al.*, 2020)

1.2.2.4.2.2. Vaccination

Il existe des vaccins composés de plusieurs souches vivantes d'*Eimeria* (Paracox par exemple), qui confère une bonne immunité des lots traités uniquement contre les souches vaccinales. Il s'administre dans l'eau de boisson des poussins ou par pulvérisation au couvoir. (Intervet, 2022)

1.2.3. Médicaments antiparasitaires internes

En général, les médicaments présentés ici ont un effet d'élimination des parasites cibles présents dans l'organisme. Ils n'empêchent pas la recontamination de l'animal hôte. On peut donc observer deux stratégies principales pour leur utilisation :

- Traitement de l'animal uniquement lorsque l'on a la preuve d'une infestation parasitaire grâce aux manifestations cliniques et à des méthodes diagnostiques
- Traitement régulier à intervalles de temps donnés.

Ces protocoles se décident après discussion avec le vétérinaire quant au mode de vie de l'animal ou du groupe d'animaux, et à son exposition au parasitisme. Par exemple, si l'on conseille dans la plupart des cas de traiter les carnivores domestiques tous les 3 mois avec un vermifuge large spectre, on raccourcit ce délai à un mois si l'animal côtoie des jeunes enfants ou des personnes immunodéprimées. Cela a pour but de limiter le risque zoonotique lié notamment aux ascarides. (ESCCAP France, 2022c) Pour les troupeaux d'animaux, on conseille de réaliser des traitements sélectifs des individus malades ou grands excréteurs grâce à l'utilisation de la coproscopie.

Dans tous les cas, les traitements antiparasitaires doivent permettre d'éliminer les parasites tout en garantissant au maximum l'innocuité pour l'animal, le manipulateur et l'environnement. Nous allons donc présenter dans cette partie les traitements antiparasitaires internes disponibles en France.

Pour les helminthes, la plupart des informations présentées sont issues du polycopié « Pharmacologie et toxicologie des médicaments anthelminthiques et lactones macrocycliques en médecine vétérinaire » (Unité pédagogique de pharmacie et de toxicologie de l'ENVA, 2018). Les autres sources sont précisées au besoin.

1.2.3.1. Anthelminthiques

Pour les helminthes, les informations présentées dans le tableau 11 sont issues du polycopié « Pharmacologie et toxicologie des médicaments anthelminthiques et lactones macrocycliques en médecine vétérinaire » (Unité pédagogique de pharmacie et de toxicologie de l'ENVA, 2018).

L'ensemble des benzimidazolés est actif contre les nématodes digestifs. Hormis l'oxibendazole, ils sont aussi efficaces contre les nématodes respiratoires. Il existe ensuite des variations de spectre :

- Efficacité contre les formes larvaires inhibés de certains nématodes pour le fébentel, le thiophanate, l'oxfendazole, l'albendazole et le fenbendazole
- Efficacité contre les cestodes sauf le thiabendazole, l'oxibendazole et le thiophanate
- Efficacité contre les cestodoses larvaires pour l'albendazole

- Efficacité contre la grande douve adulte pour l'albendazole
- Efficacité contre la petite douve pour le netobimin et le thiophanate.

Tableau 11 : Récapitulatif des principaux anthelminthiques, de leur spectre et de leurs principales particularités.

Molécule	Spectre	Temps d'attente	Toxicité	Autres caractéristiques
Nitroxinil	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fasciola hepatica</i> (adultes et immatures) • Certains strongles digestifs des Ruminants et Carnivores domestiques • Syngames des Oiseaux 	Viande et abats : 50 jours (bovin), 66 jours (ovins)	Hyperthermie, tachycardie et tachypnée lors de surdosage	Interdit d'utilisation chez la femelle laitière.
Oxyclozanide	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fasciola hepatica</i> (adulte) • Certains Cestodes (<i>Moniezia</i> sp) 	Viande : 13 jours (bovin), 14 jours (ovins) Lait : 4,5 jours (bovin), 7 jours (ovin)	Peu fréquents : anorexie, diarrhée et abattement	toléré chez les femelles gestantes ou en lactation
Closantel	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fasciola hepatica</i> (adultes et immatures) • Certains strongles digestifs des Ruminants 	Viande : 77 jours (bovin), 107 jours (ovins)	Anorexie, faiblesse, diminution de la fonction visuelle, troubles locomoteurs voire mort chez les ovins lors de surdosage.	Action prolongée pendant 8 semaines permettant une atrophie des formes immatures. Interdit d'utilisation chez la femelle laitière.
Niclosamide	<ul style="list-style-type: none"> • Cestodes (<i>Taenia</i> en particulier) 	Pas de LMR	Vomissements chez le chat	/
Praziquantel	<ul style="list-style-type: none"> • Cestodes (tous les stades de développement) 	LMR équidés et ovins non définie	Irritation au point d'injection	/
Triclabendazole	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fasciola hepatica</i> (toutes les formes) 	Pas de LMR	/	/
Nitroscanate	<ul style="list-style-type: none"> • Cestodes (<i>Taenia</i> et <i>Dipylidium caninum</i>) • Certains nématodes digestifs du chien (ascarides, ankylostomes) 	Viande : 56 jours (ruminants) Lait : pas de LMR	Mal toléré par le chat (vomissements) donc à accompagner d'un repas	/
Clorsulon	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Fasciola hepatica</i> (adultes et immatures) 	Viande : 66 jours (bovins)	Irritation au point d'injection (rare)	Ne pas utiliser lors de la lactation.

		Lait : pas de LMR		
Benzimidazolés	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes Parfois Cestodes (voir détail au-dessus du tableau) 	<p>Pour le fenbendazole :</p> <p>Viande : 11 jours (bovins), 16 jours (ovins et caprins)</p> <p>Lait : 6 jours (bovins), 8,5 jours (ovins et caprins)</p>	Malformations et avortements pour plusieurs molécules, spécifique d'espèce. Mouton particulièrement sensible. Toxicité dépendant de la dose (<u>respect de la RCP</u>)	/
Lévamisole	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes, sauf larves enkystées 	<p>Viande : 3 jours</p> <p>Lait : pas de LMR</p> <p>Œufs : pas de LMR</p>	<p>Faible indice thérapeutique. Ne doit pas être injecté par voie intraveineuse ou à proximité des nerfs dans les muscles.</p> <p>Toxicité aiguë : hyperactivation motrice et effet parasymphicomimétique (trémulations musculaires, diarrhées, salivation, bradycardie, bronchospasme...).</p> <p>Toxicité glomérulaire retardée.</p> <p>Sensibilité de Cheval, Chèvre, Chat et Chien.</p>	<p>Action immunostimulante par action thymomimétique à des doses inférieures à la dose antiparasitaire.</p> <p>Ne pas utiliser lors de la lactation ou de la ponte.</p>
Pyrantel	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes digestifs (sauf trichures) 	Viande : 0 jours (Equidés)	/	Peu absorbés dans le tube digestif
Oxantel	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes digestifs (en particulier trichures) 	Pas de LMR	/	/
Pipérazine	<ul style="list-style-type: none"> Ascarides 	<p>Viande : 7 jours (volailles et porcins)</p> <p>Œufs : pas de LMR</p>	Vomissements chez les chiots	/
Emodepside	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes digestifs et respiratoires 	Pas de LMR	<p>Salivation et vomissements.</p> <p>Ne pas administrer chez les chats de moins de 8 semaines (risques de troubles neurologiques par surdosage)</p>	/
Mélarsonine	<ul style="list-style-type: none"> <i>Dirofilaria immitis</i> 	Pas de LMR	toxicité aiguë assez rare (agitation ou léthargie, tremblements, toux,	à éviter lors d'infestation avancée car la mort brutale de

			salivation, vomissements). Une à deux semaines après mise en place du traitement, une réaction allergique peut apparaître avec fièvre, anorexie, léthargie et dyspnée	nombreux parasites peut provoquer une réaction anaphylactique par libération de toxines ou une thromboembolie
Monepantel	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes digestifs des ovins (y compris L4) 	Viande : 7 jours (ovins)	/	/
Dercantel	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes digestifs 	Non commercialisé à ce jour	/	/
Avermectines	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes Acariens (gale) Insectes 	Viande : 49 jours (bovins), 28 jours (ovins et porcins)	Douleur lors d'injection intramusculaire pour les avermectines.	
Milbemycines	<ul style="list-style-type: none"> Nématodes Acariens (gale) Démodicie <i>Thelazia</i> sp 	Pour la moxidectine : Viande : 65 jours (bovins), 32 jours (équidés), 14 jours (ovins) Lait : 5 jours (ovins)	Toxicité neurologique pour les chiens avec une mutation du récepteur MDR1. Moins forte avec les milbemycines. Importante toxicité environnementale (Insectes coprophages et écosystèmes aquatiques).	Utilisables par voie orale, par voie parentérale et pour certaines par voie transcutanée

1.2.3.2. Traitements contre les protozoaires parasites

1.2.3.2.1. Traitements contre les protozoaires Flagellés

1.2.3.2.1.1. *Giardia*

➤ Chez le Chien et le Chat, plusieurs traitements sont disponibles lors de giardiose (Baneth et Solano-Gallego, 2020) :

- Le métronidazole pendant 5 à 7 jours, à éventuellement répéter au bout de 15 jours. C'est la seule molécule disposant d'une AMM en France contre la giardiose du chien et du chat. Il présente des effets indésirables, notamment chez les chats (toxicité neurologique).
- Le fenbendazole pendant 3 à 5 jours
- Le febantel, le pyrantel et le praziquantel en association à dose vermifuge pendant 3 à 5 jours. Cette association peut provoquer des vomissements et de la diarrhée, voire de l'anorexie.

En cas de non réponse au traitement, il est donc facile de changer de molécule.

➤ Chez le veau, on peut utiliser le fenbendazole ou l'albendazole pendant trois jours consécutifs. (Guillot et Polack, 2018) Le temps d'attente du Panacur est de 11 jours pour la viande et 6 jours pour le lait. (Intervet, 2020a)

1.2.3.2.1.2. Leishmania

Il n'existe pas encore de traitement stérilisant contre la leishmaniose canine. La prévention, basée notamment sur les traitements antiparasitaires externes contre les phlébotomes et la vaccination (comme détaillé en partie 1.2.2.1.), a donc une place centrale dans la prise en charge de cette maladie. Il existe plusieurs molécules qui permettent de stabiliser les leishmanioses canines cliniques et de limiter les rechutes (Apostolopoulos *et al.*, 2018) :

- L'association entre allopurinol (*per os* pendant 2 à 3 mois quotidiennement) et antimoniate de méglumine (par injection sous-cutanée ou intramusculaire quotidiennement pendant 30 jours) est pour l'instant le traitement le plus efficace et bénéficie d'un consensus au niveau européen.
- L'allopurinol peut être utilisé en monothérapie à vie pour prévenir les rechutes à la dose de 10 à 15 mg/kg/j *per os* pendant une semaine tous les mois. Il peut aussi être associé à la miltéfosine mais cette dernière n'est pas disponible en France.

Lors de leishmaniose féline, un traitement à l'allopurinol seul est le plus souvent mis en place pendant au moins 6 mois. Quelques cas de chats traités avec succès avec de l'antimoniate de méglumine sont décrits. (Baneth et Solano-Gallego, 2020)

Ces molécules présentent des effets indésirables :

- Formation d'abcès, hyperthermie, tachycardie, douleurs musculaires et articulaires, insuffisance rénale, pancréatique ou cardiaque pour l'antimoniate de méglumine
- Diarrhée, vomissements et tératogénicité pour la miltéfosine
- Troubles urinaires (xanthinurie notamment) pour l'allopurinol.

D'autres molécules sont utilisables pour améliorer la clinique du patient, mais avec moins d'efficacité : l'amphotéricine B, la pentamidine et les quinolones (enrofloxacin et marbofloxacin). Des alternatives à l'allopurinol se développent, notamment des compléments alimentaires à base de nucléotides et d'AHHC (active hexose correlated compound), avec des résultats prometteurs en association avec l'antimoniate de méglumine. Cela est particulièrement intéressant chez les chiens atteints de xanthinurie. (Apostolopoulos *et al.*, 2018)

1.2.3.2.1.3. Trichomonadida

D'une manière générale, les Trichomonadida sont sensibles à l'utilisation des nitro-imidazolés.

- Les chats atteints de trichomonose (*T. blagburni* ou *T. foetus*) sont traités par du ronidazole pendant 14 jours. Cette molécule ne dispose pas d'AMM et est neurotoxique à haute dose et tératogène. Elle ne doit pas être administrée chez les chattes gestantes ou allaitantes. (Baneth et Solano-Gallego, 2020) Le métronidazole et le tinidazole n'apportent qu'une amélioration temporaire. (ESCCAP Europe, 2013)
- Chez les animaux de production, l'usage des nitro-imidazolés est interdit. Il n'existe donc pas de molécule disponible pour traiter la trichomonose bovine ainsi que l'histomonose des dindes.
- Les pigeons voyageurs disposent d'une spécialité à base de diclazuril pour le traitement des trichomonoses aviaires (Tricholyse). Il provoque une incoordination motrice en cas de surdosage. (Arrigoni, 2012)

1.2.3.2.2. Traitements contre les Coccidies au sens large

1.2.3.2.2.1. Toxoplasma gondii

Chez les Carnivores domestiques, on conseille de traiter (Baneth et Solano-Gallego, 2020) :

- avec de la clindamycine pendant 2 à 4 semaines suite à un diagnostic de toxoplasmose aiguë. Une amélioration clinique apparaît en général en 24 à 48 heures, sauf lors de formes oculaires et neurologiques où cela peut prendre plus de temps. La clindamycine peut provoquer des vomissements et de la diarrhée.
- avec de l'azithromycine ou du TMPS (association de sulfamides et de triméthoprimine) pendant 2 à 4 semaines.

Pour les autres espèces, la clindamycine est peu utilisable car toxique pour les Rongeurs, les Lapins, les Chevaux et les Ruminants (graves troubles digestifs). Chez les Rongeurs domestiques, on peut utiliser en remplacement des sulfamides tels que la sulfadiazine, ou bien l'enrofloxacin. (ESCCAP Europe, 2018) Chez les Ruminants, des molécules sont à l'étude pour prévenir les avortements. Certaines, comme la spiramycine, le monensin ou le décoquinat, ont été testées *in vivo* sur des moutons et sont prometteuses. Elles sont présentées en annexe 5. D'autres molécules (miltéfosine et atovaquone par exemple) sont encore en tests *in vitro* et sur modèles murins (Sánchez-Sánchez *et al.*, 2018).

1.2.3.2.2.2. Neospora caninum

Chez les chiens, on traite la néosporose avec :

- De la clindamycine tous les jours pendant un à deux mois, en priorité.
- des sulfamides potentialisés pendant minimum un mois éventuellement.

Ces molécules peuvent être associés à la pyriméthamine, hors AMM. Il est nécessaire de commencer le traitement le plus tôt possible pour pouvoir faire régresser les signes cliniques, dès la suspicion si possible. Le pronostic est moins bon chez le jeune que chez l'adulte. Les cas de dermatite et de myosite se résolvent plus facilement que les cas d'atteinte nerveuse. (Baneth et Solano-Gallego, 2020; ESCCAP Europe, 2013)

Comme pour la toxoplasmose, il n'existe à ce jour pas de traitement contre les avortements à *N. caninum* chez les Ruminants. Des molécules ont été testées *in vivo* sur des Ruminants domestiques et sont présentées en annexe 5.

1.2.3.2.2.3. Coccidies au sens strict (*Eimeria*, *Isospora*)

Deux familles de molécules sont couramment utilisées pour traiter la coccidiose chez les différentes espèces d'animaux : les sulfamides et les dérivés des triazinones. Les sulfamides triméthoprimine ont une toxicité cutanée (par hypersensibilité), oculaires (source de kératoconjonctivite sèche chez le chien), rénaux et peuvent provoquer des polymyosites et des polyarthrites chez le chien (CEVA Santé Animale, 2016). Les triazinones présentent une écotoxicité.

➤ Carnivores domestiques

En France, seul le toltrazuril dispose d'une AMM pour le traitement de la coccidiose du chien, sous une formulation associée à l'émodepside. Pourtant, Baneth et Solano-Gallego (2020) recommandent d'utiliser :

- Le ponazuril en une ou deux prises, traitement *a priori* le plus efficace.
- Le sulfadiméthoxine pendant 5 à 20 jours.
- Le TMPS pendant 5 jours.
- L'amprolium pendant 5 jours pour le chien et 7 jours pour le chat. L'amprolium peut causer chez le chien de l'anorexie, de la prostration, de la diarrhée et même des atteintes neurologiques par déficit en thiamine.
- La furazolidone pendant 5 jours.

D'autres auteurs avancent que les sulfamides permettent de réduire la diarrhée associée à la coccidiose, sans réduire l'excrétion des oocystes, alors que toltrazuril et diclazuril ont un effet double. (ESCCAP Europe, 2013)

➤ Ruminants

On peut aussi utiliser (Guillot, 2018) :

- le TMPS pendant 10 jours. Certains sulfamides ne sont pas disponibles pour les femelles laitières et l'utilisation lors de la gestation est contre-indiquée. (Vetoquinol, 2021) Pour le Borgal (sulfadoxine et trimétoprime), le temps d'attente est de 14 jours pour la viande et 6 jours pour le lait (Virbac, 2020)
- le toltrazuril ou le diclazuril en une prise (interdits chez les femelles laitières). Le temps d'attente viande est long (63 jours pour le Baycox) (Elanco, 2021).
- l'amprolium, bien qu'il ne dispose pas d'AMM.

➤ Porcins

On peut utiliser le toltrazuril pour traiter les porcelets (temps d'attente viande de 77 jours (Elanco, 2021)). Il n'y a aucun intérêt de traiter les mères de manière préventive avant la mise-bas. Cela ne réduit pas la contamination des porcelets. (Lindsay *et al.*, 2019)

➤ Volailles

On utilise surtout les sulfamides (Saif *et al.*, 2020) mais certaines molécules ne sont pas disponibles pour les volailles pondeuses. Des spécialités à base d'amprolium disposent aussi d'une AMM, avec un temps d'attente de zéro jour pour les œufs et la viande (Huvepharma SA, 2021).

1.2.3.2.2.4. Cryptosporidium

Chez les Bovins, on peut utiliser le lactate d'halofuginone, à administrer pendant sept jours. C'est la seule molécule disposant d'une AMM contre la cryptosporidiose (temps d'attente viande de 13 jours). Dans de rares cas, l'administration du traitement peut aggraver la diarrhée du patient. (Emdoka, 2021)

La paromomycine est aussi utilisable et dispose d'une AMM chez les bovins pré-ruminants et les porcins, mais pas contre la cryptosporidiose. (Guillot, 2018) Les effets secondaires sont des fèces molles, de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité. Le temps d'attente est de 20 jours chez le bovin. (CEVA Santé Animale, 2018)

1.2.3.2.5. Besnoitia

Il n'existe pas de réel traitement actuellement disponible. En phase aigüe, un traitement à base de sulfamides à haute dose peut être proposé (GDS France, 2022). L'étude de Jiménez-Meléndez *et al.* (2018) permet d'envisager l'utilisation du diclazuril et du décoquinatate.

1.2.3.2.3. Traitements contre les Hématozoaires

En cas de piroplasmose, le traitement repose en général sur l'utilisation de dipropionate d'imidocarbe. Ce composé présente une toxicité non négligeable : lésions rénales, troubles digestifs (vomissements, colique, hypersalivation), neurologiques (tremblements, convulsions) et généraux (prostration, hyperthermie). (Intervet, 2020b)

➤ Carnivores domestiques

Les infections aux *Babesia* grandes formes (*B. canis*, *B. vogeli*, *B. rossi*) répondent souvent bien à une unique injection de dipropionate d'imidocarbe. On peut répéter l'injection 48 heures plus tard si nécessaire. Pour les infections par les *Babesia* petites formes (*B. gibsoni* notamment), il est recommandé un traitement de 10 jours associant l'atovaquone et l'azithromycine. Chez le chat, le phosphate de primaquine est utilisé contre *B. cati*, en un à trois jours. (Baneth et Solano-Gallego, 2020) Souvent, le traitement des petites formes ne suffit pas à stériliser les animaux des parasites et des rechutes peuvent survenir.

➤ Bovins

Comme pour les Carnivores domestiques, on réalise une injection unique de dipropionate d'imidocarbe. Le temps d'attente est de 213 jours pour la viande et de 6 jours pour le lait. (Intervet, 2020b)

➤ Equidés

Chez les chevaux, il n'est pas forcément souhaité d'éliminer tous les piroplasmes puisque le statut de porteur confère une protection au cheval contre les formes aiguës de piroplasmose. En zone endémique, il est illusoire que de vouloir isoler le cheval d'une nouvelle contamination donc un traitement drastique serait contre-productif.

Lors de piroplasmose, en plus des soins symptomatiques, on peut réaliser une injection de dipropionate d'imidocarbe (utilisation hors AMM) pour faire régresser les signes cliniques (simple dose pour *B. caballi* et double-dose pour *T. equi*). Pour éliminer complètement le parasite, il convient de répéter les injections à 72 heures d'intervalle.

Ce traitement est difficilement supporté par les Equidés (en particulier les ânes et les mules) et peut provoquer des coliques. L'administration préalable de N-butylscopolamine (anti-spasmodique) permet de limiter ces signes. (Reed *et al.*, 2017)

1.2.4. Limites des moyens de gestion actuels des parasites internes

1.2.4.1. Résistances aux antiparasitaires

1.2.4.1.1. Définition

Que ce soit chez les bactéries, les champignons ou les parasites, la chimiorésistance se développe par le phénomène de sélection naturelle. La pression exercée sur les parasites par les traitements antiparasitaires mène progressivement à la sélection des parasites capables d'y résister. Cette capacité de résistance provient d'une mutation apparue spontanément. Par exemple, la résistance des trichostrongylidés des petits ruminants provient en général de la mutation du résidu 200 du gène codant l'isotope 1 de la β -tubuline. (Coles *et al.*, 2006) Lorsque la pression de sélection imposée par une molécule antiparasitaire cesse, la résistance développée par les parasites peut être réversible.

Il existe des facteurs favorisant l'apparition de ces résistances, c'est-à-dire favorisant les mutations et leur sélection, bien présentés dans un article de Guillot et Bourdoiseau, paru en 2012 dans la Dépêche technique. Ces facteurs font que tous les parasites ne sont pas égaux face au développement de résistances. Les parasites prédisposés présentent :

- Un cycle parasitaire rapide
- Un cycle simple, avec peu de stades de développement pouvant échapper à l'action du médicament, *i.e.* peu de refuges de sensibilité : stades survivant dans le milieu extérieur, hôtes variés *etc*
- Un choix thérapeutique limité menant à l'utilisation répétée de molécules antiparasitaires au mode d'action proches
- Une nécessité de traitements antiparasitaires fréquents.

L'utilisation des traitements à dose infrathérapeutique facilite aussi le développement des résistances.

1.2.4.1.2. Méthodes de mise en évidence

La chimiorésistance est la source d'échecs thérapeutiques. Être capables de la mettre en évidence au sein d'un effectif d'animaux permet d'adapter les protocoles thérapeutiques utilisés. Les différentes méthodes validées pour les Nématodes sont (Coles *et al.*, 2006) :

- Le *Faecal Egg Count Reduction Test* (FECRT, test de réduction du comptage d'œufs en coproscopie), qui est la technique de référence utilisable pour tous les anthelminthiques. Il consiste à comparer le nombre d'œufs d'helminthes excrétés par un animal ou un groupe d'animaux avant et après traitement par un antiparasitaire normalement efficace contre le parasite considéré. Une résistance est confirmée si le nombre d'œufs comptés diminue de moins de 95%.
- Le *Egg Hatch Test* (EHT, test *in vitro* d'éclosion des oeufs), utilisable pour tester les résistances aux benzimidazolés, au lévamisole et au pyrantel.
- Des tests de développements larvaires *in vitro*, en milieu agar ou en milieu liquide. Ils sont utilisables pour évaluer les résistances aux benzimidazolés, au lévamisole et au pyrantel chez les nématodes des ovins et des équidés.

- Des méthodes de biologie moléculaires, basées sur la recherche PCR (*Polymerase Chain Reaction*) des mutations connues pour être le support de résistance. Coles *et al.* (2006) font mention de mutations impliquées dans la résistance des nématodes de Ruminants aux benzimidazolés exploitables dans le cadre de ces tests.

La validation de méthodes d'évaluation des résistances chez les Trématodes et les Cestodes a été plus tardive. Des études ont validé certaines méthodes chez *Fasciola hepatica* :

- Le FECRT, par comptage individuel ou groupé, pour la résistance au triclabendazole et à l'albendazole (Arafa *et al.*, 2015; Daniel *et al.*, 2012; Flanagan *et al.*, 2011).
- Le Coproantigen Reduction Test (CRT) pour la résistance au triclabendazole (Flanagan *et al.*, 2011). Ce test se base sur la mise en évidence d'antigènes de *Fasciola hepatica* dans les selles des Ruminants par méthode ELISA.
- L'EHT pour la résistance au triclabendazole et à l'albendazole. Cette méthode n'était pas efficace pour la mise en évidence des résistances à l'oxyclozanide. (Arafa *et al.*, 2015).

Pour les autres endoparasites et les autres molécules antiparasitaires, la méthode historique permettant l'évaluation de l'efficacité d'un produit antiparasitaire repose sur le comptage parasitaire chez des animaux traités et non traités à l'autopsie. Cette méthode est plus fastidieuse et éthiquement moins acceptable.

1.2.4.1.3. Point sur les résistantes connues chez les parasites internes

Nous récapitulons ici les parasites pour lesquels des résistances aux antiparasitaires ont été décrites. Connaître ces résistances nous permet de les suspecter en cas d'échec thérapeutique ou de les prendre en compte en amont, au moment du choix du traitement à mettre en place. Le choix d'un traitement peut devenir un défi en présence d'une souche parasitaire multi-résistante ou lorsque l'offre thérapeutique est dès le départ restreinte. Pour les parasites zoonotiques, cela fait apparaître les potentielles menaces de diffusion de maladies parasitaires plus difficiles à traiter chez l'Homme.

1.2.4.1.3.1. Chez les Ruminants

Il existe chez les nématodes de nombreuses résistances aux benzimidazolés, par moindre affinité avec la tubuline du parasite et une diminution du métabolisme glucidique, et des résistances au lévamisole par mutation du récepteur cholinergique du parasite. Le mouton est l'espèce la plus concernées. (Unité pédagogique de pharmacie et de toxicologie de l'ENVA, 2018) Au sein de l'Union européenne, un groupe de travail spécialement dédié à la recherche autour des résistances aux anthelminthiques a été créé : *Combating Anthelmintic Resistance in Ruminants* (COMBAR). Une de leur étude par Rose Vineer *et al.* (2020) s'attache à la prévalence des résistances aux anthelminthiques chez les Ruminants en Europe. Les résultats de l'étude pour les nématodes sont regroupés dans le tableau 12. Il en ressort que, pour l'Europe :

- Les nématodes gastro-intestinaux testés étaient, sans distinction dans les études : *Teladorsagia*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Cooperia* et *Nematodirus* pour les petits ruminants et *Cooperia* et *Ostertagia* pour les bovins.
- On retrouve de fortes prévalences de résistances pour toutes les principales classes d'anthelminthiques pour les ovins (benzimidazolés, lactones macrocycliques, y compris moxidectine, et lévamisole). La prévalence de la résistance au closantel est de 25% (sur deux études) et de 5% pour le monepantel (sur 10 études).

- Les résistances des nématodes concernent surtout les benzimidazolés pour les petits ruminants, et les lactones macrocycliques pour les bovins.
- Il n'y a pas de résistance à la moxidectine et au monepantel démontrée chez les caprins. Une étude a travaillé sur le monepantel chez les bovins et n'a pas montré de résistance.
- Le closantel n'a été étudié ni chez les bovins, ni chez les caprins.
- Sur les 40 dernières années, les résistances aux anthelminthiques ont eu tendance à augmenter en Europe (environ 20% de résistance aux benzimidazolés pour les ovins dans les années 80, contre 86% depuis 2010).
- 21 publications réalisées en Espagne, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suède, en Italie et aux Pays-Bas font état de résistances chez *Fasciola hepatica* : au triclabendazole (Royaume-Uni, Irlande, Espagne et Pays-Bas), à l'albendazole (Suède et Espagne), au closantel (Suède) et au clorsulon (Espagne). Aucune résistance n'a été démontrée en Italie.

Tableau 12 : Prévalence moyenne des résistances aux anthelminthiques chez les nématodes gastrointestinaux des Ruminants en Union européenne de 1980 à 2020 (d'après Rose Vineer et al., (2020))

Espèce	Benzimidazolés		Lactones macrocycliques		Moxidectine		Lévamisole	
	Prévalence	Nombre d'études	Prévalence	Nombre d'études	Prévalence	Nombre d'études	Prévalence	Nombre d'études
Ovin	48%	123	29%	83	17%	36	32%	43
Caprin	51%	31	44%	27	1%	7	2%	11
Bovin	8%	15	32%	31	27%	9	12%	4

En France, la prévalence moyenne de ces résistances depuis 1980 est de (Rose Vineer *et al.*, 2020) :

- chez le mouton, 90% pour les benzimidazolés (sur huit études), 52% pour le lévamisole (sur quatre études) et 21% pour les lactones macrocycliques hors moxidectine (sur six études).
- chez la chèvre, 92% pour les benzimidazolés (sur cinq études).

1.2.4.1.3.2. Chez les Equidés

Chez les Chevaux, les résistances les plus importantes concernent les cyathostominés, contre les benzimidazolés et le pyrantel, ainsi que contre les lactones macrocycliques depuis le début des années 2010. Une étude a fait l'état des lieux de l'efficacité des différents anthelminthiques contre les petits strongles au sein de 40 élevages en France en 2011 (Traversa *et al.*, 2012)). Les résultats sont présentés dans le tableau 13. La résistance est :

- confirmée si la valeur du FECRT et la limite basse de l'intervalle de confiance à 95% sont inférieurs à 90%
- Suspectée si seulement l'un des deux paramètres est inférieur à 90%
- Infirmée si les deux paramètres sont supérieurs à 90%.

Tableau 13 : Efficacité moyenne de molécules anthelmintiques sur les cyathostominés de 40 élevages de chevaux en France en 2011, basée sur le Fecal Egg Count Reduction Test (d'après Traversa *et al.* (2012))

Fenbendazole		Pyrantel		Ivermectine		Moxidectine	
FECRT	Intervalle de confiance à 95%	FECRT	Intervalle de confiance à 95%	FECRT	Intervalle de confiance à 95%	FECRT	Intervalle de confiance à 95%
57%	38,5-71,2%	94,7%	88,9-98,5%	99,4%	98,1-100%	99,5%	98,4-100%
Résistance confirmée		Résistance suspectée		Pas de résistance		Pas de résistance	

Cette étude a permis de :

- confirmer l'existence d'une résistance des cyathostominés au fenbendazole sur la moyenne des 30 élevages considérés. Cette résistance concerne 94,4% des élevages testés (17/18).
- confirmer une résistance au pyrantel dans 10% des élevages testés (3/30). Elle est aussi suspectée dans sept autres élevages.
- Montrer que deux chevaux de deux élevages différents présentent une efficacité diminuée de l'ivermectine ou la moxidectine contre les cyathostominés.
- Montrer qu'il existe une résistance combinée au fenbendazole et au pyrantel, confirmée ou suspectée, dans 7 élevages sur 18 (38,9%).

On retrouve également des résistances chez *Parascaris equorum*. Une résistance à l'ivermectine a été démontrée suite à la réalisation de FECRT sur 36 poulains de trois élevages français (réduction du comptage d'œufs de 30 à 68% selon l'élevage) (Laugier *et al.*, 2012). Des résistances sont aussi décrites envers le pyrantel. (Hautala *et al.*, 2019)

Plusieurs études rapportent un manque d'efficacité d'un traitement d'*Oxyuris equi* par des lactones macrocycliques (ivermectine et moxidectine). Cela suggère l'apparition d'une résistance des oxyures aux lactones macrocycliques, ou bien une activité incomplète de ces anthelmintiques sur les oxyures. (Sallé *et al.*, 2016; Wolf *et al.*, 2014)

1.2.4.1.3.3. Chez les Carnivores domestiques

On ne dispose pas de données concernant la prévalence des de la chimiorésistance des endoparasites chez les Carnivores domestiques. Toutefois, plusieurs études mettent en évidence des résistances pour plusieurs espèces de parasites. C'est le cas de :

- *Ancylostoma caninum* aux Etats-Unis, dont des souches multi-résistantes aux benzimidazolés et aux lactones macrocycliques ont été mises en évidence dans deux effectifs de lévriers de race Greyhound (Jimenez Castro *et al.*, 2021). Des résistances au pyrantel ont aussi été montrées en Australie (von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2021).
- *Dirofilaria immitis*, dont des souches résistantes aux lactones macrocycliques sont présentes aux Etats-Unis. (Wolstenholme *et al.*, 2015)
- *Babesia gibsoni*, avec des résistances à l'atovaquone grâce à une mutation du cytochrome b présentes au Japon et à Taïwan. Sur 105 échantillons d'ADN prélevés sur des chiens au Japon, 8,57% des échantillons présentaient la mutation en cause (Iguchi *et al.*, 2020).

- *Giardia duodenalis*, dont on dispose de preuves de l'existence de souches chimiorésistantes aux nitro-imidazolés ou aux benzimidazolés mais uniquement en médecine humaine (albendazole). Une thèse vétérinaire a étudié l'efficacité d'un traitement au fenbendazole sur des chiens atteints de giardiose vivant sur le campus de l'école vétérinaire VetAgroSup (Lyon, France). Elle a montré une réduction de 84% de l'excrétion des kystes dans les selles après cinq jours traitement, inférieur aux 90% attendus. Ce résultat suggère l'existence d'une chimiorésistance au fenbendazole dans cet effectif canin. (Kaufmann, 2020)
- *Toxoplasma gondii* dont des souches retrouvées chez l'Homme présentent une résistance à la sulfadiazine (Montazeri *et al.*, 2018)
- *Leishmania infantum*, avec des résistances à l'allopurinol ainsi qu'aux antimoniatés (Douanne *et al.*, 2020; Yasur-Landau *et al.*, 2017) Cela pose problème car les molécules disponibles pour traiter la leishmaniose canine mais aussi humaine sont limitées.

Par ailleurs, certains auteurs s'inquiètent de la possible hausse des cas de leishmaniose féline du fait du traitement plus intensif des chiens par des antiparasitaires externes contre les phlébotomes. (Gonçalves *et al.*, 2021)

Les résistances des ascarides et des cestodes sont très peu rapportées à ce jour avec chacun un rapport portant respectivement sur *Toxocara canis* et *Dipylidium caninum* aux Etas-Unis (von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2021).

Dans l'ensemble, la chimiorésistance des endoparasites des Carnivores domestiques est moins importante que dans les effectifs de Ruminants et d'Equidés.

1.2.4.1.3.4. Chez les Porcins

Il n'y a à ce jour pas de preuves d'une résistance aux anthelminthiques pour *Ascaris suum* et *Trichuris suis*. Toutefois, plusieurs études rapportent une baisse de sensibilité des nématodes *Oesophagostomum* sp aux benzimidazolés, lactones macrocyliques ou pyrantel et lévamisole depuis des années 1990 (Pettersson *et al.*, 2021). Une étude a également confirmé l'existence de souches d'*Isoospora suis* résistantes au toltrazuril dans un élevage commercial aux Pays-Bas qui utilisait cette molécule en traitement anticoccidien de routine (Shrestha *et al.*, 2017).

1.2.4.1.3.5. Chez les Volailles

Des preuves du développement de résistances des coccidies existent depuis les années 90. Elles mettent en jeu des mécanismes différents : modification de la cible du médicament (cas de l'amprolium), utilisation d'une voie métabolique alternative (clopidol, quinolones) ou bien mécanismes d'efflux ou de moindre absorption de la molécule (antibiotiques ionophores). Toutes les molécules présentées dans le tableau 10 présentent des souches d'*Eimeria* résistantes chez les volailles. (Chapman, 1997) L'évolution des pratiques en élevage, la réglementation européenne qui a banni l'utilisation prophylactique des antibiotiques et le développement de la vaccination contre la coccidiose ont permis d'améliorer la situation. (Blake *et al.*, 2021) Il a même été prouvé que l'usage de la vaccination avec des souches vivantes d'*Eimeria* sensibles aux anticoccidiens permet d'abaisser la prévalence des souches résistantes dans les élevages. (Chapman et Jeffers, 2015)

Des résistances aux anthelminthiques ont aussi été démontrées pour les vers du genre *Ascaridia*. Dans une étude contrôlée sur quatre groupes de dindes étaient infectées expérimentalement avec des œufs d'*Ascaridia dissimilis* issues de quatre fermes différentes, trois

des groupes ont obtenu plus de 99% d'efficacité suite à un traitement par le fenbendazole, contre 63,89% pour le dernier groupe. Cela suggère la présence d'une résistance au fenbendazole chez *Ascaridia dissimilis*. (Collins *et al.*, 2019) Une autre étude réalisée auprès de 45 lots de volailles domestiques en Iran montre une diminution de respectivement 83,7% et 71,8% du comptage coproscopique des œufs d'helminthes après traitement par le fenbendazole ou le lévamisole. Les helminthes retrouvés dans les selles étaient surtout des *Ascaridia*, des *Capillaria*, des *Trichostrongylus* et *Amidostomum anseris*. *Capillaria* sp, *Trichostrongylus* sp et *A. anseris* étaient les vers les plus résistants au traitement. (Saemi Soudkolaei *et al.*, 2021)

1.2.4.2. Toxicité

Comme vu en partie 1.2.3., de nombreuses molécules présentent des effets indésirables mineurs ou très rares, ne gênant donc pas leur utilisation. Ce n'est pas le cas d'autres molécules dont les effets indésirables sont handicapants (closantel, lévamisol, antimoniate de méglumine ou encore dipropionate d'imidocarbe). Cela l'est d'autant plus quand il n'existe pas d'alternative thérapeutique plus sûre, comme pour le dipropionate d'imidocarbe, traitement de choix de la piroplasmose, et l'antimoniate de méglumine, utilisé en première intention lors de leishmaniose.

Certains antiparasitaires présentent une toxicité environnementale marquée, qu'il est important de prendre en compte. C'est le cas des lactones macrocycliques, toxiques pour les Insectes coprophages, ainsi que des triazinones, toxiques *a minima* pour les plantes. Une gestion raisonnée des excréments des animaux traités par ces familles de molécules est donc nécessaire (ramassage immédiat des excréments, à ne pas épandre sur les champs).

1.2.4.3. Disponibilité

Le panel thérapeutique actuel est limité :

- Offre thérapeutique restreinte contre plusieurs parasites d'importance comme *Leishmania infantum* ou *Cryptosporidium parvum*
- Multiplication des résistances au sein des grandes familles d'antiparasitaires (benzimidazolés, lévamisole, pyrantel, lactones macrocycliques), ce qui devrait nous pousser à utiliser d'autres molécules, restreignant encore l'arsenal thérapeutique disponible. Cela est majoré pour les animaux de production pour qui la réglementation sur l'administration de médicaments réduit les options thérapeutiques. Si l'on regarde le tableau 11, la seule famille disposant d'une LMR lait pour le traitement des nématodes est celle des benzimidazolés, que l'on a dit être sujette aux résistances.

Ce défaut d'option est encore plus flagrant dans les élevages alternatifs tels que ceux de la filière biologique. Il y règne en effet une ambivalence puisqu'en élevage biologique, il est interdit d'utiliser des « médicaments vétérinaires allopathiques chimiques de synthèse ou des antibiotiques à des fins de prophylaxie ». (Commission européenne, 2008) Cela signifie qu'en l'absence de maladie déclarée il est interdit d'utiliser des antiparasitaires usuels en filière biologique. Pourtant, les « antiparasitaires » ne sont pas comptabilisés dans les traitements allopathiques à quota. La nature des médicaments se cachant derrière le terme « antiparasitaire » est peu claire : ce terme ne fait-il référence qu'aux anthelminthiques ou également à toute autre molécule ayant pour fonction une action antiparasitaire, comme le diclazuril lors de coccidiose ?

Quoiqu'il en soit, les textes sur l'agriculture biologique préconisent l'utilisation en premier lieu de traitements alternatifs tels que la phytothérapie ou l'homéopathie, sous réserve que leur efficacité a été démontrée, ce qui reste rarement le cas. De plus, chaque animal de filière biologique peut recevoir au maximum trois traitements allopathiques par année filée, ou un seul traitement si sa durée de vie commerciale est de moins d'un an. (Antoine, 2014)

Deuxième partie : L'utilisation des huiles essentielles pour lutter contre les parasites internes

La première partie de cette thèse nous a permis de faire le point sur les principaux endoparasites des animaux domestiques (Carnivores domestiques, Equidés, Ruminants, Porcins et Volailles) ainsi que les enjeux de leur prise en charge. Le contrôle des endoparasitoses est menacé par le développement massif de résistances envers les principales classes de molécules antiparasitaires internes. C'est en particulier le cas des nématodes gastrointestinaux des petits ruminants et des cyathostominés des chevaux dont la résistance aux benzimidazolés atteint les 90% en France.

Ces résistances restreignent le choix thérapeutique offert aux vétérinaires pour prendre en charge les endoparasites. Ces restrictions s'ajoutent à celles imposées par la réglementation (notamment en ce qui concerne les animaux producteurs de denrées), la toxicité des molécules utilisées ainsi que l'offre thérapeutique initiale. En effet, certains parasites ne disposent que d'une molécule thérapeutique de choix, comme le dipropionate d'imidocarbe utilisé lors de piroplasmose.

Toutes ces contraintes font émerger la nécessité de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques. C'est pourquoi il est intéressant d'étudier le potentiel des huiles essentielles dans le domaine.

2.1. Aromathérapie : définition, utilisation et limites

2.1.1. Principe de l'aromathérapie

2.1.1.1. Définition de l'aromathérapie

Le terme « aromathérapie » a été inventé par R. M. Gatefosse et la phyto-aromathérapie a été vulgarisée à partir de 1954 par le docteur J. Valnet. (Moniot, 2000) L'aromathérapie consiste en l'utilisation des huiles essentielles comme moyens de traitement. La Pharmacopée définit les huiles essentielles comme « des produits de composition généralement complexe, plus ou moins volatils et plus ou moins modifiés au cours de leur extraction à partir des végétaux ». Toutes les plantes contiennent des huiles essentielles, stockées telles quelles dans divers organes (poils, poches, canaux), à hauteur de 0,01 à 5% de la plante (Moniot, 2000). Cette faible quantité explique le faible rendement et donc le prix relativement élevé des huiles essentielles. Leur extraction peut se faire selon trois procédés différents :

- Par entraînement à la vapeur d'eau (distillation), technique la plus largement utilisée et développée au XXème siècle. Le distillat obtenu est constitué d'une phase hydrophobe (l'huile essentielle) et d'une phase hydrophile (l'hydrolat). L'hydrolat contient également des composants aromatiques mais dans de faibles proportions. (Tisserand et Young, 2014)
- Par expression à froid pour les zestes d'agrumes

- Par extraction au gaz carbonique en phase supercritique, seule technique permettant d'obtenir une huile essentielle complètement non modifiée. (Grosmond, 2012)

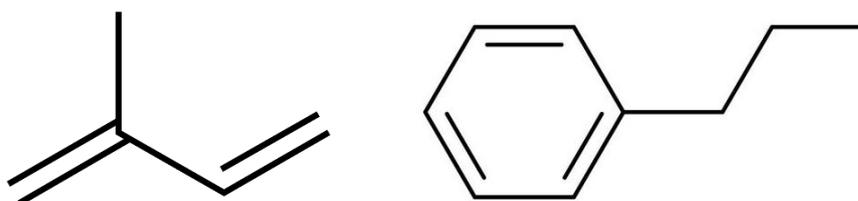
Les huiles essentielles sont caractérisées par leur odeur forte et sont connues depuis des siècles pour leurs propriétés antiseptiques et médicinales. Elles sont donc couramment utilisées en parfumerie et cosmétique, pour la conservation des aliments (action antibactérienne) et en médecine traditionnelle.

2.1.1.2. Composition des huiles essentielles

Les HE sont constituées de 20 à 200 composants variés, dont une dizaine correspond à 60 à 80% de leur poids total. Les constituants minoritaires sont tout aussi importants que les composants majoritaires car ils interviennent dans les propriétés, la tolérance ou encore la toxicité de l'huile essentielle. (Grosmond, 2012) Ces composants sont regroupés en deux familles principales : les terpènes et terpénoïdes et les composants aromatiques. Ce sont toutes des molécules de faible poids moléculaire.

Les voies métaboliques de synthèse des terpènes et des composés aromatiques sont séparées et ne coexistent en général pas au sein d'une même plante. Si c'est le cas, l'une des voies est souvent prédominante. Les terpènes sont formés par l'association de molécule unitaires d'isoprènes à cinq atomes de carbones. Les terpènes les plus courants sont les monoterpènes (à dix atomes de carbones) et les sesquiterpènes (à quinze atomes de carbones). Ils peuvent être acycliques, cycliques ou bicycliques. Si la molécule est oxydée et acquiert un atome d'oxygène, on parle de terpénoïde. On retrouve diverses fonctions chez les terpénoïdes : alcool (linalool, menthol...), cétone (camphre, pipéritone...), phénol (carvacrol, thymol...), ester, ... Les composés aromatiques sont synthétisés à partir du phénylpropane. Ils sont moins fréquents que les terpènes. Ils peuvent aussi présenter diverses fonctions chimiques. On y retrouve des molécules telles que l'eugénol ou le cinnamaldéhyde. (Bakkali *et al.*, 2008) Les formules de l'isoprène et du phénylpropane sont présentées sur la figure 2.

Figure 2 : Formules topologiques de l'isoprène (à gauche) et du phénylpropane (à droite).



2.1.1.3. Conservation des huiles essentielles

Les HE sont volatiles, lipophiles et donc insolubles dans l'eau mais solubles dans des solvants organiques. Lorsqu'elles sont exposées à l'oxygène, la lumière ou la chaleur, leurs composants peuvent se dégrader, en particulier les monoterpènes comme le limonène. Les HE avec un faible pouvoir antioxydant sont prédisposées à se dégrader par oxydation (HE d'agrumes notamment) (Tisserand et Young, 2014). Par exemple, la proportion de limonène dans l'HE de citron chute de 68.5% à 20.1% en douze mois lorsque l'HE est conservée à 25°C avec le bouchon ouvert pendant

trois minutes par jour. Lorsque l'HE est stockée à 5°C et ouverte pendant trois minutes une fois par mois, la proportion de limonène au bout de douze mois ne baisse qu'à 66.1% (Sawamura *et al.*, 2004).

Une HE dégradée est inutilisable sur le plan thérapeutique puisque sa composition a changé et est alors inconnue. Elle peut s'en retrouver inefficace pour l'indication souhaitée (perte de propriétés antibactériennes notamment) voire gagner en toxicité. En effet, les processus de dégradation mènent à la formation de nouvelles molécules potentiellement toxiques : le limonène est notamment dégradé en des composés pouvant causer des réactions cutanées (Tisserand et Young, 2014)

Par conséquent, il est important de conserver les HE à l'abri de la lumière et de la chaleur. L'usage de flacons opaques (plastique, verre coloré, aluminium), correctement fermés, est conseillé. Le stockage au réfrigérateur est le plus sûr. Sauf mention contraire figurant sur le flacon, l'HE peut être conservée pendant un an dans ces conditions. Pour les huiles les plus fragiles, l'ajout d'un produit antioxydant pour le stockage est recommandé (Tisserand et Young, 2014).

2.1.1.4. Qualité d'une huile essentielle

La composition finale d'une huile essentielle varie selon le mode d'extraction et le déroulement du processus (temps de distillation, qualité de l'eau utilisée, *etc*) mais aussi de la variété de la plante, de son stade de développement, du terroir où elle a poussé, de la saison où elle est récoltée... Cela fait qu'entre deux huiles issues d'une même variété de plante, la composition peut fortement varier.

En aromathérapie, on utilise le terme de chémotype pour désigner les différentes plantes aromatiques qui donneront des huiles essentielles différentes (exemple : *Thymus vulgaris* à thymol, *Thymus vulgaris* à carvacrol...). Le nom du chémotype d'une HE ne découle pas nécessairement de son composant majoritaire mais plutôt du composant qui lui donne sa fonction thérapeutique prioritaire, bien que tous ses composants soient importants pour son utilisation. Les chémotypes sont différenciés par chromatographie en laboratoire. Ainsi, il est essentiel pour utiliser une huile essentielle de connaître :

- La variété précise de la plante utilisée, avec son nom latin, ainsi que l'organe dont a été extraite l'huile, la provenance géographique et le type de culture.
- L'analyse chromatographique de l'huile.

Il existe diverses normes et labels encadrant la production des huiles essentielles et garantissant certains critères de qualité :

- Les labels privés HEBBD (huile essentielle botaniquement et biochimiquement définie) et HECT (Huile Essentielle Chémotypée) certifiant la pureté de l'huile et l'absence de falsification ou de mélange avec d'autres huiles, le chémotypage de l'huile et la précision de la plante et de l'organe végétale dont sont issus l'huile.
- Le label bio, qui garantit une culture des plantes sans pesticides ou engrais de synthèse, pouvant se retrouver dans les huiles après extraction.
- Les normes Afnor et ISO qui définissent pour chaque huile les conditions de distillation et imposent des contrôles par chromatographie.

(Grosmond, 2012; Moniot, 2000)

2.1.1.5. Préparation des huiles essentielles

Les HE peuvent être utilisées pures ou bien dans des préparations spécifiques. Il est donc possible de les diluer dans (May, 2014) :

- De l'alcool entre 60° et 90°, mais cela est irritant par voie buccale et par voie locale.
- Des produits dispersants spécifiques comme le Disper ou le Solubol. Pour le Disper, on mélange 20% d'HE dans 80% de Disper puis on dilue 20% de ce mélange dans 80% d'eau. Pour le Solubol, on mélange une goutte d'HE avec 5 gouttes de produit, que l'on ajoute à l'eau de boisson ou à de l'eau pour pulvérisation.
- Des huiles végétales ou minérales, à choisir soigneusement selon l'indication. Il est important de choisir des huiles végétales vierges de première pression à froid, non traitées, afin de conserver une composition non dénaturée. Par exemple, pour une action purement digestive, on peut utiliser l'huile de paraffine par voie orale. Elle n'est pas absorbée par l'intestin, ce qui permet de transporter l'HE tout le long du tube digestif. Pour une application cutanée, le choix d'une huile végétale plutôt nourrissante, cicatrisante, sébo-régulatrice *etc* est à réfléchir selon l'action que l'on recherche. Certaines huiles végétales permettraient une meilleure pénétration cutanée et sont donc à privilégier lorsque l'on recherche une action systémique. On ne dispose cependant que de peu de données scientifiques validées dans ce domaine.

On peut aussi préparer d'autres types de supports : talc, argile, baume de massage, shampoing...

2.1.1.6. Voies d'administration

Selon les huiles utilisées et l'effet recherché, il existe plusieurs manières d'administrer une préparation à base d'huiles essentielles (Grosmond, 2012; May, 2014) :

- La voie buccale : en solution dans des huiles végétales ou via des supports imprégnés (blocs à lécher par exemple). Il est aussi possible de diluer des HE dans des préparations de phytothérapie.
- La voie cutanée : pures ou diluées dans des huiles végétales par massage. Il est conseillé d'éviter les zones sensibles (yeux, oreilles, muqueuses, plaies...). Les huiles peuvent être appliquées sur les points d'acupuncture. Cette voie permet une action locale à la peau ou bien générale par absorption transcutanée.
- La voie aérosol : utile lors de nécessité d'administrer l'huile à un large effectif.
- La voie rectale
- D'autres voies : intra-utérine par utilisation de capsules à paroi molle ou en solution huileuse, voie intramammaire... La voie intramammaire n'est pas à privilégier du fait de la grande sensibilité de la mamelle ainsi que de la difficulté d'administrer stérilement la préparation.

Toutes les voies ne sont pas accessibles à toutes les HE, en fonction de leur toxicité (voir paragraphe 2.1.2.1.). Ainsi, les huiles essentielles dermocaustiques ne doivent en aucun cas être utilisées sur la peau ou les muqueuses. D'une manière générale, on n'utilisera jamais des HE pures sur la peau et les muqueuses. Par ailleurs, les HE possèdent une odeur et une saveur souvent forte, qu'il faudra parfois masquer pour les utiliser. L'usage de miel pour administration orale peut être intéressant dans ce cas.

2.1.2. Toxicité pour les animaux et l'environnement

2.1.2.1. Toxicité des huiles essentielles pour l'organisme

2.1.2.1.1. Définition et quantification de la toxicité d'un produit

On parle de toxicité d'un produit à partir du moment où son utilisation peut provoquer des effets délétères chez l'utilisateur. La toxicité dépend de l'utilisation que l'on fait du produit. Par exemple, nous n'aurons aucune tolérance pour un produit cosmétique dont l'innocuité doit être parfaite. Pour un médicament, on définira la toxicité par rapport aux bénéfices recherchés. Les outils les plus utilisés sont :

- L'index thérapeutique (IT). Il permet d'évaluer la proximité entre les doses thérapeutique et toxique pour la population moyenne.

$$IT = \frac{TD50}{ED50}$$
 où TD50 la dose toxique (ou létale) pour 50% de la population et ED50 la dose thérapeutique efficace pour 50% de la population.

- La marge de sécurité standard (MSS). Si la marge de sécurité standard est d'une valeur inférieure à 1, cela signifie qu'une dose thérapeutique pour 99% de la population sera toxique pour plus d'1% de la population. Cette évaluation du potentiel toxique d'un produit est plus pertinente puisqu'il n'est pas nécessaire d'extrapoler que les effets thérapeutiques et toxiques du produit évoluent proportionnellement en fonction de la dose pour l'utiliser.

$$MSS = \frac{TD1}{ED99}$$
 où TD1 est la dose toxique (ou létale) pour 1% de la population et ED99 est la dose thérapeutique efficace pour 99% de la population.

Il est aussi intéressant d'étudier les doses toxiques en elles-mêmes afin de définir des doses d'utilisation inoffensive. Les études cliniques permettent de définir des doses de toxicité aiguë selon les différentes voies d'administration, mais aussi sur plus long terme. Ces doses sont en générale établies chez des animaux de laboratoire et il n'est pas toujours aisé de les extrapoler aux autres espèces. Une donnée importante est celle de la NOAEL (non-adverse-effect level), qui correspond à la dose maximale de produit qu'il est possible d'administrer à un individu (souvent un animal de laboratoire) de manière répétée (souvent sur 90 jours) sans observer d'effet délétère. Cette valeur sert ensuite de base pour définir les doses journalières acceptables. Pour passer de l'un à l'autre, on utilise des coefficients de sûreté qui sont purement arbitraires pour essayer de tenir compte des différences entre l'espèce testée et l'espèce cible et des variations individuelles au sein de la population cible. (Tisserand et Young, 2014)

2.1.2.1.2. Evaluation de la toxicité d'une huile essentielle

La plus sévère manifestation de la toxicité d'un produit est la mort de l'individu. Chez les humains, les cas d'empoisonnements ne sont pas rares et font la suite de l'ingestion accidentelle d'HE non diluée à une dose bien supérieure aux doses thérapeutiques. Tous les cas n'ont pas été suivis d'un décès. (Tisserand et Young, 2014) Aucun des cas d'empoisonnement rapporté n'a fait suite à une application cutanée chez l'humain. Chez l'animal, des cas de décès faisant suite à l'application externe de produits à base d'huiles essentielles ont été rapportés. Un des cas faisait suite à l'application de 60 mL d'HE de menthe pouliot sur une chienne de 30 kg en vue de la traiter contre une infestation par des puces. On ne sait pas si la chienne a pu se lécher et donc ingérer l'HE. (Couderc, 2001)

Sinon, la majorité des cas de toxicité rapportés concernent des réactions cutanées. D'autres organes et systèmes peuvent faire l'objet de toxicité. L'observation des fonctions moléculaires des composants aromatiques peut permettre de suspecter leur toxicité (Tisserand et Young, 2014) :

- Les alcools peuvent être irritants pour la peau et les muqueuses et sources d'allergie
- Les phénols peuvent être irritants pour la peau et les muqueuses
- Les aldéhydes et sesquiterpènes sont souvent irritants pour la peau et les muqueuses et sources d'allergie
- Les coumarines sont photosensibilisantes
- Certaines cétones sont neurotoxiques
- Certains éthers sont carcinogènes.

2.1.2.1.3. Principales manifestations de la toxicité des huiles essentielles

Nous allons désormais passer en revue les majeurs effets toxiques des huiles essentielles. La plupart des éléments présentés proviennent d'observations faites chez les humains, sauf quand il est précisé du contraire. Sauf mention contraire, les informations présentées sont issues de l'ouvrage de Tisserand et Young (2014).

➤ Toxicité cutanée

Les réactions cutanées sont d'une importance majeure puisque l'application sur la peau constitue la voie d'administration privilégiée des huiles essentielles. Il existe trois types de réactions indésirables suite à l'utilisation cutanée d'HE :

- une irritation locale, source de démangeaisons
- une photosensibilisation, regroupant la sensibilisation aux allergies à la lumière et la sensibilisation à la carcinogénèse
- les réactions d'hypersensibilité de la peau.

Les HE à considérer pour ces effets secondaires sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Les principales HE responsables d'effets secondaires sur la peau.

Toxicité	Principales HE concernées
Photosensibilisation	HE à coumarines : Rutacées, Astéracées, Apiacées
Réactions d'hypersensibilité	Les HE potentiellement allergisantes sont nombreuses. Les aldéhydes (cinnamaldéhyde, safranal...), les alcools, ou l'eugénol sont souvent impliqués. Certaines HE deviennent allergisantes après oxydation (HE à agrumes notamment).
Irritation (peau et muqueuses) <i>Les pourcentages correspondent à la concentration en HE utilisable au sein d'un diluant pour application cutanée, définie chez l'Homme.</i>	*Haut risque (0 à 0,1%) : HE de raifort, HE de moutarde, HE de <i>Cryptocaria massoia</i> *Risque modéré (0,2 à 1%) : HE d'ail, HE de sauge, HE d'immortelle *Faible risque (1,1 à 20%) : HE à phénols (thym à phénols, sarriette des montagnes, origan compact...), HE de thym à limonène, HE de sapin de Sibérie, HE de pin nain Faire attention avec les HE contenant du cinnamaldéhyde.

➤ Toxicité digestive

Les huiles essentielles peuvent manifester deux types de toxicité digestive.

- Irritation de la muqueuse digestive, favorisée par l'usage d'HE concentrée et la répétition des administrations. Il existe des rapports au sujet d'inflammation ou d'ulcérations de la cavité buccale suite à l'usage d'HE de menthe poivrée ou de menthol et d'HE de cannelle chez l'Homme. Tisserand et Young ont réalisé un test au cours duquel une goutte d'HE non diluée était appliquée à l'intérieur de la bouche, laissée ouverte pendant trois minutes pour en évaluer les conséquences sur la muqueuse buccale. Les signes d'irritation apparaissaient en 15 à 30 secondes et étaient plus marqués lors de l'usage d'HE riche en cinnamaldéhyde, eugénol, carvacrol ou thymol. Allyl isothiocyanate, éthyl acétate et p-crésol sont également probablement irritant pour la muqueuse digestive. Ces effets sont dépendants de la concentration de l'HE utilisée. Certaines HE utilisées à basse concentration seraient même gastroprotectrices.
- Hépatotoxicité, qui peut se manifester par :
 - ❖ une stéatose hépatique
 - ❖ une perturbation de la synthèse des hèmes par modification du métabolisme des porphyrines
 - ❖ une déplétion en glutathion, menant à une nécrose hépatique par oxydation. Cette dernière situation se retrouve surtout lors de surdosage. Des cas ont été rapportés suite à la consommation d'HE de menthe pouliot ou d'HE de *Cinnamomum cassia* par exemple.

Au contraire, certaines HE comme celles de fenouil, de thym ou d'ail peuvent avoir des propriétés hépatoprotectrices, par exemple en permettant de reconstituer les stocks en certaines enzymes hépatiques.

➤ Neurotoxicité

Les huiles essentielles et leurs constituants peuvent causer des troubles au sein du système nerveux. Ces troubles peuvent être structuraux (lésions du cervelet mises en évidence chez le rat par exemple) ou fonctionnels. Les troubles fonctionnels consistent en :

- Des effets stimulants pour le système nerveux central, qui se manifestent par des convulsions ou des troubles du sommeil. α - et β -thujone, pinocamphone, (\pm)-camphre, (1R)-(+)- β -pulegone et méthyl salicylate sont pro-convulsivants et les HE qui en contiennent de fortes proportions aussi, comme le chénopode anthelminthique, le thuya, la menthe pouliot, la boldo, le romarin... L'effet convulsivant peut se manifester après administration orale ou cutanée.
- Des effets déprimeurs pour le système nerveux central. Certaines HE ont donc des propriétés anticonvulsivantes ou sédatives. Des expériences sur des rongeurs montrent des propriétés sédatives pour, entre autres, les HE de lavande, de valériane et de camomille.
- Des effets psychotropes (troubles du comportement, de l'humeur ou dysfonctionnement mental). C'est notamment le cas des HE d'herbe à chat et de noix de muscade.

L'HE de chénopode anthelminthique est fortement neurotoxique et son utilisation doit être évitée. Certaines HE contiennent à la fois des composés pro- et anti-convulsivants dont les effets s'annulent l'un l'autre. C'est le cas de l'HE de lavandin, qui contient du camphre (proconvulsivant) et du linalol (anticonvulsivant).

➤ Toxicité pour l'appareil reproducteur

Les données disponibles sur la reprotoxicité des HE sont encore incomplètes. La plupart des données disponibles concernent des rongeurs de laboratoire. Il peut être difficile, lors d'avortement notamment, si la toxicité s'est manifestée spécifiquement sur le fœtus ou plutôt sur la mère, menant à un avortement secondaire. Il a été montré que :

- Les HE peuvent avoir une faible activité oestrogénique *in vitro*. Seul l'(E)-anéthole a un réel effet oestrogénique montré chez la ratte.
- Les HE consommées par la femelle gestante sont capables de se distribuer au placenta et au fœtus ou à l'embryon et peuvent donc y exercer des effets toxiques. Il en va de même avec le passage dans le lait maternel.
- Les extraits de gattilier, y compris son HE, possèdent des propriétés dopaminergiques.
- Le citral était capable d'induire une hyperplasie prostatique bénigne chez le rat par application cutanée. Le mécanisme mettrait en jeu un processus inflammatoire plus qu'un effet androgénique.
- Plusieurs HE ou constituants d'HE perturbaient l'implantation des embryons ou présentaient des propriétés embryotoxiques. Une seule HE a des effets tératogènes reconnus : la plectranthe.
- Plusieurs HE sont capables de diminuer l'intensité des contractions utérines lors de la mise-bas (*Nigella sativa*, fenouil, lavande, manuka, rue, tea tree, menthe pouliot notamment).

D'autres effets ont pu être observés, notamment une diminution de la fertilité des rats mâles, mais en employant de très hautes doses de bergapten, d'HE de noix de muscade ou d'eugénoïl. De toutes ces observations, Tisserand et Young ont établi des listes d'HE qui devraient être évitées (disponible en annexe 2) ou restreintes (voir tableau 15) lors de la gestation et de la lactation.

Tableau 15 : Liste des huiles essentielles à utiliser de manière restreinte lors de la gestation et la lactation, et les doses maximales utilisables chez la femme. (Tisserand et Young, 2014)

Essential oil	Toxic constituant	Maximum dermal dose ^a	Maximum oral dose ^c
Basil (lemon)	Citral	1.4% ^b	99 mg
<i>Boswellia papyrifera</i>	Octyl acetate	1.7%	116 mg
Champaca (orange) absolute	2-Phenylethanol	17.5%	555 mg
Lemon balm (Australian)	Citral	3.4% ^b	238 mg
Lemon leaf	Citral	1.2% ^b	84 mg
Lemongrass	Citral	0.7% ^b	46 mg
May chang	Citral	0.8% ^b	56 mg
Melissa	Citral	0.9% ^b	65 mg
Myrtle (honey)	Citral	0.9% ^b	63 mg
Myrtle (lemon)	Citral	0.7% ^b	46 mg
Nasturtium absolute	Benzyl isothiocyanate	0.26%	8.7 mg
Tea tree (lemon-scented)	Citral	0.8% ^b	54 mg
Thyme (lemon)	Citral	3.7% ^b	258 mg
Verbena (lemon)	Citral	0.9% ^b	61 mg

^aCalculated to allow for whole-body, once daily application (e.g. body oil or body lotion)
^bThis limit was determined for skin sensitization, and also a safe concentration in pregnancy

➤ Autres toxicités

Dans une moindre mesure, certaines HE ou certains de leurs constituants peuvent aussi :

- être irritantes pour les voies respiratoires. α -pinène, β -pinène, δ -3-carène and (+)-limonene sont les composés le plus souvent rapportés comme irritants.
- avoir une action anticoagulante, notamment les HE d'ail, d'oignon et de poireau.
- présenter une néphrotoxicité : HE de chénopode anthelminthique, l'allyl isothiocyanate que l'on retrouve dans les HE de moutarde et de raifort ; ou encore le p-crésol, retrouvé dans l'HE de bouleau. L'HE d'anis semble aussi présenter un effet anti-diurétique.
- stimuler la carcinogenèse. Les constituants les plus à risque sont α -asarone, β -asarone, estragole, méthyleugénol et safrole. Cependant, d'autres composants des HE possédant des propriétés anti-cancéreuses (antimutagènes, antioxydantes, stiumlantes pour des enzymes de détoxification...), une HE comportant des molécules carcinogénétiques ne le sera pas forcément. De plus, il semble que ces propriétés de stimulation de la carcinogenèse soient espèces-spécifiques (certains constituants sont dangereux chez le rat mais pas chez l'Homme) et absents à basse concentration. Nous rappelons que certaines HE sont photosensibilisantes, ce qui peut favoriser l'apparition de cancers liés au soleil. Certains auteurs mettent en garde contre les HE à activité oestrogénique qui pourraient favoriser le développement de certaines tumeurs (Bakkali *et al.*, 2008) mais Tisserand et Young ne pensent pas que les phyto-oestrogènes puissent constituer un risque.

2.1.2.1.4. Recommandations lors d'utilisation d'huiles essentielles

Nous l'avons vu, l'usage des HE doit être fait à précaution pour limiter les manifestations de toxicité. Les recommandations à suivre sont présentées dans le tableau 16. D'une manière générale, les HE doivent être stockées de manière adéquate (voir paragraphe 2.1.1.3.) et on n'utilisera jamais les HE pures. On évitera aussi d'utiliser les HE potentiellement toxiques pour un organe ou une fonction chez des individus à risque de défaillance dans cette fonction. Par exemple, on n'utilisera pas d'HE d'ail chez les individus à risque de troubles de la coagulation (sous traitement anticoagulant, insuffisant hépatique, présentant des saignements...) On rajoutera comme précaution chez le chat d'éviter l'utilisation d'HE à phénols (eugénol, thymol, carvacrol, linalol). En effet, certains auteurs affirment que l'équipement enzymatique du chat est insuffisant pour permettre leur dégradation, le rendant plus sujet à une insuffisance hépatique et aux convulsions. (Moniot, 2000)

Tableau 16 : Moyens de prévention des principales toxicités liées à l'usage des huiles essentielles (Tisserand et Young, 2014).

Toxicité	Recommandations
Empoisonnement	Stocker les HE hors d'atteinte des enfants et des animaux. Utiliser des flacons à embout compte-gouttes.
Irritation de la peau et des muqueuses digestives	Ne jamais utiliser l'HE pure. En cas de doute sur une potentielle allergie, utiliser des solutions diluées à 1%. Eviter l'application cutanée d'HE chez les individus à peau sensible (atopiques, allergies connues aux parfums...) ou en présence de lésions.
Phototoxicité	Ne pas exposer la zone traitée au soleil pour au moins douze heures.
Neurotoxicité	Eviter l'usage des HE à risque chez les jeunes. Ne pas utiliser d'HE à propriétés sédatives lors l'usage de barbituriques ou de benzodiazépines.
Irritation des voies respiratoires	Administrer les HE par voie inhalée dans des pièces bien aérées. Pour les individus asthmatiques, éviter l'utilisation de la voie inhalée ou commencer avec des solutions diluées à 1%
Carcinogénèse et modulation du système immunitaire	Ne pas utiliser d'HE dans la semaine précédant et le mois suivant un traitement anticancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie). Ne pas utiliser d'HE lors de traitement immunomodulateur.

La réglementation essaie de prendre en compte le risque porté par certaines HE en définissant une liste d'HE relevant du monopole pharmaceutique et interdites à la vente libre (ANSM, 2022). Il s'agit des HE suivantes, possédant des propriétés neurotoxiques, irritantes, phototoxiques ou cancérigènes :

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.)
- Petite absinthe (*Artemisia pontica* L.)

- Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.)
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso L.)
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.)
- Thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuja occidentalis* L.)
- Cèdre de Corée (*Thuja koraenensis* Nakai), dits "cèdre feuille"
- Hysopé (*Hyssopus officinalis* L.)
- Sauge officinale (*Salvia officinalis* L.)
- Tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.)
- Thuya (*Thuja plicata* Donn ex D. Don.)
- Sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees)
- Sabine (*Juniperus sabina* L.)
- Rue (*Ruta graveolens* L.)
- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* et *Chenopodium anthelminticum* L.)
- Moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

2.1.2.2. Toxicité environnementale liée aux huiles essentielles

Il est important de prendre également en compte l'impact environnemental de l'utilisation des huiles essentielles, si cette pratique continue de se démocratiser. Il faut alors prendre en compte autant la pollution environnementale provoquée, source potentielle de toxicités pour des organismes végétaux et animaux non-cibles, que l'impact carbone de cette utilisation.

2.1.2.2.1. Ecotoxicité des huiles essentielles

Tout comme les produits chimiques de synthèse, l'usage d'HE mène à une contamination de l'environnement et donc potentiellement à une toxicité pour les organismes et les écosystèmes. La review de Ferraz *et al.* (2022) fait le point sur les études sur le sujet. Les études sont majoritairement des études environnementales *in vitro* et sont encore relativement peu nombreuses : le nombre d'études portant sur les HE et les autres extraits de plantes chaque année a été multiplié par 6,8 entre le début des années 2000 et 2020. Pourtant, seuls 2% de tous les articles publiés sur le sujet depuis 20 ans concernent l'environnement.

Les études expérimentales ont surtout porté sur des toxicités aiguës et se sont pour la plupart attachées à classer les extraits de plante selon leur toxicité en mesurant les concentrations létales 50 pour différents organismes. Au bilan, des toxicités de diverses HE ont été montrées sur du phytoplancton (une étude), des crustacées (huit études), des poissons (y compris des effets embryotoxiques et tératogènes) (cinq études) et des plantes terrestres (une étude). Sur les cinq études ayant travaillé sur la toxicité envers les vers de terre, aucune HE testée n'a été jugée toxique. Par ailleurs, plusieurs HE ont été testées pour leur potentiel de produit biocide afin de remplacer des pesticides de synthèse, ce qui montre que les HE peuvent être toxiques pour des organismes non cibles.

La review signale que les HE semblent présenter l'avantage, par rapport aux biocides conventionnels, d'être pour la plupart moins toxiques et que leurs propriétés volatiles les rendent moins rémanentes dans l'environnement. Les HE les plus toxiques pour les organismes testés étaient le plus souvent issues de plantes connues pour être toxiques. Certaines HE présentaient aussi une toxicité spécifique d'espèce, comme l'HE de *Juniperus occidentalis*, toxique pour le phytoplancton mais pas pour les crustacés testés. Il est nécessaire de continuer les études,

notamment sur les effets à plus long terme des HE dans l'environnement et de tester les HE les plus communément utilisées, pour lesquelles aucune étude n'est actuellement disponible (HE de menthe, orange et citron) (Ferraz *et al.*, 2022).

2.1.2.2.2. Impact carbone de la production d'huiles essentielles

Nous l'avons dit, le rendement d'extraction des huiles essentielles est en général très faible, ce qui fait qu'il faut une importante quantité de végétaux pour produire très peu d'huile essentielle. Très peu d'études s'intéressent à l'impact carbone de la production d'huile essentielle. Dans une étude, les chercheurs ont souhaité optimiser la production d'huile essentielle d'origan. Au mieux, il parvenait à un impact carbone de 0,8 kg de CO₂ produit par kg d'HE produit. (Moncada *et al.*, 2016)

Au-delà de l'impact environnemental seul représenté par l'énergie à déployer pour extraire les huiles essentielles, un faible rendement signifie une importante prise au sol des cultures nécessaires pour produire l'HE. Pour les plantes exotiques, cultivées en région tropicale, cela est souvent associé à la déforestation. La pression sur les huiles essentielles amène également à la cueillette sauvage de plantes dans la nature, ce qui peut déséquilibrer certains écosystèmes et menacer des espèces. Il est donc primordial de s'intéresser au mode de production des huiles essentielles que l'on souhaite utiliser, et de ne faire usage que d'huiles essentielles locales.

2.1.3. Réglementation autour de l'utilisation de l'aromathérapie

(DGCCRF, 2018)

2.1.3.1. Réglementation autour de la vente des huiles essentielles

La plupart des huiles essentielles sont en vente libre. La commercialisation de certaines huiles sont toutefois soumises à restriction :

- Certaines huiles essentielles relèvent du monopole pharmaceutique. Leur « vente au détail et toute dispensation au public [...] ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires » est réservé aux seuls pharmaciens d'après l'article L 4211-1 du Code de la Santé Publique. La liste des huiles essentielles concernées figure en annexe 2.
- D'après l'article L 3322-5 du Code de la Santé Publique, certaines huiles essentielles (anis, badiane, fenouil, hysope), car elles peuvent servir à la fabrication de boissons alcooliques, ne peuvent être achetées auprès du producteur que par certaines catégories de personnes autorisées (pharmaciens, parfumeurs, fabricants de produits alimentaires ou industriels, négociants exportateurs directs...). Seuls les pharmaciens sont autorisés à revendre ces produits au travers d'une prescription sur ordonnance médicale.

2.1.3.2. Réglementation concernant les usages prévus pour les huiles essentielles

Par la suite, la réglementation qui s'applique aux huiles essentielles dépend de l'usage auxquelles elles sont destinées. Cet usage doit être précisé sur l'emballage, la notice ou l'étiquette du produit. Une présentation du produit non conforme à son usage peut constituer un délit de tromperie, sanctionné par la DGCCRF. Les différents usages des huiles essentielles sont :

- Cosmétique
- Ingrédient cosmétique
- Denrée alimentaire
- Usage aromatique dans la nourriture
- Complément alimentaire
- Produit biocide
- Fabrication de médicament

Chaque catégorie d'usage doit répondre à un certain nombre d'exigences en matière d'emballage, d'innocuité, de composition *et cætera*, qui lui est défini à l'échelle européenne. Les catégories qui nous intéressent sont celles des usages de complément alimentaire, de produits biocides et de fabrication de médicaments.

Tout usage en tant que complément alimentaire d'une huile essentielle nécessite d'être déclaré auprès de la DGCCRF. Les mentions liées à la santé figurant sur le produit doivent obtenir une autorisation préalable. A savoir que l'utilisation en tant qu'additif alimentaire à destination des animaux relève du règlement européen 1831/2003 et que tout produit servant d'additif alimentaire nécessite une autorisation après constitution d'un dossier prouvant que le composé est efficace dans la fonction proposée, et sans effet néfaste sur les animaux de destination. Les fonctions possibles pour un additif alimentaire sont :

- Technologique : conservateur, liant...
- Sensorielle : substance aromatique, colorant...
- Nutritionnelle : vitamine, oligo-élément...
- Zootechnique : composé ayant un effet positif sur le rendement, le bien-être des animaux, l'impact environnemental de l'élevage...

Certains produits coccidiostatiques ou histomonostatiques sont aussi considérés comme des additifs alimentaires pour les animaux.

Les produits biocides sont tous les produits pour lesquels est annoncée une action répulsive, insecticide ou désinfectante. Ils ne peuvent être mis sur le marché que si leurs principes actifs sont autorisés à être commercialisés en tant que biocides. Il est nécessaire de faire une déclaration de mise sur le marché du produit avant sa commercialisation. Il faut aussi déclarer tous les ans les quantités de produit commercialisé, ainsi que faire une déclaration de toxicovigilance. L'étiquetage est spécifique. Pour les huiles essentielles, le nom de l'huile doit y figurer ainsi que sa concentration et son action.

Réglementairement, un médicament est considéré comme toute « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Toute huile essentielle présentée comme ayant un de ces usages est donc considérée comme un médicament et donc soumise à une autorisation de mise sur le marché.

2.1.3.3. Cas particulier des médicaments à base de plantes

La réglementation autour des médicaments à base de plantes, i.e. « 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 plante » relève de l'article L. 5121-14-1 du Code de la santé publique. Ils ne sont pas soumis à la demande d'une autorisation de mise sur le marché comme les autres médicaments mais seulement d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ils doivent pour cela répondre à cinq critères :

- 1° Ils sont conçus pour être utilisés sans l'intervention d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement ;
- 2° Ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés ;
- 3° Ils sont administrés par voie orale, externe ou par inhalation ;
- 4° La durée d'usage traditionnel est écoulée ;
- 5° Les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes.

Très peu de formulations vétérinaires à base d'huiles essentielles disposent d'une AMM. Cet enregistrement permet toutefois leur utilisation sous forme de préparations extemporanées ou magistrales chez tous les animaux non producteurs de denrées.

2.1.3.4. Réglementation autour de l'utilisation des huiles essentielles chez les animaux de production

Pour être utilisé chez les animaux de production, tout médicament doit disposer d'une Limite Maximale de Résidu pour son ou ses principes actifs, de laquelle découle un temps d'attente avant récolte de la denrée ou abattage, afin de garantir l'innocuité des produits animaux pour le consommateur.

Les LMR des huiles essentielles ne sont pas définies mais certaines substances sont inscrites au tableau 1 du règlement LMR (n°37/2010), ce qui permet leur usage chez les animaux de production, avec un temps d'attente forfaitaire de 7 jours pour le lait et 28 jours pour la viande. Ce temps d'attente est doublé en production biologique. La liste de ces substances est disponible en annexe 3. Quelques autres substances issues de plantes font partie de la liste « out of scope » du règlement n°470/2009 relatif aux résidus de médicaments vétérinaires dans les produits d'origine animale : elles sont jugées inoffensives et donc non concernées par la définition de LMR. Elles sont donc aussi utilisables chez les animaux de production. Ces substances figurent également en annexe 3. *Aristolochia sp.* et la colchicine (isolée de la Colchique) figurant dans le tableau 2 de ce règlement, elles sont interdites à l'administration aux animaux de production. Toutes les autres HE ne bénéficient pas de statut particulier dans la réglementation LMR, ce qui les rend elles aussi inutilisables en qualité de médicament auprès des animaux de production. Si leur usage est celui de complément alimentaire, elles peuvent être distribuée dans l'alimentation.

Ce manque de médicaments à base d'huiles essentielles possédant une AMM et donc une LMR limite leur utilisation dans les élevages malgré leur intérêt potentiel fort dans ces structures. La question des mesures gouvernementales de soutien au développement de l'usage des huiles essentielles a été posée au Journal Officiel le 7 juillet 2018. Il a été conclu que l'ANSES ne disposait

pas de bases scientifiques de qualité suffisante pour se prononcer sur l'efficacité et la toxicité de certains produits réputés à effet préventif ou curatif sur les maladies bactériennes, y compris certaines huiles essentielles. La recherche de preuves scientifiques sérieuses sur les médicaments à base de plantes fait partie du plan Ecoantibio 2, se terminant en 2022. Le décret n°2013-752 du 16 août 2013 encourage également le développement de ce type de médicament en allégeant les contraintes liées à la constitution du dossier de demande d'AMM. L'ANSES a également diminué le coût de traitement de ce dossier. (Ministre de l'agriculture et de l'alimentation, 2018)

2.2. Propriétés des huiles essentielles et intérêt d'utilisation contre les parasites internes

2.2.1. Propriétés générales des huiles essentielles

Les huiles essentielles présentent de divers effets sur l'organisme, comme vous avez pu le voir en parlant des toxicités potentielles des HE (paragraphe 2.1.2.1.). Traditionnellement, les propriétés attribuées aux HE sont très nombreuses mais ne présentent pas toujours de preuves scientifiques. Le tableau 17 présente les propriétés thérapeutiques et les précautions d'emploi prêtées aux composants majoritaires des HE par certains auteurs.

Tableau 17 : Propriétés thérapeutiques attribuées aux huiles essentielles selon leur famille biochimique. (d'après Grosmond, 2012)

Famille biochimique	Principales propriétés	Précautions, contre-indications
Aldéhydes aromatiques acide cinnamique	Toniques généraux puissants Antibactériens, antiviraux, antifongiques Réchauffants	Très irritants
Phénols carvacrol, eugénol, thymol	Stimulants de l'immunité naturelle Antibactériens, antiviraux, antifongiques	Dermocaustiques Hépatotoxiques si traitement long
Cétones menthone, pipéritone, thuyone, verbénone	Décongestionnants respiratoires Cicatrisants Neurotoniques à faible dose Fluidifiants sanguins	Neurotoxiques Stupéfiants Abortifs
Monoterpénols géraniol, linalol, thuyanol	Toniques nerveux Stimulants de l'immunité naturelle Antiparasitaires, antiviraux Insectifuges	Déconseillés en début de gestation
Sesquiterpénols cédrol, santalol	Action tonique vasculaire Toniques généraux Action oestrogène-like Tropisme respiratoire	Pas de contre-indication en médecine vétérinaire
Phénol-méthyl-esters chavicol	Très antispasmodiques viscéraux Toniques généraux	Neurotoxiques à fortes doses
Oxydes 1.8 cinéole	Expectorants Régulateurs immunitaires Toniques généraux	Pas de contre-indication en médecine vétérinaire
Monoterpènes limonène, pinène, myrcène	Stimulants des corticosurrénales Toniques lymphatiques	Prudence si insuffisance rénale
Sesquiterpènes caryophyllène, farnésène	Toniques lymphatiques Calmants Antihistaminiques	Eviter le mélange avec les huiles à cétones
Esters acétates de linalyle, bornyle, néryle	Sédatifs puissants Anti-inflammatoires Antispasmodiques Antalgiques	Aucune
Lactones	Décongestionnants respiratoires Stimulants hépatiques	Neurotoxiques à forte dose
Coumarines	Hypotenseurs Sédatifs, hypnotiques Stimulants hépatiques	Photosensibilisation possible
Aldéhydes néral, géranial, citronellal	Calmants Anti-inflammatoires Insectifuges	Pas de contre-indication en médecine vétérinaire

2.2.2. Intérêt potentiel des huiles essentielles dans la lutte antiparasitaire

Lors de pathologie infectieuse, on peut imaginer trois axes d'action pour les HE : un effet anti-infectieux direct sur le pathogène, un effet immunomodulateur et un effet de terrain, *i.e.* sur la réceptivité de l'individu à l'agression. (Labre, 2007) Pour ce qui est des effets anti-infectieux directs, plusieurs effets cellulaires des HE ont été démontrés par des études expérimentales, notamment chez les bactéries et les champignons :

- Cytotoxicité : Les effets antibactériens des HE ont déjà été montrés par plusieurs études, tant sur les Gram positives que les Gram négatives. Ils mettent en jeu une déstabilisation des parois et membranes des bactéries, qui deviennent plus perméables, provoquant des fuites des constituants cytoplasmiques. Le caractère lipophile des huiles essentielles et la petite taille de molécules qui les composent leur permettent de pénétrer dans les cellules. Les HE peuvent modifier l'activité de la pompe à protons et donc l'équilibre osmotique de la bactérie. D'autres mécanismes d'action mettent en jeu l'inhibition de certaines enzymes et la dénaturation de protéines intracellulaires. Tout cela aboutit à la mort de la bactérie. Les composants phénoliques et les aldéhydes semblent être les plus efficaces. (Raut et Karuppaiyil, 2014)
- Effets mutagènes : la plupart des études concluent à un effet anti-carcinogénique des HE mais il existe des exceptions dont les effets mutagènes sont démontrés. C'est le cas des HE d'*Artemisia dracuncululus*, *Mentha piperita*, *Mentha spicata* ou *Anethum graveolens* testées sur des drosophiles, des bactéries et même sur des lymphocytes humains. Plusieurs composants se sont révélés génotoxiques *in vitro* : menthone, anéthol, asarone. Le cinnamaldéhyde, le carvacrol, le thymol et la carvone ont aussi montré des effets faiblement mutagènes. (Bakkali *et al.*, 2008)
- Induction d'anomalies mitochondriales : les HE semblent avoir des effets spécifiques sur les mitochondries, provoquant une perturbation de la chaîne respiratoire et donc une impossibilité de synthèse d'ATP par cette voie, notamment par des perturbations membranaires. Certaines huiles sont même capables d'induire des mutations de l'ADN mitochondrial, provoquant la formation de mitochondries aux cytochromes défectueux. (Bakkali *et al.*, 2008)

Les HE, en particulier celles comportant des composants phénoliques, ont un fort pouvoir antioxydant. Ce pouvoir serait intéressant pour diminuer les dommages cellulaires causés par les ROS (reactive oxygen species), produites notamment lors de maladie infectieuse. D'un autre côté, il est intéressant de remarquer que de nombreuses études ont montré l'effet prooxydant des HE, effet participant grandement aux propriétés cytotoxiques des HE. Cette ambivalence pourrait s'expliquer selon la concentration d'HE utilisée. En effet, à haute doses, elles génèreraient la production de ROS notamment en perturbant la chaîne de transfert d'électron mitochondriale. A faible dose, elles n'auraient pas un effet aussi délétère sur la mitochondrie et conserverait un effet antioxydant. Tous les auteurs ne s'accordent pas à ce sujet et le mécanisme d'action des HE reste à éclaircir. (Bakkali *et al.*, 2008)

Quoiqu'il en soit, nous voyons bien ici que les huiles essentielles possèdent de réelles propriétés cytotoxiques intéressantes pour inhiber ou éliminer les parasites. Leur qualité de mélange complexe rend difficile aux pathogènes de développer des résistances à leur encontre. Toutefois, certaines

résistances ont été décrites, comme une résistance au carvacrol isolé apparue dans une colonie bactérienne de *Bacillus cereus*. (Bakkali *et al.*, 2008)

L'effet immunomodulateur des HE est aussi prouvé. Elles sont capables de moduler l'activation des lymphocytes et des macrophages, de réguler la production de cytokines et de moduler l'action du complément. Certaines huiles ont aussi un effet anti-inflammatoire en diminuant la production de prostaglandines E2, en inhibant les voies métaboliques de l'inflammation liée à l'acide arachidonique et en empêchant la dégranulation des mastocytes. (Anthony *et al.*, 2005)

Par ailleurs, comme chaque HE possède des propriétés multiples du fait de sa composition complexe, l'utilisation de l'aromathérapie permet en un traitement unique d'agir largement sur le patient. Selon les HE utilisées, on pourra donc intervenir à la fois sur le parasite en lui-même par une action anti-infectieuse mais aussi avoir un effet antispasmodique par exemple.

2.2.3. Les plantes à propriétés antiparasitaires supposées

Dans les guides pratiques d'aromathérapie, de nombreuses HE sont qualifiées « d'anti-infectieuses » voire « d'antiparasitaires ». Pour beaucoup, ces vertus leur sont attribuées par des habitudes d'usage, sans que l'on sache concrètement par quel mécanisme elles agissent sur les parasites, voire sans que des études cliniques ou expérimentales aient prouvé leur effet antiparasitaire. Il s'agit surtout d'HE à composés phénoliques et cétoniques. Ces guides recommandent de les administrer sur trois à cinq jours à raison de 30 à 40 gouttes/500 kg pour les grands animaux et 5 à 8 gouttes/50 kg pour les petits animaux (Labre, 2007).

Le tableau 18 présente les plantes aromatiques dont l'HE est décrite comme ayant des propriétés antiparasitaire interne par les ouvrages rédigés par Labre, (2007), Heitz (2014) et May (2014). Pour rappel, ces ouvrages regroupent des connaissances traditionnelles sur l'aromathérapie. Ces connaissances ne sont pas toujours confirmées par des études expérimentales. Cette présentation des plantes aromatiques traditionnellement désignées comme antiparasitaire interne nous donnera une base de comparaison avec les parties 2.3. et 2.4., où seront présentées les études expérimentales ayant évalué l'intérêt antiparasitaire interne des huiles essentielles et de leurs composants sur les protozoaires et les helminthes.

Tableau 18 : Les plantes aromatiques traditionnellement considérées comme antiparasitaires (d'après Labre, (2007), Heitz (2014) et May (2014)).

Famille botanique	Plante aromatique	Propriétés antiparasitaires	Autres caractéristiques notables
Lamiacées	Thym commun - <i>Thymus vulgaris</i> (sommités fleuries)	Nombreux chémotypes : thym à linalol et le thym à thymol → action contre les helminthes	Huiles stimulantes sur le plan digestif et sexuel, réchauffantes et inhibitrices du parasymphatique
	Thym blanc à bornéol du Maroc – <i>Thymus satureioides</i> (sommités fleuries)	Propriétés anti-infectieuses larges	Utérotonique, immunostimulante
	Origan compact – <i>Origanum compactum</i> (sommités fleuries)	Toute atteinte parasitaire digestive grâce à sa forte concentration en phénols, y compris à protozoaires, ou lors de piroplasmose	Les phénols la rendent délicate à utiliser car potentiellement mal supportée par le patient
	Sariette des montagnes – <i>Satureja montana</i> (sommités fleuries)	Fortement anti-infectieuse car riche en phénols	Antalgique, immunostimulante et neurotonique
	Basilic tropical – <i>Ocimum basilicum basilicum</i> (feuilles et fleurs)	Propriétés anti-infectieuses larges	Antispasmodiques, anti-inflammatoires, antiallergiques, anti-diarrhéiques et stimulantes digestives et hépatobiliaires
Lauracées	Cannelle de Ceylan - <i>Cinnamom zylanicum</i> ou <i>C. verum</i> (écorce : riche en cinnamaldéhyde ; feuilles : riche en eugénol)	Parasites intestinaux (vers, <i>Giardia</i> , amibes) ainsi que sur les parasites vectoriels comme les leishmanies et les piroplasmose	Propriétés antibactériennes puissantes, antifongiques, toniques et antispasmodiques. Traditionnellement très utilisées en pathologie digestive mais aussi lors de fatigue chronique ou en local sur les verrues.
	Cannelle de Chine - <i>Cinnamomum cassia</i> (feuilles : riche en cinamaldéhyde)		
Myrtacées	Girofle – <i>Eugenia caryophyllus</i> (boutons floraux séchés)	Propriétés antiparasitaires assez larges contre les vers, les coccidies, les cryptosporidies ainsi que les parasites externes	Antalgique, anti-infectieuse générale, stimulante pour la digestion et tonique. Utilisable pour toute sorte d'infection et lors de fatigue ou pour aider à la mise-bas.
	Tea tree – <i>Melaleuca alternifolia</i> (feuilles)	Spectre anti-infectieux très large (bactéries, champignons, parasites externes, vers digestifs)	Effets immunostimulants, décongestionnants veineux, antalgiques et neurotoniques, ce qui la rend utile lors d'état de choc
Astéracées	Camomille noble – <i>Chamaemelum nobile</i> (fleurs)	Action antiparasitaire en particulier sur les helminthes	Spasmolytique, anti-inflammatoire et légèrement sédatif par effet anti-adrénérgique
	Tanaisie - <i>Tanacetum vulgare</i> (parties aériennes)	Anthelminthique	/
	Absinthe – <i>Artemisia absinthium</i> (parties aériennes)	Anthelminthique	Stimulante pour la digestion et l'appétit et tonique
	Santoline - <i>Santolina chamaecyparissus</i> (sommités fleuries)	Nématodes	/
Chénopodiacées	Chénopode anthelminthique – <i>Chenopodium ambrosioides</i>	Très efficace contre les vers ronds grâce à sa forte teneur en ascaridol	/
Apiacées	Ajowan - <i>Trachyspermum ammi</i> (semence)	Anti-infectieux polyvalent (riche en phénols)	Stimulant général
Liliacées	Ail – <i>Allium sativum</i> (bulbes)	Helminthes et protozoaires digestifs	Antiseptique et spasmolytique

2.3. Utilisation des huiles essentielles contre les protozoaires

Dans cette partie, nous allons passer en revue la bibliographie scientifique concernant les études expérimentales ayant porté sur l'action des huiles essentielles contre les protozoaires parasites des animaux domestiques.

2.3.1. Utilisation des huiles essentielles contre les Rhizo-flagellés

2.3.1.1. Leishmania

De nombreuses études ont porté sur l'efficacité des huiles essentielles contre les parasites du genre *Leishmania*. Puisque la France métropolitaine n'est concernée que par *L. infantum*, nous nous limiterons à présenter uniquement les études concernant cette espèce de parasite. Nous avons trouvé 24 études sur le sujet. Seules deux d'entre elles comportent une partie expérimentale *in vivo*.

2.3.1.1.1. Effets des huiles essentielles sur *Leishmania infantum in vitro*

2.3.1.1.1.1. Inhibition des formes promastigotes

❖ HE entières

L'ensemble des huiles essentielles entières testées *in vitro* sur des promastigotes de *L. infantum* sont présentées dans le tableau 19. Chaque HE a été incubée à différentes concentrations avec des cultures de promastigotes. Au bout d'une durée déterminée (variable selon les études), la quantité de promastigotes vivants était mesurée, ce qui a permis de déterminer la CI_{50} de chaque HE. Les variations dans les protocoles utilisés (temps d'incubation, quantité initiale de promastigotes, conditions de culture, technique d'évaluation de la viabilité des promastigotes) ont pu influencer les résultats. Cela limite les conclusions que nous pouvons faire d'une comparaison des HE. Nous en tirerons cependant que :

- 14 des 42 HE testées ont une CI_{50} de moins de 50 $\mu\text{g/mL}$ (en vert dans le tableau ci-dessous). Les plus efficaces sont les HE de *Rosmarinus officinalis* L. et *Mentha pulegone* L. (respectivement 1,2 $\mu\text{g/mL}$ et 2 $\mu\text{g/mL}$ de CI_{50} sur 72 heures d'incubation) (Bouyahya *et al.*, 2017).
- Quatre HE ont été testées deux fois chacune :
 - *Cymbopogon citratus*, avec des compositions d'HE très différentes (prédominance d'aldéhydes (néral et géraniol) pour l'un et de composés phénoliques (eugénol) pour l'autre). L'HE riche en aldéhydes semble plus efficace, bien qu'incubée 24h contre 72h pour l'autre HE et malgré l'absence d'intervalle de confiance sur la valeur de CI_{50} . Les deux HE sont très efficaces contre les promastigotes *in vitro*, avec des CI_{50} de moins de 50 $\mu\text{g/mL}$. (Machado *et al.*, 2010b; Oliveira *et al.*, 2009)
 - *Juniperus oxycedrus*, dont l'une des HE a été extraite des feuilles de la plante et l'autre de ses baies. Les deux HE sont semblables à hauteur de 50% (α -pinène). L'HE issue des baies est plus efficace que celle issue des feuilles (CI_{50} de 51 contre 127 $\mu\text{g/mL}$) (Machado *et al.*, 2010b).
 - *Lippia sidoides*, avec des compositions proches (environ 70% de similarité). Les deux HE ont une bonne efficacité contre les promastigotes. De manière surprenante, l'HE

incubée le plus longtemps (72 heures), a une CI_{50} de 89 $\mu\text{g/mL}$, plus élevée que l'HE incubée 24 heures (CI_{50} de 19,76 $\mu\text{g/mL}$) (Oliveira *et al.*, 2009; Rondon *et al.*, 2012).

- *Rosmarinus officinalis* pour qui les résultats sont contradictoires. On note environ 30% de similarité dans les compositions des HE. Selon Machado *et al.* (2009), l'HE ne présentait aucun effet sur les promastigotes même après 72 heures d'incubation. Au contraire, l'étude de Bouyahya *et al.* (2017) trouve une CI_{50} de 1,2 $\mu\text{g/mL}$ pour l'HE, soit le meilleur résultat de toutes les HE présentées dans le tableau.

Tableau 19 : CI_{50} des huiles essentielles testées contre des promastigotes de *Leishmania infantum* in vitro.

Case verte : <50 $\mu\text{g/mL}$; case bleue : 50-100 $\mu\text{g/mL}$; case jaune 100-200 $\mu\text{g/mL}$; case orange 200-400 $\mu\text{g/mL}$; case rouge : >400 $\mu\text{g/mL}$

HE et caractéristiques si précisées	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) et temps de culture	Etude
<i>Artemisia campestris</i> L, β -pinène (32,95%), limonène (15,13%), α -pinène (12,25%), g-terpinène (7,6%) et β -myrcène (5,1%)	44 à 24h (pas d'IC précisé)	(Aloui <i>et al.</i> , 2016)
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso, Camphre (36,82%), 1,8-cinéole (13,85%), chrysanthénone (8,80%), α -thujone (7,65%) et β -thujone (7,21%)	68 à 24h (pas d'IC précisé)	(Aloui <i>et al.</i> , 2016)
<i>Carapa guianensis</i> Aublet Sous forme de nanoémulsion	366 \pm 21 à 24h 320 \pm 28 à 48h	(Dhorm Pimentel de Moraes <i>et al.</i> , 2018)
<i>Chenopodium ambrosioides</i> ascaridole (22%), carvacrol (62%), oxyde de caryophyllène (5%)	6,4 \pm 0,6 à 72h	(Monzote <i>et al.</i> , 2014)
<i>Copaifera</i> sp, Linnaeu Sous forme de nanoémulsion	16 \pm 0,9 à 24h 18 \pm 0,2 à 48h	(Dhorm Pimentel de Moraes <i>et al.</i> , 2018)
<i>Coriandrum sativum</i> β -linalol (73,21%), camphre (4,25%), α -pinène (4,20%)	181 (67,53-269,60) à 24h	(Rondon <i>et al.</i> , 2012)
<i>Crithmum maritimum</i> α -pinène (2,1%), <i>p</i> -cymène (7,1%), b-phellandrène (8,0%), Z-bocimène (5,2%), g-terpinène (48,7%), thymyl-méthyl oxide (6,3%), dillapiole (13,8%)	122 (109–136) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Croton cajucara</i>	66,7 en 120h (pas d'IC précisé)	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2013)
<i>Cymbopogon citratus</i> Myrcène (6,4%), néral (32,6%), géranial (48,4%)	25 (20–31) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf 1,8-cinéol (24%), eugénol (40%)	45 à 72h (pas d'IC précisé)	(Oliveira <i>et al.</i> , 2009)
<i>Distichoselinum tenuifolium</i> Myrcène (84,6%), limonène (2,2%)	295 (272–321) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Eryngium maritimum</i> α -Pinène (3,6%), germacrène D (41,1%), bicyclogermacrène (2,1%), germacrène B (2,4%), d-cadinène (2,1%)	205 (199–211) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Eugenia gracillima</i> Kiaersk germacrène D (16,10%), c-muuroène (15,60%), bicyclogermacrène (8,53%), germacrène B (7,43%), D-élémeène (6,06%)	80,4 (pas de durée d'incubation ni d'IC précisés)	(Gomes Vidal Sampaio <i>et al.</i> , 2021)
<i>Gualetteria australis</i> germacrène B (50,66%), germacrène D (22,22%) and (E)-caryophyllène (8,99%)	30,71 (pas de durée d'incubation ou d'IC précisés)	(Siqueira <i>et al.</i> , 2015)

<i>Juniperus oxycedrus</i> (feuilles) α-pinène (76,4 %), d-3-carène (2,7%)	127 (107–150) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Juniperus oxycedrus</i> (baies) α-pinène (56,4%), myrcène (4,0%), g-cadinène (2,3%), manoyl oxide (2,2%)	51 (46–56) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Lavandula luisieri</i> Dérivés du nécrothane (36%), α-pinène (2,3%), linalol (3,1%), 1,8-cinéol (18,9%)	63 (52–77) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2019)
<i>Lavandula viridis</i> α-pinène (9,2%), camphène (2,7%), 1,8-cinéole (29,7%), linalol (9,0%), camphre (10,0%), bornéol (2,7%), (Z)-α-bisabolène (6,3%), selina-3,7(11)-diène (6,6%)	263 (248–279) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Lippia graveolens</i> Myrcene (3,4%), d-3-carene (4,3%), p-cymene (16,9%), 1,8-cineole (6,6%), trans-sabinene hydrate (2,3%), linalool (5,4%), α-terpineol (3,6%), thymol (19,8%), (E)-caryophyllene (2,4%), caryophyllene oxide (5,7%)	171 (151–193) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Lippia sidoides</i> Cham p-cimène (14,4%), thymol (68,3%)	89 à 72h (pas d'IC précisé)	(Oliveira <i>et al.</i> , 2009)
<i>Lippia sidoides</i> thymol (59,65%), β-caryophyllène (10,60%), α-cymène (9,08%)	19,76 (11,00-38,98) à 24h	(Rondon <i>et al.</i> , 2012)
<i>Matricaria recutita</i> L,	10,4 ± 0,6 à 72h	(Hajaji <i>et al.</i> , 2018)
<i>Mentha cervina</i> Limonene (5,4%), isomenthone (10,6%), pulegone (74,8%)	178 (152–209) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Mentha x piperita</i> 1,8-Cineole (5,8%), menthone (9,8%), menthofuran (10,9%), neo-menthol (4,0%), menthol (44,0%), neo-isomenthol (2,9%), pulegone (2,4%), menthyl acetate (7,8%)	198 (180–217) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Mentha pulegone</i> L menthone (21,164%), pulegone (40,98%)	2 ± 0,83 à 72h	(Bouyahya <i>et al.</i> , 2017)
<i>Nigella sativa</i> L, thymoquinone (42,4%), p-cymène (14,1%), carvacrol (10,3%), longifolène (6,1%), 4-terpinéol (5,1%)	62.1 ± 3.05 en 24h 11.7 ± 1.15 à 72h	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2015)
<i>Ocimum gratissimum</i> L myrcène (9,47%), néral (40,4%), géranial (41,1%)	75 à 72h (pas d'IC précisé)	(Oliveira <i>et al.</i> , 2009)
<i>Origanum virens</i> Myrcene (2,4%), p-cymene (7,4%), g-terpinene (7,9%), thymol (2,1%), carvacrol (68,2%)	196 (189–202) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Piper tuberculatum</i> Jacq α-pinene (26,54%), β-pinene (27,74%), β-caryophyllène (14,38%), β-ocimène (12,45%)	133,97 à 72h (pas d'IC précisé)	(Dos Santos Sales <i>et al.</i> , 2018)
<i>Psidium myrsinites</i> DC	429,7 (pas de durée d'incubation ni d'IC précisés)	(Cortez Sombra Vandesmet <i>et al.</i> , 2020)
<i>Pulicaria vulgaris</i> Gaertn thymol (50,22%), carvotanacétone (20,2%), thymol isobutyrate (16,88%), menthan-2-one (4,31%), 1-méthyl-1,2-propanedione (4,13%), 2,5-diméthoxy-p-cymène (4,01%), myrténol (1,22%), linalool (1,1%), β-myrcène (1,9%),	233,65 à 72h	(Sharifi-Rad <i>et al.</i> , 2018)
<i>Rosmarinus officinalis</i> L α-pinène (14,076%), 1,8-cinéol (23,673%), camphre (18,743%), bornéol (15,46%)	1,2 ± 0,36 à 72h	(Bouyahya <i>et al.</i> , 2017)
<i>Rosmarinus officinalis</i> α-pinene (11,1%), camphène (3,4%), myrcène (32,0%), p-cymène (3,8%), 1,8-cinéole (13,7%), limonène (6,6%), linalool (2,1%), camphre (11,9%)	Pas d'activité inhibitrice pour des concentrations jusque 400 µg/mL en 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)

<i>Thymbra capitata = Thymus capitatus</i> p-Cymene (5,5%), g-terpinene (3,6%), linalool (2,8%), carvacrol (74,6%), (E)-caryophyllene (3,9%)	130 (119–142) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Thymus capitellatus</i> α -Pinene (4,5%), camphene (6,5%), sabinene (3,0%), b-pinene (2,0%), 1,8-cineol (58,6%), borneol (10,0%)	37 (30–46) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Thymus mastichina</i> α-pinene (3,6%), sabinene (3,7%), β-pinene (5,3%), myrcene (2,0%), 1,8-cineole (64,6%), limonene (5,0%), α-terpinyl acetate (5,0%)	133 (111–159) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Thymus zygis</i> subsp. <i>sylvestris</i> (chemotype geraniol) camphre (3,9%), geraniol (33,1%), geranyl acetate (44,5%)	162 (151–174) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Thymus zygis</i> subsp. <i>sylvestris</i> (chemotype thymol) α-Thujene (2,6%), myrcene (3,0%), a-terpinene (2,7%), p-cymene (36,6); g-terpinene (21,0%), linalool (2,9%), thymol (15,2%)	293 (261–334) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Seseli tortuosum</i> α -Pinene (27,4%), camphene (2,1%), sabinene (2,0%), b-pinene (16,0%), myrcene (3,0%), limonene (10,0%), (Z)-b-ocimene (8,0%), g-terpinene (9,3%)	133 (115–153) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Syzygium aromaticum</i> Eugenol (85,3%), α-humulene (6,8%)	220 (204–238) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2010b)
<i>Vernonia brasiliiana</i> β-caryophyllène (21,47 %), germacrène-D (14,57 %), oxyde de caryophyllène (10,28 %), α-humulène (8,85 %), and α-copaène (5,15 %)	39,01 ± 1,080 (pas de durée d'incubation précisée)	(Mondêgo-Oliveira <i>et al.</i> , 2021)
<i>Vernonia polyanthes</i> Less myrcène (34,3%), zerumbone (15,8%), bicyclgermacrène (8,9%), α-humulène (4,8%), germacrène D (4,3%)	19,4 (pas de de durée d'incubation ou d'IC précisés)	(Moreira <i>et al.</i> , 2017)

❖ Composants isolés d'HE

Certaines études ont souhaité évaluer les effets de composants isolés des HE. Les CI₅₀ obtenues sont présentées dans le tableau 20, où elles sont comparées avec celles des HE dont les composants sont extraits. On remarque donc que :

- L'efficacité augmente avec le temps d'incubation pour la thymoquinone (CI₅₀ de 1,47 en 72h contre 12,8 µg/mL en 24h) (Mahmoudvand *et al.*, 2015)
- Certains composés isolés sont plus efficaces seuls que l'HE dont ils sont extraits : 7-hydroxycalaménène, thymoquinone, α-bisabolol et α-pinène (pour l'HE de *L. viridis*). D'autres au contraire sont moins efficaces que l'HE entière (α-pinène (pour l'HE de *L. luiseri*), myrcène, linalol, bornéol et 1,8-cinéol). Cela suggère l'existence de phénomène de synergie et d'antagonisme entre les différents composés des HE.

Tableau 20 : CI₅₀ des composants isolés d'HE et des HE correspondantes contre les promastigotes de *L. infantum in vitro*

Case verte : meilleure efficacité de l'HE ; case bleue : efficacité semblable de l'HE et du composé isolé ; case orange : efficacité supérieure du composé isolé

Composant isolé	CI ₅₀ et IC en µg/mL	HE correspondante et CI ₅₀	Etude
7-hydroxycalaménène	1,37 en 120h (IC non précisé)	<i>Croton cajucara</i> : 66,7 en 120h (pas d'IC précisé)	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2013)
Thymoquinone	12,8 ± 1.15 en 24h 1,47 ± 0.05 en 72h	<i>Nigella sativa</i> : 62,1 ± 3.05 en 24h 11,7 ± 1.15 à 72h	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2015)
(S)-cis-verbénol	3,7 ± 0.9 en 72h	/	(Yaluff <i>et al.</i> , 2017)
Thymol	7,22 (6,22–8,62) en 24h	/	(Youssefi <i>et al.</i> , 2019)
α-bisabolol	9,5 ± 0.1 en 72h	<i>Matricaria recutita</i> L. : 10,4 ± 0,6 à 72h	(Hajaji <i>et al.</i> , 2018)
Carvacrol	9,8 (8,51–11,7) en 24h	/	(Youssefi <i>et al.</i> , 2019)
Citral (néral 40% + gèranial 60%)	42 (31–58) en 24h	<i>Cymbopogon citratus</i> : 25 (20–31) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2012)
α-pinène	161 (149–175) en 24h	<i>Lavandula viridis</i> : 263 (248–279) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2019)
		<i>Lavandula luiseri</i> : 63 (52–77) à 24h	
Myrcène	164 (158–170) en 24h	<i>Cymbopogon citratus</i> : 25 (20–31) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2012)
Linalol	Inefficace à moins de 400 µg/mL	<i>Lavandula viridis</i> : 263 (248–279) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2019)
		<i>Lavandula luiseri</i> : 63 (52–77) à 24h	
	Inefficace à moins de 10 µg/mL en 24h	/	(Youssefi <i>et al.</i> , 2019)
Bornéol	Inefficace à moins de 400 µg/mL en 24h	<i>Thymus capitellatus</i> : 37 (30–46) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2019, 2012)
		<i>Lavandula viridis</i> : 263 (248–279) à 24h	
1,8-cinéol	Inefficace à moins de 400 µg/mL en 24h	<i>Thymus capitellatus</i> : 37 (30–46) à 24h	(Machado <i>et al.</i> , 2019, 2012)
		<i>Lavandula viridis</i> : 263 (248–279) à 24h	
		<i>Lavandula luiseri</i> : 63 (52–77) à 24h	

2.3.1.1.1.2. Inhibition des formes amastigotes

Cinq études ont recherché l'effet des HE entières sur les amastigotes, formes intracellulaires du parasite chez les Mammifères, et ont donc mis en contact les huiles avec des cultures de macrophages ou de monocytes infectés. Le tableau 21 permet de comparer l'efficacité des huiles testées à inhiber les formes promastigotes et amastigotes. On remarque que :

- Les HE testées sont capables d'agir efficacement sur les formes amastigotes à l'intérieur des macrophages.
- Toutes les HE qui sont efficaces sur la forme promastigote de *L. infantum* sont efficaces sur la forme amastigote du parasite.
- Certaines HE sont plus efficaces sur la forme amastigote que la forme promastigote (HE et de *Coriandrum sativum*). D'autres sont plus efficaces sur la forme promastigote du parasite (HE de *Nigella sativa*). Pour l'HE de *Lippia sidoides*, la différence entre les résultats sur les formes amastigotes et promastigotes n'est pas significative.

Tableau 21 : Comparaison des CI₅₀ d'huiles essentielles entières à l'encontre des promastigotes et des amastigotes de *Leishmania infantum in vitro*.

Huile testée et composition (si précisée)	CI ₅₀ (µg/mL) sur les promastigotes et temps de culture	CI ₅₀ (µg/mL) sur les amastigotes et temps de culture	Etude
<i>Croton cajucara</i>	66,7 en 120h (pas de précision de l'IC)	Non précisée mais baisse de l'index d'association macrophage-parasite de 32,7% en 20 min avec une HE à 250 µg/mL.	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2013)
<i>Lippia sidoides</i> thymol (59,65%), β-caryophyllène (10,60%), α-cymène (9,08%)	19,76 (11,00-38,98) à 24h	5,07 (0,47-54,33) à 24h	(Rondon <i>et al.</i> , 2012)
<i>Coriandrum sativum</i> β-linalool (73,21%), camphre (4,25%), α-pinène (4,20%)	181 (67,53-269,60) à 24h	1,51 (0,06-37,64) à 24h	(Rondon <i>et al.</i> , 2012)
<i>Piper aduncum</i> var. <i>ossanum</i> (2 variétés) camphène, camphre, pipéritone, viridiflorol (>90% de ressemblance entre les deux huiles)	/	32,5 (pas de précision sur la durée et l'IC)	(Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016)
<i>Nectandra amazonum</i> b-caryophyllène (28,5%)	/	31,9 ± 2,0 à 24h	(Bosquiroli <i>et al.</i> , 2017)
<i>Nectandra gardnieri</i> intermédiol (58,2%)	/	2,7 ± 1,3 à 24h	(Bosquiroli <i>et al.</i> , 2017)
<i>Nectandra hihua</i> bicyclogermacrène (28,1%), germacrène D (13,8%)	/	0,2 ± 1,1 à 24h	(Bosquiroli <i>et al.</i> , 2017)
<i>Nectandra megapotamica</i> 1 elemicin (41,7%) and E-asarone (19,7%)	/	>50,0 ± 1,3 à 24h	(Bosquiroli <i>et al.</i> , 2017)
<i>Nectandra megapotamica</i> 2 E-asarone (42,4%) Plus riche en sesquiterpènes et absence de monoterpènes, contrairement à <i>N. megapotamica</i> 1	/	12,5 ± 1,4 à 24h	(Bosquiroli <i>et al.</i> , 2017)
<i>Nigella sativa</i> L. thymoquinone (42,4%), p-cymène (14,1%), carvacrol (10,3%), longifolène (6,1%), 4-terpinéol (5,1%)	25,7 ± 1,15 à 48h 11,7 ± 1,15 à 72h	41,7 ± 1,15 à 48h 26,3 ± 2,0 à 72h	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2015)

2.3.1.1.1.3. Stimulation de l'entrée en apoptose des leishmanies

Certaines études ont réalisé des expériences supplémentaires pour expliquer l'effet inhibiteur des HE sur les leishmanies. Ces expériences ont été pratiquées sur des promastigotes et suggèrent que les HE sont capables de stimuler l'entrée en apoptose des parasites. Les HE testées étaient celles de *A. campestris*, *A. herba-alba*, *V. brasiliensis*, *C. citratus*, *T. capitellatus*, *L. luisei*, ainsi que le citral et l' α -bisabolol isolés.

- L'analyse du cycle cellulaire des promastigotes incubés en présence d'HE montre une augmentation du pourcentage de parasites en phase G0/G1 du cycle. Le pourcentage de promastigotes bloqués en phase G0/G1 était de 84% pour l'HE de *C. citratus*, 92,3% pour le citral, 70% pour *T. capitellatus* et 91% pour *L. luisei*, contre 35,9% pour le contrôle négatif, après incubation 24h avec les HE à leur CI₅₀ (Machado *et al.*, 2019, 2014, 2012). Dans leur étude, Aloui *et al.* (2016) distinguent une phase sub-G0 de la phase G0/G1. Le groupe contrôle présente 14,5% de promastigotes en phase sub-G0 et 46,2% en phase G0/G1 au bout de 24h. En présence des HE de *A. herba-alba* et *A. campestris*, ces pourcentages sont respectivement 20,7% et 32,7%, ainsi que 33,2 et 34,6%. Cela suggère que les promastigotes présentent davantage de dommages sur leur ADN, puisque cette phase est dédiée à sa réparation. De plus, cela signifie que les promastigotes passent moins de temps à se multiplier.
- La mesure de l'externalisation de la phosphatidylsérine, signal apoptotique, à la surface des promastigotes est aussi indicateur d'une stimulation de l'apoptose chez les promastigotes incubés avec des HE. Cette mesure a été réalisée pour toutes les HE et composés isolés présentés dans ce paragraphe (voir valeurs dans le tableau 22) (Aloui *et al.*, 2016; Hajaji *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2019, 2014, 2012; Mondêgo-Oliveira *et al.*, 2021).
- L'analyse du potentiel de la membrane mitochondriale montre une diminution significative du potentiel membranaire suite à l'incubation avec les HE de *V. brasiliensis*, *C. citratus*, *T. capitellatus*, *L. luisei*, le citral et l' α -bisabolol (voir valeurs dans le tableau 23) (Hajaji *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2019, 2014, 2012; Mondêgo-Oliveira *et al.*, 2021). C'est un signe évocateur d'apoptose puisque cela signifie que le parasite n'est plus en mesure de pratiquer la respiration cellulaire et donc de produire son ATP. D'ailleurs, la mesure du taux d'ATP chez les promastigotes exposés 24h à l' α -bisabolol à sa CI₅₀ montre que les parasites ne possèdent que 12,39% du taux d'ATP des parasites contrôles (Hajaji *et al.*, 2018).

Des recherches de signes de nécrose cellulaires ont également été effectuées, notamment en voulant mettre en évidence une perméabilisation de la membrane cellulaire des promastigotes. Cet effet est limité par rapport à celui d'induction de l'apoptose. Par exemple, le dosage de la lactase déshydrogénase par Aloui *et al.* (2016) chez les promastigotes incubés 24 à 72h avec les HE d'*A. campestris* et *A. herba-alba* à 0,5 μ L/mL (correspondant à presque dix fois la CI₅₀ des HE) est comparable à celui des groupes contrôle. Cela montre l'absence de fuite cytosolique et donc l'absence de perméabilisation de la membrane plasmique par les HE testées. Toutefois, en présence d'HE de *V. brasiliensis* à la CI₅₀ de l'HE, Mondêgo-Oliveira *et al.* (2021) mesure 7,41% de promastigotes nécrosés au bout de 72h ($p=0,028 < 0,05$). L'HE a donc augmenté significativement la quantité de promastigotes nécrosés. Cela reste trois fois moins important que la proportion de promastigotes entrés en apoptose après contact avec l'HE (voir tableau 23).

Tableau 22 : Effet des HE sur le potentiel de membrane mitochondriale chez les promastigotes *in vitro*

HE ou composé	Valeur du paramètre à la CI_{50}	Valeur pour le contrôle négatif	Etude
<i>Vernonia brasiliensis</i> L.	35,1% sur 72h	81,99%	(Mondêgo-Oliveira <i>et al.</i> , 2021)
α -bisabolol	72,9% du potentiel membranaire du groupe contrôle sur 24h		(Hajaji <i>et al.</i> , 2018)
<i>Cymbopogon citratus</i>	Potentiel bas chez 18,8% des promastigotes sur 24h	Potentiel bas chez 3,6% des promastigotes	(Machado <i>et al.</i> , 2012)
<i>Lavandula luiseri</i>	Potentiel bas chez 29,2% des promastigotes sur 24h		(Machado <i>et al.</i> , 2019)
<i>Thymus capitellatus</i>	Potentiel bas chez 16% des promastigotes sur 24h		(Machado <i>et al.</i> , 2014)
citral	Potentiel bas chez 21,6% des promastigotes sur 24h		(Machado <i>et al.</i> , 2012)

Tableau 23 : Effet des HE sur l'externalisation de la phosphatidylsérine (PS) par les promastigotes *in vitro*

HE ou composé	Pourcentage de promastigotes externalisant la PS à la CI_{50}	Pourcentage de promastigotes externalisant la PS pour le contrôle négatif	Etude
<i>Artemisia campestris</i>	9,4% en 72h	<2%	(Aloui <i>et al.</i> , 2016)
<i>Artemisia herba-alba</i>	19,5% en 72h		
<i>Vernonia brasiliensis</i> L.	23,77% ($p < 0,05$) en 72h	Non précisé	(Mondêgo-Oliveira <i>et al.</i> , 2021)
α -bisabolol	17% en 24h	<5%	(Hajaji <i>et al.</i> , 2018)
<i>Cymbopogon citratus</i>	4,1% en 24h	3,3%	(Machado <i>et al.</i> , 2012)
<i>Lavandula luiseri</i>	17,5% en 24h		(Machado <i>et al.</i> , 2019)
<i>Thymus capitellatus</i>	16% en 24h		(Machado <i>et al.</i> , 2014)
citral	21,6%		(Machado <i>et al.</i> , 2012)

2.3.1.1.1.4. Modifications de l'ultrastructure des leishmanies

L'analyse de l'ultrastructure de *L. infantum* sous forme de promastigote par microscopie électronique à balayage et à transmission révèlent des anomalies majeures de la morphologie du parasite après incubation avec des HE (*Copaifera* sp Linnaeu, *C. guianensis* Aublet, *V. brasiliensis*, *L. sidoides*, *O. gratissimum*, *C. citratus*, *T. capitellatus*, *L. luiseri*, ainsi que le citral).

On retrouve en particulier : des déformations (forme ovale, rétractée...) et des anomalies du flagelle (rétracté, double-flagelle suggérant une division avortée...). En intracytoplasmique, on retrouve une désorganisation des organites, une vacuolisation du cytoplasme avec la présence d'autophagosomes (suggérant un processus d'autodigestion), de l'œdème mitochondrial avec une déformation poussée de sa membrane, parfois aussi accompagnée d'une déformation des acidocalcisomes. (Dhorm Pimentel de Moraes *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2019, 2014, 2012; Mondêgo-Oliveira *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2009) Ces multiples anomalies peuvent être la cause ou la conséquence de l'entrée en apoptose du parasite.

2.3.1.1.1.5. Effet pro-oxydant

Plusieurs études montrent que les HE sont capables de stimuler la production de radicaux libres chez les leishmanies. Cela est délétère pour les parasites puisque pro-oxydant. Ainsi, l'HE de *V. brasiliensis* stimule la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) chez les promastigotes avec lesquels elle a été incubée ($65,93 \pm 0,852$ % contre environ 40% pour le groupe contrôle). D'autres études montrent que les HE peuvent modifier la réponse immunitaire à *L. infantum in vitro* en stimulant la production de monoxyde d'azote (NO) par les macrophages. Il s'agit d'une molécule productrice de radicaux libres importantes dans les moyens de défense contre les parasites.

Rodrigues *et al.* (2013) ont mis en évidence une hausse de la production de monoxyde d'azote par les macrophages après incubation des promastigotes, des macrophages, ou des deux avec l'HE de *C. cajucara* (voir tableau 24). De plus, ils ont mesuré l'indice d'association entre promastigotes et macrophages. Dans tous les cas, l'indice d'association était inférieur au groupe contrôle. Ces phénomènes étaient aussi retrouvés lorsque l'HE était mise en contact avec les macrophages 24 heures après infection par les leishmanies (voir tableau 24). Cet effet de stimulation de la production de monoxyde d'azote se retrouve lors d'incubation de macrophages infectés par des leishmanies avec l'HE de *Nectandra gardneri* pour des concentrations de 6,25 à 50 µg/mL, avec une quantité de NO au minimum doublée (Bosquioli *et al.*, 2017).

Tableau 24 : Effets de l'HE de *Croton cajucara* sur l'association macrophage-*L. infantum in vitro* (d'après Rodrigues *et al.* (2013))

	125 µg/mL d'HE		250 µg/mL d'HE	
	Diminution de l'indice d'association	Hausse de la production de NO	Diminution de l'indice d'association	Hausse de la production de NO
Pré-traitement des macrophages	9,6%	36,3%	30%	41,1%
Pré-traitement des promastigotes	16,1%	10%	29,4%	80,4%
Pré-traitement des macrophages et des promastigotes	28%	32,5%	52,8%	80%
Post-traitement après infection des macrophages 24h avant	/	/	32,7%	100%

Pourtant, certaines HE démontrent des propriétés antioxydantes, comme c'est le cas d'*A. campestris* et *A. herba-alba*, dont le pouvoir réducteur est respectivement de 17,79 et 27,48 mM de Fe²⁺ (Aloui *et al.*, 2016).

2.3.1.1.2. Effets des huiles essentielles contre *Leishmania infantum in vivo*

Dans l'étude de Dhorm Pimentel de Moraes *et al.* (2018), quatre groupes de souris étaient infectées par injection intrapéritonéale de promastigotes de *L. infantum* et quatre autres groupes de souris étaient infectés par injection sous-cutanée de promastigotes de *L. amazoniensis* au niveau de la plante de la patte. A chaque fois, un groupe était laissé sans traitement, un groupe traité par voie orale avec une nanoémulsion d'HE de *Copaifera sp.* Linnaeu, un groupe traité par voie orale avec une nanoémulsion d'HE de *Carapa guianensis* Aublet et un groupe traité avec de la miltéfosine. Les groupes traités par HE (100 à 160 mg/kg/j) ont reçu le traitement à partir du 4^{ème} jour post-infection et pendant huit semaines. Les groupes traités par la miltéfosine (20 mg/kg/j) ont commencé à recevoir leur traitement trois semaines après l'infection, pendant cinq semaines.

Pour le modèle de leishmaniose cutanée :

- le suivi de la taille de la lésion de leishmaniose cutanée a montré que le traitement le plus efficace était la miltéfosine. La lésion n'a pas dépassé le millimètre alors qu'elle atteint 4 mm (traitement par l'HE de *Copaifera sp.*) voire 5 mm (groupe contrôle et traitement par *C. guianensis*). La nanoémulsion de *Copaifera sp.* Linnaeu a cependant retardé la croissance de la lésion significativement.
- Tous les traitements ont réduit significativement le nombre d'amastigotes retrouvés dans les lésions au bout de huit semaines : 0 pour la miltéfosine, 300 millions pour l'HE de *C. guianensis*, 500 millions pour l'HE de *Copaifera sp.* et 800 millions pour le groupe contrôle.
- Sur les lames histologiques des lésions, le groupe contrôle présente une importante infiltration inflammatoire avec une prédominance de macrophages et la visualisation d'amastigotes. Les signes d'inflammation sont réduits pour le groupe traité par l'HE de *Copaifera sp.*, alors qu'ils sont presque inexistantes pour le groupe traité par la miltéfosine.

Cette expérience montre donc que l'HE de *Copaifera sp.* est capable de limiter la croissance et la sévérité de lésions de leishmaniose cutanée et de réduire le portage parasitaire associé, sans atteindre l'efficacité de la miltéfosine. L'HE de *C. guianensis* a diminué le portage parasitaire au niveau de la lésion. Toutefois, il est important de noter que plusieurs souris traitées avec les nanoémulsions étaient moins actives et montraient une perte de poids et des halètements au cours de l'expérience, ce qui peut constituer des signes d'intolérance aux HE utilisées.

Pour ce qui est du modèle de leishmaniose viscérale à *L. infantum*, les nanoémulsions ont aussi permis de diminuer le nombre d'amastigotes d'environ 50% dans le foie et la rate des souris. Toutefois, les lésions histologiques de ces organes étaient comparables avec le groupe non traité. Dans ce modèle, les biopsies réalisées sur les autres organes n'ont pas montré de signes de toxicité organiques des HE.

Une autre étude s'intéresse aux effets *in vivo* du carvacrol et du thymol, composants couramment retrouvés dans les HE, dans un modèle de leishmaniose viscérale. Quatre groupes de quatre hamsters ont été infectés par injection intrapéritonéale de promastigotes de *L. infantum*. A sept jours post-infection, ils ont 100 mg/kg de carvacrol ou de thymol en injection, ou 500 mg/kg de glucantime, qui sert de témoin positif. Un groupe de hamster n'était pas traité. Le traitement était répété 48 heures après. Les hamsters ont été sacrifiés au 16^{ème} jour et le foie et la rate ont été

prélevés pour réalisation de lames d'histologie. Les résultats des lésions observées sont présentés sur la figure 3. Par ailleurs, il semble que le thymol soit moins toxique pour le parenchyme hépatique que les deux autres traitements car on observe moins de nécrose et moins de cellules dégénératives vacuolisés dans ce groupe. (Youssefi *et al.*, 2019)

Figure 3 : Lésions histologiques de la rate (R) et du foie (F) des hamsters traités par le carvacrol, le thymol ou le glucantime ou non traités, après infection par *L. infantum*. (Youssefi *et al.*, 2019)

R		Necrosis	Neutrophil Infiltration	Presence of Hemosiderin	Presence of the Parasite
	Control	+	++	+	++
	Carvacrol	+	+	+	+
	Thymol	+	+	++	+
	Glucantime	+	++	+	+

F		Necrosis	Infiltration of Inflammatory Cells	Hyperemia	Vacuolar Degeneration of the Liver	Kupffer's Cell Hyperplasia	Bile Duct Hyperplasia	Presence of Parasite
	Control	++	+++	-	+	++	-	+++
	Carvacrol	++	++	++	++	++	-	+++
	Thymol	+	+++	++	+	++	++	+
	Glucantime	++	++	+	+++	++	+	+++

(-) none, (+) mild, (++) moderate, and (+++) severe.

Dans la rate :

- Tous les groupes traités ont permis une diminution du portage parasitaire comparable
- Les groupes traités par le thymol ou le carvacrol présentent un discret infiltrat neutrophilique, tandis que les groupes traité par le glucantime ou non traité présentent un infiltrat modéré, ce qui montre que le thymol et le carvacrol ont permis une diminution de l'inflammation au sein du parenchyme splénique.

Dans le foie :

- Contrairement à la rate, les infiltrats inflammatoires sont modérés dans les groupes traités par le glucantime et le carvacrol tandis qu'ils sont sévères pour les groupes traités par le thymol ou non traité. Le thymol n'a pas eu d'effet anti-inflammatoire sur le parenchyme hépatique, alors que le carvacrol a eu cet effet pour la rate et le foie.
- Une hyperhémie plus importante (modérée à sévère) est observée dans les groupes traités, alors qu'elle est absente pour le groupe non traité. C'est un phénomène souhaitable dans le cadre de la réponse à l'infection parasitaire.
- Tous les groupes présentent un degré modéré d'hyperplasie des cellules de Kupffer, ce qui est un marqueur de son activité de phagocytose envers les parasites.
- Seul le traitement par le thymol a permis de réduire le portage parasitaire dans le foie à un degré de présence discret, alors qu'il est sévère pour tous les autres groupes.

Par ailleurs, si l'on s'intéresse aux marqueurs de toxicité des traitements utilisés (dégénérescence vacuolaire du foie et nécrose), le traitement par le thymol est le seul à n'être associé qu'à une discrète vacuolisation hépatique et nécrose. Carvacrol et glucantime sont chacun associés à une nécrose modérée du parenchyme hépatique, et à une dégénérescence vacuolaire du foie respectivement modérée et sévère. Cela suggère que le thymol était le traitement le moins toxique, voire même protecteur du foie. En effet, le degré de nécrose associé au thymol (discret) est moindre que celui du groupe non traité (modéré).

2.3.1.1.3. Bilan

Au bilan, de nombreuses HE ont un effet inhibiteur sur les leishmanies (formes promastigotes et amastigotes) à de très faibles concentrations *in vitro*. Cet effet inhibiteur est associé à des modifications structurelles chez les parasites et des éléments en faveur d'une stimulation de l'entrée en apoptose. Certaines HE modulent également les interactions entre les leishmanies et le système immunitaire en stimulant l'activation des macrophages *in vitro*. *In vivo*, les études restent limitées et l'administration d'HE ou de composants d'HE par voie orale ou en injection a eu un effet sur le développement des parasites : diminution du portage parasitaire et parfois diminution ou retard dans le développement des lésions.

2.3.1.2. Giardia

Onze études ont porté sur les effets des huiles essentielles sur le parasite *Giardia duodenalis*. Elles ont toutes été faites *in vitro*, la majorité sur des trophozoïtes. L'article de review d'Alnomasy *et al.* (2021) mentionne aussi des études qui appuient les effets prometteurs de plusieurs HE, dont je n'ai pas pu trouver l'article. Les HE de *Chenopodium botrys* (testée à 0,1 et 0,2 µg/mL), *Lavandula angustiflora* et *Lavandula intermedia* (testées à des concentrations de moins de 1%) étaient capables d'éliminer les trophozoïtes. Les HE de *Ferula assa-foetida*, *Myrtus communis*, *Thymus vulgaris* et *Zataria multiflora* (testées de 10 à 500 mg/mL) étaient bénéfiques contre des kystes. Les études auxquelles j'ai eu accès de manière détaillée sont présentées dans les paragraphes suivants.

2.3.1.2.1. Inhibition des trophozoïtes

Trois types d'expériences ont été réalisées :

- Evaluation de la capacité d'inhibition de la multiplication des trophozoïtes par les HE.
- Evaluation de la capacité des HE à tuer les trophozoïtes.
- Evaluation de l'effet inhibiteur de la capacité d'adhésion des trophozoïtes par les HE. En effet, cette capacité est essentielle à leur effet pathogène pour leur permettre de se fixer à la muqueuse intestinale de leur hôte.

Les résultats des différentes expériences portant sur des HE entières sont présentés dans le tableau 25. Machado *et al.* (2010c) ont réalisé un screening sur 18 HE pour déterminer leur effet d'inhibition sur la multiplication des trophozoïtes *in vitro*. Après 48h d'incubation, certaines HE ne présentaient aucun effet à des concentrations allant jusque 400 µg/mL. Elles étaient issues des plantes *Lavandula viridis*, *Crithmum maritimum*, *Distichoselinum tenuifolium*, *Eryngium maritimum* et *Juniperus oxycedrus*. De même, Popruk *et al.* (2017) ont identifié neuf HE sans effet létal après 24 heures d'incubation des trophozoïtes aux concentrations testées (limite haute non précisée). Il s'agissait des HE de *Syzygium aromaticum*, *Zingiber officinale* Roscoe, *Alpinia galanga*, *Illicium verum*, *Zanthoxylum rhetsa*, *Citrus hystrix*, *Citrus reticulata*, *Ocimum basilicum* et *Ocimum africanum*.

Il est étonnant de constater que certaines des HE jugées inefficaces par Popruk *et al.* se révèlent efficaces dans d'autres études, comme c'est le cas de *S. aromaticum*, capable de tuer 50% des trophozoïtes en 7h à 134 µg/mL (Machado *et al.*, 2011). L'étude de Almeida *et al.* (2007) portant sur l'HE d'*Ocimum basilicum* montre que l'HE est capable de détruire 80% des trophozoïtes en 3h à 2 mg/mL. Elle n'est pas présentée dans le tableau 25 car cette concentration est très élevée par rapport aux concentrations testées dans les autres études.

Dans l'article d'Amaral *et al.* (2006) sont proposés des critères de classification des huiles essentielles selon leur efficacité *in vitro* contre *G. duodenalis* : les HE hautement actives ont une CI_{50} de moins de 100 $\mu\text{g/mL}$, les HE actives ont une CI_{50} entre 100 et 250 $\mu\text{g/mL}$, les HE modérément actives ont une CI_{50} entre 250 et 500 $\mu\text{g/mL}$ et les HE inactives ont une CI_{50} de plus de 500 $\mu\text{g/mL}$. Nous utiliserons cette classification pour différencier les HE dans le tableau 25. Toutes les HE n'ont pas été incubées pour la même durée avec les parasites, ce qui peut influencer les résultats.

Tableau 25 : Effets *in vitro* des huiles essentielles sur les trophozoïtes de *G. duodenalis* à des concentrations inférieures à 400 $\mu\text{g/mL}$.

Case verte : <100 $\mu\text{g/mL}$; case bleue : 100-250 $\mu\text{g/mL}$; case orange 250-500 $\mu\text{g/mL}$; case blanche : CI_{50} non disponible

Huile testée et composition si précisée	Inhibition de la prolifération	Destruction des trophozoïtes	Inhibition de la capacité d'adhérence	Etude
<i>Ageratum conyzoides</i> (feuilles des plants blancs et violets) Précocène I (48,0,4%), β -caryophyllène (20,60%), précocène II (12,81%), α -caryophyllène (2,51%), germacrène D (2,87%)	/	$CI_{50} = 35.00 \pm 0.50$ $\mu\text{g/mL}$ après 24h	/	(Pintong <i>et al.</i> , 2020)
<i>Ageratum conyzoides</i> (fleurs des plants violets) Précocène I (42,88%), β -caryophyllène (21,49%), précocène II (14,45%), α -caryophyllène (4,09%), greacrène D (3,46%)	/	$CI_{50} = 89.33 \pm 0.41$ $\mu\text{g/mL}$ après 24h	/	(Pintong <i>et al.</i> , 2020)
<i>Citrus x aurantifolia</i>	/	$CI_{50} = 6.96 \pm 0.13$ $\mu\text{g/mL}$ à 24h d'incubation	/	(Popruk <i>et al.</i> , 2017)
<i>Lavandula angustiflora</i>	/	Destruction de 90% des trophozoïtes en 30min à des concentrations de 0,5% et 1%. 80% de destruction en 85min à 0,1% de concentration.	/	(Moon <i>et al.</i> , 2006)
<i>Lavandula x. intermedia</i>	/	Destruction de 90% des trophozoïtes en 30min à des concentrations de 0,5% et 1%. 40% de destruction en 85min à 0,1% de concentration	/	(Moon <i>et al.</i> , 2006)
<i>Lippia graveolens</i> myrcène (3.4%), Δ -3-carène (4.3%), p-cymène (16.9%), 1,8-cinéole (6.6%), trans-sabinène hydrate (2.3%), linalool (5.4%), α -terpinéol (3.6%), thymol (19.8%), E-caryophyllène (2.4%), caryophyllène oxide (5.7%)	$CI_{50} = 257 \pm 17$ $\mu\text{g/mL}$ à 48 heures	Dose testée : 257 $\mu\text{g/mL}$ Destruction d'environ 50% des parasites en moins de 7 heures.	Inhibition de 50 à 70% de la capacité d'adhérence entre une et sept heures d'incubation.	(Machado <i>et al.</i> , 2010a, 2010c)
<i>Litsea cubeba</i>	/	$CI_{50} = 60.67 \pm 0.82$ $\mu\text{g/mL}$ à 24h d'incubation	/	(Popruk <i>et al.</i> , 2017)
<i>Mentha x piperita</i> 1,8-cinéol (5.8%), menthone (9.8%), menthofurane (10.9%), néo-menthol (4.0%), menthol (44.0%), néo-isomenthol (2.9%), pulégone (2.4%), menthyl acétate (7.8%)	$CI_{50} = 254 \pm 23$ $\mu\text{g/mL}$ à 48 heures	/	/	(Machado <i>et al.</i> , 2010c)
<i>Origanum virens</i> myrcène (2.4%), p-cymène (7.4%), γ -terpinène (7.9%), thymol (2.1%), carvacrol (68.2%)	$CI_{50} = 85 \pm 22$ $\mu\text{g/mL}$ à 48 heures	Dose testée : 85 $\mu\text{g/mL}$ Destruction d'environ 50% des parasites en moins de 7 heures.	Inhibition de 50 à 60% de la capacité d'adhérence entre une et sept heures d'incubation.	(Machado <i>et al.</i> , 2010a, 2010c)
<i>Syzygium aromaticum</i> eugénol (85.3%), α -humulène (6.8%)	$CI_{50} = 134 \pm 11$ $\mu\text{g/mL}$ à 48 heures	Dose testée : 134 $\mu\text{g/mL}$	Inhibition de 40 à 60% de la capacité d'adhérence entre une et sept heures d'incubation.	(Machado <i>et al.</i> , 2011, 2010c)

		Destruction d'environ 50% des parasites en moins de 7 heures.		
<i>Thymbra capitata</i> = <i>Thymus capitatus</i> p-cymène (5.5%), γ -terpinène (3.6%), linalol (2.8%), carvacrol (74.6%), E-caryophyllène (3.9%)	CI ₅₀ = 71 ± 7 μ g/mL à 48 heures	Dose testée : 71 μ g/mL Destruction d'environ 50% des parasites en moins de 7 heures.	Inhibition de 40 à 60% de la capacité d'adhérence entre une et sept heures d'incubation.	(Machado <i>et al.</i> , 2010a, 2010c)
<i>Thymus zygis subsp. sylvestris</i> , chemotype geraniol camphre (3.9%), géraniol (33.1%), géranyl acétate (44.5%)	CI ₅₀ = 190 ± 24 μ g/mL à 48 heures	/	/	(Machado <i>et al.</i> , 2010c)
<i>Thymus zygis subsp. sylvestris</i> , chemotype thymol α -thujène (2.6%), myrcène (3.0%), α -terpinène (2.7%), p-cymène (36.6); γ -terpinène (21.0%), linalool (2.9%), thymol (15.2%)	CI ₅₀ = 185 ± 30 μ g/mL à 48 heures	Dose testée : 185 μ g/mL Destruction d'environ 50% des parasites en moins de 7 heures.	Inhibition de 45 à 65% de la capacité d'adhérence entre une et sept heures d'incubation.	(Machado <i>et al.</i> , 2010a, 2010c)

De ces études, il ressort que de nombreuses HE sont capables d'exercer un effet délétère sur les trophozoïtes de *G. duodenalis* à de faibles concentrations. En effet, le métronidazole, traitement utilisé aujourd'hui contre la giardiose, avait une CI₅₀ de 63,21 μ g/mL dans l'étude de Popruk *et al.* (2017). Machado *et al.* (2010a) définissent une efficacité acceptable par rapport au métronidazole comme une CI₅₀ inférieure à 200 μ g/mL. C'est le cas ici de *C. aurantifolia*, *Ageratum conyzoides* (deux variétés), *L. cubeba*, *O. virens*, *T. capitata*, *T. zygis* (chénotype géraniol et chénotype thymol) et *S. aromaticum*.

Plusieurs études ont étudié les effets de composants isolés d'HE sur les trophozoïtes. Pérez G *et al.* (2012) rapportent dans une communication de congrès les CI₅₀ du carvacrol, du thymol et de l'eugénol : respectivement 50 μ g/mL, 47 μ g/mL et 101 μ g/mL sur des trophozoïtes après 7h d'incubation. Dans l'étude de Machado *et al.* (2011), l'eugénol n'avait pas d'effet significatif sur la viabilité des trophozoïtes au bout de 7h d'incubation à 101 μ g/mL mais pouvait inhiber la capacité d'adhésion du parasite après 3 heures d'incubation (15% de trophozoïtes fixés en présence d'eugénol contre 70% dans le groupe contrôle). de Almeida *et al.* ont étudié les effets du linalol et de l'eugénol. En une heure, ils ont respectivement détruit 100% et 80% des trophozoïtes à une concentration de 300 μ g/mL de linalol et de 850 μ g/mL d'eugénol.

2.3.1.2.2. Inhibition des kystes

Une étude d'Azadbakht *et al.* (2020) porte sur la capacité des HE à tuer des kystes de *Giardia duodenalis in vitro*. Les huiles testées sont celles d'*Allium sativum*, *Artemisia sieberi*, *Zataria multiflora*, *Chenopodium botrys* et *Eucalyptus globulus*. Les HE sont incubées pendant 30 minutes avec des kystes et le pourcentage de kystes tués est mesuré. Toutes les huiles testées sont efficaces de manière dose-dépendante, la plus efficace étant celle d'*Eucalyptus globulus* (79,7% de kystes tués à 0,2 μ g/mL) et la moins efficace est celle d'*Allium sativum* (67,4% de kystes tués à 0,2 μ g/mL). *E. globulus*, *C. botrys* et *A. sieberi* ont un effet significatif dès la concentration de 0,001 μ g/mL.

Dehghani-Samani *et al.* (2019) ont simulé le passage des kystes dans l'estomac avant de les mettre en contact avec les HE de *Zinzipber officinale* et/ou *Eucalyptus globulus*. Pour cela, les kystes ont été incubés 1,5h dans une solution acide (NaCl et acide chlorhydrique) de pH entre 1 et 1,75. Les kystes étaient ensuite lavés et incubés jusqu'à 480 minutes en présence de 125 à 1000

µL d'HE/mL. Les HE étaient utilisées pures ou en mélange équivalent des deux HE. On remarque que :

- Pour toutes les associations d'HE utilisées, il y a significativement plus de kystes tués en présence des HE que dans le groupe contrôle. La proportion de kystes tués augmente au cours du temps et avec les concentrations utilisées. Au maximum, on obtient $73.55 \pm 3.91\%$ de kystes tués pour l'HE d'*E. globulus* utilisées pure (1000 µL/mL) sur 480 minutes, $61.15 \pm 4.73 \%$ pour l'HE de *Z. officinalis* et $59.67 \pm 2.45\%$ pour le mélange de 500 µL d'HE d'*E. globulus* et de 500 µL d'HE de *Z. officinalis* dans les mêmes conditions. Le traitement aromathérapeutique le plus efficace est l'HE d'*E. globulus*.
- Aucune HE n'a un résultat comparable au métronidazole à 50 mg/mL, utilisé comme contrôle positif et tuant 100% des kystes dès 60 minutes d'incubation.

2.3.1.2.3. Effet sur l'ultrastructure

Machado *et al.* (2010c, 2011) ont étudié les effets structurels des HE de *Thymbra capitata*, *Origanum virens*, *Thymus zygis subsp. sylvestris* (chénotype thymol), *Lippia graveolens*, *Syzygum aromaticum* et de l'eugénol sur les trophozoïtes de *G. duodenalis* par microscopie électronique à balayage et à transmission. Les résultats sont comparables pour les différents produits testés. Les trophozoïtes présentent diverses déformations externes : perte de la forme en poire, internalisation des flagelles, surface irrégulière, déformation voire rupture du disque ventrale et gonflement voire rupture de la membrane plasmique. Les anomalies cytoplasmiques consistent surtout en des précipités cytoplasmiques et nucléaires, une perte de l'intégrité de la membrane du noyau et une vacuolisation du cytoplasme.

Par ailleurs, les auteurs ont recherché un effet de perméabilisation de la membrane plasmique des trophozoïtes par les HE citées et par l'eugénol à leur CI_{50} respectives. Pour cela, ils ont mesuré le volume cellulaire par absorbance. Une hausse du volume cellulaire, signe d'un œdème cellulaire due à une perte d'intégrité de la membrane plasmique, est caractérisé par une baisse d'absorbance. Toutes les HE causent une baisse d'absorbance d'une ampleur comparable à celle du contrôle positif (Triton X 100), signe qu'elles compromettent l'intégrité de la membrane plasmique des trophozoïtes et causent un œdème cellulaire. Cet effet est cependant plus lent que l'effet du contrôle positif : le temps pour atteindre 50% de l'effet du contrôle est de 5 min pour l'HE de *S. aromaticum*, 4 min pour *O. virens*, environ 7 min pour *L. graveolens*, environ 8 à 9 min pour *T. zygis* et 10 min pour *T. capitata*. L'effet du Triton X 100 est immédiat. Par ailleurs, au bout de 30 minutes, l'HE de *T. capitata* n'a toujours pas atteint l'effet maximal du contrôle, contrairement aux autres HE pour qui cela prend environ 20 minutes. L'eugénol ne montre quant à lui aucun effet significatif lors de cette expérience, ce qui suggère que son effet anti-adhérence et de déformation structurelle sur les trophozoïtes ne provient pas d'une propriété perméabilisante pour les membranes.

Ces perturbations structurelles peuvent participer à expliquer les effets parasitocides des HE, ainsi que la perte de capacité d'adhésion des *Giardia*. En effet, l'œdème cellulaire et les lésions portées par les flagelles ainsi que le disque ventral peuvent fortement gêner les déplacements des trophozoïtes et leur fixation sur un support. Par ailleurs, les auteurs suggèrent que la vacuolisation péricytoplasmique observée peut signaler que le parasite est en cours de passage sous forme kystique, ce qui se produit notamment lors de privation énergétique. Il serait donc intéressant d'étudier si les HE ont un effet sur la production d'ATP des trophozoïtes.

2.3.1.2.4. Modification du contenu protéique

de Almeida *et al.* (2007) ont étudié le contenu protéique des trophozoïtes et du surnageant de culture par électrophorèse en contact avec l'HE d'*O. basilicum* pendant une ou deux heures. Ils ont montré que les bandes obtenues étaient différentes entre des trophozoïtes mis ou non en contact avec l'huile essentielle :

- Deux bandes de 20 et 33 kDa sont manquantes sur l'électrophorèse des lysats de trophozoïtes mis en contact avec l'HE par rapport au contrôle
- Douze bandes, absentes chez le contrôle, sont présentes sur l'électrophorèse du surnageant lors d'exposition à l'HE. Ces bandes sont plus intenses après 2h d'incubation qu'au bout d'une heure.
- L'analyse plus spécifique des protéases des lysats de trophozoïtes montre aussi un patron d'expression variable entre les parasites non traités et traités par l'HE. Le linalol à 300 µg/mL cause aussi une modification du patron protéasique. Ce n'est pas le cas de l'eugénol à 850 µg/mL.

Ces résultats montrent que l'utilisation d'HE ou de linalol sur les trophozoïtes de *G. duodenalis* modifie le contenu protéique des parasites et du milieu de culture, et donc leur activité de traduction.

2.3.1.2.5. Modification du comportement des macrophages

de Almeida *et al.* (2007) ont aussi étudié la relation macrophage-trophozoïte *in vitro* lors de pré-traitement des macrophages et/ou des parasites par l'HE d'*O. basilicum* à 1,5 ou 2 mg/mL 20 minutes avant mise en contact :

- Lors de prétraitement des macrophages, on observe une baisse de l'indice d'association avec les trophozoïtes de 49% pour les deux concentrations testées. Au contraire, la production de monoxyde d'azote augmente de 28 et 74% respectivement.
- Lors de prétraitement des trophozoïtes, l'index d'association diminue respectivement de 40% et 79% pour les deux concentrations testées. La production de NO augmente de 153% lors de prétraitement avec 2 mg/mL d'HE.

Ainsi, l'HE modifie l'interaction entre le parasite et les macrophages en diminuant la phagocytose des trophozoïtes mais en stimulant la production de monoxyde d'azote, ce qui pourrait stimuler certains mécanismes de destruction du parasite par oxydation.

2.3.1.2.6. Bilan

Les HE possèdent une action parasiticide sur *Giardia duodenalis* sous forme de trophozoïtes et de kystes *in vitro*. Cela met en jeu des modifications de la structure des trophozoïtes (perméabilisation de la membrane plasmique, déformation des flagelles et du disque ventral notamment), assez importante pour compromettre certaines fonctions du trophozoïte. En effet, de nombreuses HE diminuent la capacité d'adhésion des trophozoïtes, et sa capacité à se multiplier. Toujours *in vitro*, les HE modifient le comportement des macrophages face au parasite, ce qui pourrait améliorer la réponse immunitaire chez les malades. Il manque néanmoins des études *in vivo* pour évaluer si leurs effets sont reproductibles chez l'animal.

2.3.1.3. *Trichomonadida*

Dans cette partie, on s'intéresse aux traitements aromathérapeutiques contre *Histomonas meleagridis* (huit études), *Tritrichomonas foetus* (aucune étude), *Tritrichomonas blagburni* (aucune

étude), *Trichomonas gallinae* (trois études) et *Tetratrichomonas gallinarum* (deux études). Il est surprenant de remarquer que relativement peu d'études portent sur *H. meleagridis* par comparaison à *T. gallinae*, alors que l'impact clinique et économique de l'histomonose est bien supérieur.

2.3.1.3.1. Effets des huiles essentielles sur *Histomonas meleagridis*

Sur les huit articles trouvés, cinq études se déroulent *in vitro* et trois études se déroulent *in vivo*. Toutes les études *in vivo* concernent un produit commercial à base d'HE (Protophyt).

2.3.1.3.1.1. Effet létal des huiles essentielles sur *H. meleagridis in vitro*

❖ HE pures

Trois études rapportent un effet létal des HE entières sur *H. meleagridis in vitro*. Pour son travail de thèse, Ruelle (2004) a testé neuf HE *in vitro* en recherchant leur effet létal à différentes concentrations sur des cultures de parasites. Ce travail ayant eu lieu en partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques, qui ont fourni les huiles testées, la nature des huiles n'est pas précisée. Toutes les HE avaient un effet parasiticide prometteur, à des concentrations débutant à 0,25 µL/mL pour l'huile la plus efficace et allant jusque 2 µL/mL après 24 heures d'incubation. Deux études, dont les résultats sont regroupés dans le tableau 26, ont déterminé la concentration létale minimale (CLM), concentration à partir de laquelle aucun parasite vivant n'était retrouvé dans la culture après 24h d'incubation. L'étude de Grabensteiner *et al.* (2007) utilise cinq souches d'*H. meleagridis* différentes (*Histomonas meleagridis*/Turkey/Austria/2922-C6/04 ; *Histomonas meleagridis*/Turkey/Austria/2877C3/05 ; *Histomonas meleagridis*/Turkey/Austria/ 5642-C4/05 ; *Histomonas meleagridis*/Turkey/ Germany/4114-C18/05 ; *Histomonas meleagridis*/ Chicken/Hungary/5009-C2/05) qui donnent toutes des résultats assez similaires.

Tableau 26 : Concentration minimale létale des huiles essentielles connues testées *in vitro* contre *H. meleagridis*

HE ou composant	CLM en 24h (µL/mL)	Etude
<i>Allium sativum</i>	1	Zenner <i>et al.</i> (2003)
<i>Cinnamomum aromaticum</i>	0,5	Zenner <i>et al.</i> (2003)
	0,25 à 0,40 selon la souche de parasite	Grabensteiner <i>et al.</i> , (2007)
<i>Citrus limon</i>	1	Zenner <i>et al.</i> (2003)
Mélange d'HE de thym et de romarin	0,50 à 0,55 selon la souche de parasite	Grabensteiner <i>et al.</i> , (2007)
Carvacrol	0,50 à 0,60 selon la souche de parasite	Grabensteiner <i>et al.</i> , (2007)

❖ Mélanges commerciaux d'HE

Plusieurs études portent spécifiquement sur l'évaluation de l'efficacité *in vitro* et *in vivo* de préparations commerciales à base de plantes. Sont testés :

- le Protophyt (Phytosynthèse, Riom, France), composé d'huiles essentielles (8 à 12% d'HE de cannelle, 3 à 5% d'HE d'ail, 2 à 3% d'HE de romarin et 1 à 2% d'HE de citron). Le choix de ces huiles repose sur le fait que leur efficacité a été montrée par Zenner *et al.* Ce produit

existe sous deux présentations : une présentation solide à ajouter à l'aliment (en continu avec 2kg de produit/tonne d'aliment ou en cure dans les périodes critiques à 3 kg de produit/tonne d'aliment) ou une présentation liquide à ajouter à l'eau de boisson.

- le RepaXol, mélange protégé d'HE à base d'origan, de cannelle, de thym, d'agrumes et de *Capsicum sp.* dans des proportions non précisées.
- un mélange à base d'HE protégées de cannelle, thym, agrumes et de *Capsicum sp.* dans des proportions non précisées., appelé « produit B » par Hafez et Hauck (2007).

van der Heijden et Landman (2008) ont évalué l'efficacité des deux formulations du Protophyt *in vitro*. Étonnamment, la formulation liquide était efficace à partir d'une concentration de 0,24% pour détruire *H. meleagridis* (passage sous le seuil de détection au bout de 20h de culture, contre 24h et 48h respectivement pour le dimétrizole et l'Histostat-50 à base de nitarsones, témoins positifs) alors que la formulation solide était inefficace à toutes les concentrations testées (au maximum 400 µg/mL). La formulation a pu jouer sur la diffusion du produit dans le milieu de culture et influencer ces résultats.

D'après l'étude de Hafez et Hauck (2007), la concentration létale minimale du RepaXol était de 5 µL/mL au bout de 12h d'incubation et de 1,25 µL/mL au bout de 24h. Pour le produit B, elle était de 1,25 µL/mL au bout de 48h d'incubation. Il est possible que l'ajout d'HE d'origan à la formulation du RepaXol explique la meilleure efficacité de ce produit par rapport au produit B.

❖ Un mécanisme d'inhibition par l'intermédiaire des bactéries ?

Il existe peu d'hypothèses spécifiques au mode d'action des HE sur *H. meleagridis*. Toutefois, la présence de bactéries de la flore caecale est indispensable à la survie du parasite et tant le RepaXol que le produit B inhibent le développement des bactéries dans les cultures utilisées. A 1,25 µL/mL, le RepaXol diminuait le développement des bactéries de 82%, contre 56% pour le produit B (Hauck et Hafez, 2007). Cependant, Grabensteiner *et al.* avancent que les effets qu'ils ont observés dans leur étude résultent d'effets directs des HE sur les parasites car les substances testées (HE de *C. sativum*, et mélange d'HE de romarin et de thym) ne possédaient pas d'effet sur les bactéries aux doses minimales létales pour *H. meleagridis*. De plus, *H. meleagridis* serait capable de survivre 48h sans bactérie.

2.3.1.3.1.2. Effets des huiles essentielles sur *H. meleagridis in vivo*

Trois études ont évalué l'efficacité du Protophyt *in vivo* : deux études se déroulaient en conditions contrôlées (Hafez et Hauck, 2006 ; van der van der Heijden et Landman, 2008) et une étude de thèse se déroulait sur le terrain (Chossat, 2002).

❖ Etudes contrôlées

Dans l'étude de Hafez et Hauck (2006), un groupe de 20 dindes était nourri avec 2 kg de Protophyt/tonne d'aliment et par 3 mL de Protophyt/L d'eau ajoutés à l'eau de boisson. Trois jours après la mise en place de ces compléments, le groupe de dindes étaient infectés par des trophozoïtes de *H. meleagridis* par voie cloacale. Un groupe de dindes contrôle était infecté et non traité et un autre groupe de dindes n'était ni infecté, ni traité. La complémentation par le Protophyt a permis de diminuer la mortalité dans le groupe traité (20% contre 50% dans le groupe non traité) au bout des trois semaines de suivi. Aucune dinde n'est morte dans le groupe sain. Dans tous les groupes, les oiseaux ayant survécu ne présentaient pas de lésions caecales et hépatiques, hormis deux individus du groupe traité avec de discrètes lésions hépatiques, dont la PCR *H. meleagridis* est revenue négative. Chez les individus morts, des lésions typiques d'histomonose étaient

retrouvés sur les caeca et le foie, avec des scores comparables entre les groupes traités et non traités (3/4, correspondant à des lésions modérées), et positives à la PCR contre *H. meleagridis*.

Au contraire, dans l'étude de van der Heijden et Landman (2008), les produits Protophyt n'ont pas permis d'améliorer le taux de survie des dindes. L'expérience mettait en jeu des groupes de 18 dindes (neuf femelles et neuf males) parmi lesquels :

- Trois groupes étaient infectés par respectivement 200 milles (groupe A), 3162 (groupe B) et 100 (groupe C) trophozoïtes et non traités
- Un groupe n'était ni infecté ni traité (groupe D)
- Deux groupes étaient infectés par 200 milles trophozoïtes et traités par des produits servant de contrôle positif (diméridazole (groupe E) ou Histostat-50 (groupe F))
- Trois groupes étaient infectés par respectivement 200 milles (groupe G), 3162 (groupe H) et 100 (groupe I) trophozoïtes et traités par complémentation de Protophyt dans l'aliment
- Un groupe était infecté par 200 milles trophozoïtes et traités par complémentation de Protophyt dans l'aliment et dans l'eau de boisson (groupe J).

Pour tous les groupes infectés, l'inoculation se faisait à l'âge de deux semaines par voie cloacale. Le traitement débutait une semaine avant inoculation, sauf pour le groupe complétement dans l'eau de boisson, dont le traitement débutait deux jours avant inoculation. Les groupes étaient installés dans des enclos distants de 40 cm, dans deux salles différentes. Il ressort de cette expérience que :

- Il n'y a eu aucune mortalité au bout de 30 jours dans les groupes faiblement infectés (100 trophozoïtes), peu importe la thérapie.
- Aucun des traitements par le Protophyt n'a eu d'effet sur la survie des animaux pour les autres doses infectantes. Après infection, les dindes du groupe G, survivaient en moyenne 13,3 jours, contre 14,5 jours pour le groupe J, 16,2 jours pour le groupe F et 25,7 jours pour le groupe E. La différence entre le groupe J et le groupe F n'est pas significative.
- Les dindes du groupe H ont survécu en moyenne 15,1 jours.
- Les lésions des caecae et du foie étaient, pour tous les groupes, modérées à sévères (grade 3 à 4).

Un élément d'explication de cette différence entre les deux études peut être que les dindes de l'étude de Hafez et Hauck étaient élevées en cage individuelle, ce qui diminue le phénomène de réinfection, en comparaison à un élevage sur litière en groupe comme réalisé dans la seconde étude. La virulence de la souche de parasite utilisée peut aussi être un facteur important, sur lequel nous ne disposons pas d'information.

❖ Etude de terrain

L'étude de terrain réalisée par Chossat (2002) montre une efficacité peu satisfaisante du Protophyt dans des élevages de dindes de Bresse. Elle portait sur six élevages :

- deux élevages complétaient en continu leurs dindes avec le produit solide.
- deux élevages réalisaient deux cures de trois semaines avec le produit solide.
- un élevage utilisait du diméridazole en tant qu'additif à 200 ppm dans l'aliment.
- un élevage n'utilisait pas d'additif particulier.

Les élevages étaient suivis entre la 10^{ème} et la 22^{ème} semaine d'élevage, avec des relevés de mortalité, de masse des volailles et des coproscopies. Des autopsies ont été réalisées lors de la

20^{ème} semaine d'élevage, ainsi que lors d'épisodes cliniques suspects d'histomonose. Les élevages utilisant le Protophyt étaient autorisés à traiter autrement leurs volailles en cas d'épisode clinique d'histomonose, en prévenant l'équipe de l'étude. Il en ressort que :

- Le produit a été bien toléré par les volailles dont la consommation d'aliment n'a pas été altérée
- Trois élevages sur les quatre ayant utilisé le Protophyt ont subi un épisode d'histomonose, ce qui n'était le cas d'aucun des élevages n'utilisant pas le produit.
- Les élevages utilisant le Protophyt ont eu des résultats zootechniques (analyse du gain moyen quotidien) moins bons (de 17,59 à 20,48 contre 21,83 et 22,83 g/j pour les élevages n'utilisant pas le Protophyt), bien que ce ne soit pas uniquement imputable à l'histomonose.

Le Protophyt n'a donc pas suffi à prévenir l'apparition de l'histomonose et n'a pas amélioré les performances zootechniques des dindes dans les élevages de dindes de Bresse, où le parasite a par ailleurs une forte prévalence.

2.3.1.3.1.3. Bilan

Les HE sont prometteuses pour prévenir l'apparition d'épisodes d'histomonose en élevage de volailles. Nous avons vu qu'elles pouvaient tuer les parasites *in vitro*, bien que les mécanismes impliqués ne soient pas déterminés. Les études disponibles *in vivo* sont partagées mais il est nécessaire de les multiplier afin de pouvoir objectiver quelles sont les huiles les plus efficaces. Il est très intéressant d'avoir déjà des produits commerciaux à bases d'HE disponibles et il est important de continuer d'investiguer leur potentiel et adapter les formulations des produits aromathérapeutiques (composition et présentation du produit).

2.3.1.3.2. Effets des huiles essentielles sur *Trichomonas gallinae*

Les trois études qui traitent de l'utilisation des HE contre *T. gallinae* associent une phase expérimentale *in vitro* à une phase expérimentale *in vivo*.

2.3.1.3.2.1. In vitro

L'efficacité des huiles testées *in vitro* est rapportée dans le tableau 27. Les HE d'*A. sieberi* et de *P. roseum* ont des concentrations minimales létales très faibles en comparaison avec l'HE de *C. flexuosus*. Il est possible d'estimer la CI₅₀ de *C. flexuosus* à 220 µg/mL. (Baccega *et al.* (2020)).

Tableau 27 : Effet léthal des huiles essentielles contre *Trichomonas gallinae in vitro*.

Huile testée et composants majoritaires	Concentration minimale létale pour 100% des parasites en 24h	Etude
<i>Artemisia sieberi</i> α-thujone (31.5%), β-thujone (11.92%), camphre (12.3%) et 1,8-cinéol (10.09%)	10 µg/mL (pas de précision de l'IC)	(Youssefi <i>et al.</i> , 2017)
<i>Cymbopogon flexuosus</i> β-géranial (45.74%), Z-citral (34.42%) et géranol (6.01%)	*550 µg/mL pour l'HE libre *440 µg/mL pour l'HE en nanoémulsion (pas de précision de l'IC)	(Baccega <i>et al.</i> , 2020)
<i>Pelargonium roseum</i> Willd. β- citronellol (29%), géranol (18.5%) et linalool (5.72%)	20 µg/mL (pas de précision de l'IC)	(Abouhosseini Tabari et Youssefi, 2018)

2.3.1.3.2.2. In vivo

Deux études utilisent des cinq groupes de pigeons sains (n = 8), inoculés par 40 milles trophozoïtes, pour évaluer l'effet *in vivo* des HE d'*A. sieberi* et de *P. roseum*. (Abouhosseini Tabari et Youssefi, 2018; Youssefi *et al.*, 2017) Une semaine après inoculation, chaque recevait soit aucun traitement, 25 mg/kg d'HE, 50 mg/kg d'HE, 25 mg/kg de métronidazole ou 50 mg/kg de métronidazole. Le traitement était effectué une fois par jour par voie orale pendant une semaine. Le nombre de trophozoïtes était compté tous les jours dans les selles. Les pigeons étaient considérés comme rétablis lorsqu'aucun trophozoïte n'était détecté. Pour atteindre le rétablissement des pigeons, il a fallu :

- Six jours de traitement à la posologie de 50 mg/kg d'HE de *P. roseum*. Le rétablissement n'était pas atteint pour la dose de 25 mg/kg au bout d'une semaine.
- Cinq jours de traitement à la posologie de 25 mg/kg d'HE ou quatre jours à la dose de 50 mg/kg d'HE pour *A. sieberi*.
- Cinq jours au métronidazole à la dose de 50 mg/kg. La dose de 25 mg/kg n'a pas permis le rétablissement des pigeons au bout d'une semaine.

L'HE d'*A. sieberi* a été le traitement le plus efficace pour arrêter l'excrétion de *T. gallinae* par les pigeons, même en comparaison avec le métronidazole. Toutefois, les doses choisies ici pour être comparables à celles utilisées pour le métronidazole sont très élevées pour des HE et il faudrait des études de toxicité afin de vérifier leur innocuité.

Dans l'étude de Baccega *et al.* (2020), sept groupes de cailles (n = 5) étaient utilisés pour évaluer l'efficacité *in vivo* de l'HE de *C. flexuosus* :

- Cinq groupes contrôles : non infecté non traité, infecté et traité par : rien, du diluant (Tween), des nanoémulsions sans principe actif ou du métronidazole à la dose de 25 mg/kg.
- Un groupe infecté recevant 0,55 mg/kg d'HE libre.
- Un groupe infecté recevant 0,44 mg/kg d'HE sous forme de nanoémulsion.

Les cailles étaient infectées par 40 milles trophozoïtes par voie orale. Les traitements étaient réalisés une fois par jour pendant sept jours, une semaine après inoculation. Le nombre de trophozoïtes était compté tous les jours dans les selles. Pour atteindre le rétablissement des cailles, il a fallu :

- Quatre jours pour l'HE libre.
- Trois jours pour l'HE sous forme de nanoémulsion.
- Sept jours avec le métronidazole.

Les trophozoïtes étaient toujours vivants au bout de sept jours dans les selles des cailles contrôles négatifs.

2.3.1.3.2.3. Bilan

Les huiles testées contre *T. gallinae* étaient efficaces pour tuer le parasite, tant *in vitro* que *in vivo*. Toutefois, les résultats sont surprenants puisque, suite aux essais *in vitro*, il semble que *A. sieberi* et *P. roseum* soient efficaces à des concentrations plus de dix fois plus faibles que *C. flexuosus*. Dans les essais *in vivo*, les posologies utilisées sont bien plus faibles pour *C. flexuosus*. Les protocoles utilisés sont semblables mais il est possible que la souche de parasite utilisée (non

précisée dans les études de Youssefi *et al.* (2017) et Abouhosseini Tabari et Youssefi (2018)) soit à l'origine de cette différence. On remarque aussi que la présentation de l'HE est importante, puisque la nanoémulsion de *C. flexuosus* est plus efficace que l'HE libre. Il est donc important de travailler également sur la galénique des huiles essentielles.

2.3.1.3.3. Effets des huiles essentielles sur *Tetratrichomonas gallinarum*

Seules deux études *in vitro* portent sur *T. gallinarum*, dont les résultats sont présentés dans le tableau 28. L'étude de Grabensteiner *et al.* (2007) met en jeu deux souches différentes de *T. gallinarum*. Nous pouvons voir que toutes les HE testées sont efficaces pour tuer le parasite aux concentrations testées.

Tableau 28 : Concentration minimale létale des huiles essentielles testées *in vitro* contre *T. gallinarum*

HE ou composant	CLM en 24h (µL/mL)	Etude
<i>Allium sativum</i>	0,125	Zenner <i>et al.</i> (2003)
<i>Cinnamomum aromaticum</i>	0,25	Zenner <i>et al.</i> (2003)
	0,25 pour les deux souches de parasite	Grabensteiner <i>et al.</i> , (2007)
<i>Citrus limon</i>	0,125	Zenner <i>et al.</i> (2003)
Mélange d'HE de thym et de romarin	0,55 à 0,60 selon la souche de parasite	Grabensteiner <i>et al.</i> , (2007)
Carvacrol	0,60 à 0,75 selon la souche de parasite	Grabensteiner <i>et al.</i> , (2007)

2.3.2. Utilisation des huiles essentielles contre les Coccidies

Seront présentés : les coccidies au sens strict (*Eimeria* et *Isospora*), *Toxoplasma gondii* et *Cryptosporidium* sp. Aucune étude n'a porté sur les parasites *Neospora caninum* et *Besnoitia* sp. La recherche a été effectuée sur le moteur de recherche PubMed avec les mots-clefs « neospora essential oil », « neospora plant extract », « besnoitia essential oil » et « besnoitia plant extract ».

2.3.2.1. Eimeria et Isospora

L'utilisation des huiles essentielles contre les coccidies a été largement étudiée depuis le début des années 2000 (28 études, dont 21 comportant une partie *in vivo*). Ces études portent presque exclusivement sur la coccidiose des poulets, même si trois articles traitent de la coccidiose des lapins et un autre de la coccidiose des veaux. Ces études ont pour beaucoup été motivées par la nécessité de trouver une alternative aux traitements longtemps pratiqués en prévention de la coccidiose, désormais interdits pour ceux utilisant des antibiotiques, ou présentant de nombreuses résistances chez les parasites. Aucune étude ne porte sur l'utilisation des huiles essentielles contre les parasites du genre *Isospora*.

2.3.2.1.1. Effets des huiles essentielles sur *Eimeria* sp *in vitro*

Sept études portent sur les effets des huiles essentielles *in vitro* : deux articles étudient leur effet sur la capacité d'invasion des sporozoïtes et six travaillent sur leurs effets sur les oocystes (dénaturation, blocage de la sporulation).

2.3.2.1.1.1. Effet sur la sporulation et la destruction des oocystes

❖ HE entières

De nombreuses HE ont été testées *in vitro* sur des oocystes d'*Eimeria* sp, afin de déterminer leurs propriétés à l'encontre de la sporulation et de la survie des oocystes. Les protocoles sont très variables d'une étude à l'autre (couche pure d'*Eimeria* ou non, temps d'incubation). Ils sont donc récapitulés avec les résultats des études dans le tableau 29.

Les traitements conventionnels utilisés en tant que témoin positif étaient : la salinomycine et la robénidine (maximum 39% de destruction des oocystes en 24h, à 100 mg/mL)(Remmal *et al.*, (2011, 2013), l'hydroxyde d'ammonium (65,88% d'oocystes sporulés au bout de trois jours, à 125 µg/mL) (Jitviriyanon *et al.*, 2016), le diclazuril et l'ammoniaque (respectivement 19,5% et 97,5% d'inhibition de la sporulation, à des concentrations respectives de 2% et 1 ppm) (Isakakroudi *et al.*, 2018) et l'amprolium (52.33 ± 1.45% d'oocystes sporulés en 72h, à une concentration de 10%)(Arafa *et al.*, 2020). Il n'y avait pas de témoin positif dans l'étude de Boyko *et al.* (2021). Ces résultats sont intégrés au tableau 29 sous forme d'un code couleur.

Il ressort de ces études que :

- De nombreuses HE sont capables d'inhiber la sporulation ou de détruire les oocystes d'*Eimeria* sp. Pour celles dont la donnée est disponible, on remarque que les CI_{50} sont très variables : de 0,101 mg/mL pour l'HE d'*O. basilicum* en 24h (Jitviriyanon *et al.*, 2016) à 53,42 mg/mL pour l'HE de *T. vulgaris* en 72h (Isakakroudi *et al.*, 2018). D'ailleurs, les résultats concernant l'HE de *T. vulgaris* divergent entre les études puisque de Remmal *et al.* (2011) trouvent une CL_{50} de 0,315 mg/mL en 24h. Les compositions des HE sont présentes pour les deux études et la différence majeure est la présence de 24,4% de carvacrol dans l'HE utilisée par Isakakroudi *et al.*
- Les HE ayant un effet inhibiteur sur la sporulation sont capables ou bien de la bloquer complètement, ou bien de la ralentir (sporulation retardée).
- Les HE de *C. odorata* et *P. cubeba* n'avaient pas d'effet sur la sporulation des oocystes à 0,5% de concentration en trois jours (Boyko *et al.*, 2021).

Remmal *et al.* (2011) ont mis en évidence l'aptitude des HE de *A. absinthium*, *M. alternifolia*, *T. vulgaris* et *S. aromaticum* à lyser les oocystes. Pour cela, ils ont mesuré la libération de matériel cytoplasmique dans les cultures d'oocystes par absorbance, en parallèle de la numération des oocystes. Ils ont trouvé un parallélisme entre les deux phénomènes, montrant que moins il y avait d'oocystes, plus du matériel cytoplasmique était libéré. Cela vient confirmer les observations microscopiques qu'ils avaient fait au préalable, montrant des oocystes fracturés suite à l'incubation avec les HE.

Tableau 29 : Effet inhibiteur des huiles essentielles sur les oocystes d'*Eimeria* sp

Ici, la CL₅₀ concentration létale pour 50% des oocystes, alors que la CI₅₀ correspond à la concentration d'inhibition de la sporulation de 50% des oocystes.

Case verte : résultat meilleur que le contrôle positif ; case orange : résultat moins bon que le contrôle positif. Pour l'étude d'Isakakroudi et al., (2018), le résultat n'est pas présenté car on ne dispose pas de données comparables. Cas blanche : pas de contrôle positif

HE et composition si précisée	Effet observé	Protocole et étude
<i>Abies sibirica</i>	Oocystes sporulés environ 20% ; oocystes non sporulés environ 10% ; oocystes à sporulation retardée environ 70% (valeurs chiffrées précises non données)	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Artemisia absinthium</i> β-thujone (64%), 1-8 cinéol (18%), p- cymène (9.6%), sabinène (7.8%)	CL ₅₀ = 0.277±0.018 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)
<i>Artemisia sieberi</i> α-thujone (32.8%), β-thujone (11.3%), camphre (20.3%)	CI ₅₀ = 40,50 (33.24 - 49.34) mg/mL	Incubation de l'HE pendant 72h à des concentrations variables avec des oocystes isolés de fèces de dinde. Numération des non sporulés et détermination de la CI ₅₀ . (Isakakroudi <i>et al.</i> , 2018)
<i>Boesenbergia pandurata</i> (Roxb.) Schltr trans-b-ocimène (26.81%), camphre (23.71%), 1,8-cinéol (16.92%), géraniol (10.91%), camphène (8.1%), méthyl cinnamate (3.11%), l-limonène(2.23%), linalol (1,77%)	Oocystes sporulés 54,55% ; oocystes non sporulés 0% ; oocystes dégénérés 45,45% CI ₅₀ = 0.134 mg/ml sans IC	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Cananga odorata</i>	94 ± 2% d'oocystes sporulés	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Cinnamomum verum</i>	100% d'inhibition de la sporulation	
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Cinnamaldéhyde (48%), cinnamyl acétate (13%)	CL ₅₀ = 3.917 ± 1.611 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)
<i>Citrus hystrix</i> DC.	Oocystes sporulés 82,14% ; oocystes non sporulés 1,79% ; oocystes dégénérés 16,07%	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Citrus paradisi</i>	Oocystes sporulés environ 20% ; oocystes non sporulés environ 28% ; oocystes à sporulation retardée environ 52% (valeurs chiffrées précises non données)	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Citrus sinensis</i> Citral (70%) pour l'étude de Remmal <i>et al.</i> (2011)	CI ₅₀ = 3.100 ± 0.967 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)
	63 ± 7% d'oocystes sporulés 22 ± 7% d'oocystes non sporulés	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Curcuma longa</i> L.	Oocystes sporulés 78,28% ; oocystes non sporulés 1,81% ; oocystes dégénérés 19,91%	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer

		le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Cymbopogon citratus</i> DC.	Oocystes sporulés 70,44% ; oocystes non sporulés 0,50% ; oocystes dégénérés 29,06%	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Eucalyptus globulus</i>	64 ± 7% d'oocystes sporulés 12 ± 3% d'oocystes non sporulés	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
Eucalyptus, sans précision de l'espèce et du nom latin	Oocystes sporulés 43.00 ± 1.52% ; oocystes non sporulés 17.67 ± 1.45% ; oocystes dégénérés 39.33 ± 2.84% à concentration de 10%. Oocystes sporulés 62.67 ± 1.45% ; oocystes non sporulés 16.33 ± 0.88% ; oocystes 21.00 ± 0.58% à concentration de 5%. Pas d'effet significatif aux concentrations plus faibles.	Incubation avec l'HE à concentrations variables pendant 72h avec des oocystes isolés de fèces de pigeons infectés naturellement. Dénombrement des oocystes sporulés. (Arafa <i>et al.</i> , 2020)
<i>Juniperus communis</i>	Oocystes sporulés environ 18% ; oocystes non sporulés environ 12% ; oocystes à sporulation retardée environ 70% (valeurs chiffrées précises non données)	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Lavandula angustifolia</i>	Oocystes sporulés environ 60% ; oocystes non sporulés environ 5% ; oocystes à sporulation retardée environ 35% (valeurs chiffrées précises non données)	
<i>Listea cubeba</i>	CL ₅₀ = 2.677 ± 0.264 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)
<i>Melaleuca alternifolia</i> terpinèn-4-ol (40%), γ-terpinène (21.4%)	CL ₅₀ = 0.297 ± 0.069 mg/mL	
		Oocystes sporulés environ 12% ; oocystes non sporulés environ 25% ; oocystes à sporulation retardée environ 60% (valeurs chiffrées précises non données)
<i>Mentha x piperita</i>	CL ₅₀ = 2.500 ± 0.500 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)
<i>Mentha pulegium</i> pulegone (54.6%), 1, 8-cinéol (10.7%), cis-isopulégone (8.2%)	Cl ₅₀ = 22,92 (20.22 - 25.97) mg/mL	Incubation de l'HE pendant 72h à des concentrations variables avec des oocystes isolés de fèces de dinde. Numération des non sporulés et détermination de la Cl ₅₀ . (Isakakroudi <i>et al.</i> , 2018)
<i>Ocimum basilicum</i> L. méthyl chavicol (90.12%), α-bergamotène (2.92%), trans-β-ocimène (1.81%), 1,8-cinéol (1.06%)	Oocystes sporulés 46,87% ; oocystes non sporulés 0% ; oocystes dégénérés 53,13% Cl ₅₀ = 0.101 mg/mL (pas de précision de l'IC)	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Ocimum sanctum</i> L	Oocystes sporulés 77,10% ; oocystes non sporulés 2,64% ; oocystes dégénérés 20,26%	
<i>Origanum compactum</i> carvacrol (30.5%), thymol (27.5%), gamma-terpinène (18.2%)	CL ₅₀ = 3.733 ± 1.289 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)

<i>Pelargonium graveolens</i>	73 ± 8% d'oocystes sporulés 9 ± 6% d'oocystes non sporulés	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Picea abies</i>	Retard de sporulation pour plus de 50 à 60% des oocystes. Moins de 20 à 40% d'oocystes sporulés au bout de trois jours. (valeurs chiffrées précises non données)	
<i>Piper betie L.</i>	Oocystes sporulés 75,81% ; oocystes non sporulés 1,81% ; oocystes dégénérés 22,38%	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Piper cubeba</i>	100 ± 1% d'oocystes sporulés	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Piper nigrum L.</i>	Oocystes sporulés 75,25% ; oocystes non sporulés 1,48% ; oocystes dégénérés 23,27%	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Psidium guajava L.</i>	Oocystes sporulés 80,99% ; oocystes non sporulés 0% ; oocystes dégénérés 19,01%	
<i>Pterocarpus santalinus</i>	Oocystes sporulés environ 20% ; oocystes non sporulés environ 12% ; oocystes à sporulation retardée environ 65% (valeurs chiffrées précises non données)	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Rosmarinus officinalis</i> 1-8 cinéol (51.3%), alpha-pinène (10%), camphre (10.6%), bornyl acétate (1.5%)	CL ₅₀ = 1.000 ± 0.567 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)
<i>Syzygium aromaticum</i> eugénol (72.9%), eugényl acétate (5.8%) pour l'étude de Remmal <i>et al.</i> (2011)	CL ₅₀ = 0.543±0.304 mg/mL	
	97 ± 3% d'inhibition de la sporulation dont 51 ± 5% d'oocystes à sporulation retardée	Incubation de l'HE (émulsion à 0,5%) pendant trois jours avec les oocystes d' <i>E. magna</i> avant évaluation de la sporulation. (Boyko <i>et al.</i> , 2021)
<i>Thymus vulgaris</i> thymol (36.6%), p-cimène (16.5%) pour l'étude de Remmal <i>et al.</i> (2011)	CL ₅₀ = 0.315 ± 0.023 mg/mL	Incubation pendant 24 heures des oocystes isolés de fèces de poulets avec l'HE testée avant numération des oocystes détruits. (Remmal <i>et al.</i> , 2011)
thymol (27.9%), carvacrol (24.4%), p-cymène (8.41%) pour Isakakroudi <i>et al.</i> , (2018)	CI ₅₀ = 53,42 (45.24 - 63.09) mg/mL	Incubation de l'HE pendant 72h à des concentrations variables avec des oocystes isolés de fèces de dinde. Numération des non sporulés et détermination de la CI ₅₀ . (Isakakroudi <i>et al.</i> , 2018)
<i>Zinziber cassumunar Roxb</i>	Oocystes sporulés 75,91% ; oocystes non sporulés 0,73% ; oocystes dégénérés 23,36%	Incubation de l'HE pendant 24 heures avec les oocystes d' <i>E. tenella</i> , qui sont ensuite lavés et incubés 48 heures avant d'évaluer le nombre d'oocystes non sporulés ou dégénérés. (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)

Par ailleurs, Isakakroudi *et al.* (2018) ont étudié l'efficacité d'association d'HE sur la sporulation d'oocystes d'*Eimeria*. Pour chaque association ont été testés trois assemblages : 25/75, 50/50 et 75 /25 de chaque HE, par rapport à sa Cl_{50} . L'effet est synergique si le résultat est de plus de 50%, antagoniste s'il y est inférieur. Ils ont montré un effet synergique entre les HE d'armoise et de thym (inhibition de 65.3%, 67.2%, et 70.6% pour chaque assemblage). Pour les HE de menthe et thym, le résultat était de 37.3%, 50.9%, and 51.6% d'inhibition, ce qui suggère un effet antagoniste à basse concentration de menthe et haute concentration de thym. Pour les HE de menthe de d'armoise, l'inhibition était de 50.6%, 49.7%, et 49.9%, ce qui montre des effets additifs des deux HE.

❖ Composant isolé d'HE

Plusieurs études ont également investigué l'efficacité de composants isolés à l'encontre des oocystes. Les résultats sont regroupés dans le tableau 30.

Tableau 30 : Effet inhibiteur des composants isolés d'HE sur les oocystes d'*Eimeria* sp

Ici, la CL_{50} concentration létale pour 50% des oocystes, alors que la Cl_{50} correspond à la concentration d'inhibition de la sporulation de 50% des oocystes

Case verte : résultat meilleur que celui du contrôle positif

Composant	Effet observé	Etude
Camphre	$Cl_{50} = 0,023$ mg/ml	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
Carvacrol	$CL_{50} = 1.50 \pm 0.33$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Carvéol	$CL_{50} = 3.33 \pm 0.44$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Carvone	$CL_{50} = 1.54 \pm 0.33$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
1,8-cinéol	$CL_{50} = 2.33 \pm 0.44$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Cinnamaldéhyde	$CL_{50} = 3.66 \pm 0.44$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Eugéol	$Cl_{50} = 1.83 \pm 0.22$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Isopulégol	$Cl_{50} = 1.66 \pm 0.22$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Méthyl chavicol	$Cl_{50} = 0.054$ mg/ml	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
Méthyl cinnamate	$Cl_{50} = 0,008$ mg/ml	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
	$CL_{50} = 1.66 \pm 0.44$	(Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Thymol	Oocystes sporulés $4.00 \pm 1.53\%$; oocystes non sporulés 0% ; oocystes dégénérés $96.00 \pm 1.52\%$ à concentration de 10%. Oocystes sporulés $68.00 \pm 1.15\%$; oocystes non sporulés $15.33 \pm$ 0.8% ; oocystes dégénérés $16.67 \pm$ 0.88% à concentration de 1,25%. La diminution du nombre d'oocystes sporulés n'est pas significative à 0,625%.	(Arafa <i>et al.</i> , 2020)

Jitviriyanon *et al.* (2016) ont testé l'ensemble des composants majoritaires des HE d'*O. basilicum* et *B. pandurata* pour déterminer lesquels étaient à l'origine de leurs propriétés à l'encontre des oocystes. Ils en concluent que ces effets incombent respectivement le méthyl chavicol pour *O. basilicum* et le camphre et le méthyl cinnamate pour *B. pandurata*, dont les CI_{50} sont dans le tableau 30. Ces composants isolés sont plus efficaces que les HE dont ils sont issus. Les résultats des autres composants testés ne sont pas présentés. Il en va de même pour le thymol et l'HE d'eucalyptus testée par Arafa *et al.* (2020), qui était plus efficace que l'HE et plus efficace que le témoin positif (l'amprolium). Les autres composants, testés par Remmal *et al.*, n'ont pas été comparés à une HE particulière. Toutefois, si l'on compare les résultats avec les HE qui se sont révélées les plus efficaces dans l'étude de 2011, il en ressort une incohérence. Par exemple, l'huile d'*Origanum compactum* comporte 30,5% de carvacrol et 27,5% de thymol et est dix fois moins efficace que celle de *Thymus vulgaris*, qui ne contient que 36,6% de thymol. Cela appuie encore l'existence d'effets synergiques et antagonistes entre les composants d'une même HE.

2.3.2.1.1.2. Effet sur la capacité d'invasion les sporozoïtes

Les études de Jitviriyanon *et al.* (2016) et de Sidiropoulou *et al.* (2020) ont testé l'effet des huiles essentielles sur la capacité d'invasion des cellules par des sporozoïtes de coccidies. Les sporozoïtes sont incubés une heure avec les huiles essentielles avant mise en contact avec la culture cellulaire. Les résultats sont regroupés dans le tableau 31. Dans les deux études, la non-toxicité des doses testées a été vérifiée. Jitviriyanon *et al.* utilisent pour cela la dose maximale pour laquelle aucune toxicité n'a été trouvée en culture cellulaire.

Les HE les plus efficaces sont encore une fois celles de *B. pandurata* et *O. basilicum* (respectivement 10,84% et 29,70% de cellules envahies, contre 65,67% pour le groupe contrôle). Cet effet est moins important que celui de la salinomycine, utilisée en contrôle positif à 60 µg/mL (0,62% de cellules envahies). Les mêmes composants que ceux impliqués dans l'inhibition de la sporulation des oocystes semblent responsables de cette effet anti-invasion : méthyl cinnamate (CI_{50} = 0,029 mg/ml) et camphre (CI_{50} = 0,023 mg/ml) pour *B. pandurata* (CI_{50} = 0,004 mg/ml) et méthyl chavicol (CI_{50} = 0,022 mg/ml) pour *O. basilicum* (CI_{50} = 0,004 mg/mL), en 24h.

Sidiropoulou *et al.* (2020) ont testé des doses de 5 à 100 µg/mL d'HE d'*O. vulgare* subsp *hirtum* ou d'HE d'*A. sativum*. Leur effet inhibiteur était significatif par rapport au groupe non traité dès 2h d'incubation respectivement aux concentrations de plus de 5 µg/mL et 20 µg/mL. Au bout de 24h, il était significatif pour toutes les concentrations. L'effet de l'HE d'*O. vulgare* à 100 µg/mL était comparable à celui de la robénidine (témoin positif) deux heures et vingt-quatre heures après infection. Ce n'était le cas qu'au bout de 24h à 50 µg/mL pour l'HE d'*A. sativum*.

Tableau 31 : Inhibition de la capacité d'invasion des sporozoïtes d'*Eimeria* sp *in vitro*

HE	Effet observé	Etude
<i>Allium sativum</i> diallyl trisulfide (58,46%), diallyl disulfide (24,54%)	70.37 ± 41.34% d'inhibition à 50 µg/mL en 24h	Sidiropoulou <i>et al.</i> (2020)
<i>Boesenbergia pandurata</i> (Roxb.) Schltr trans-b-ocimène (26.81%), camphre (23.71%), 1,8-cinéol (16.92%), géraniol (10.91%), camphène (8.1%), méthyl cinnamate (3.11%), l-limonène (2.23%), linalol (1,77%)	10,84% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Citrus hystrix</i> DC.	41,71% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Curcuma longa</i> L.	38,13 % de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Cymbopogon citratus</i> DC.	44,21% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Ocimum basilicum</i> L. méthyl chavicol (90.12%), α-bergamotène (2.92%), trans-β-ocimène (1.81%), 1,8-cinéol (1.06%)	29,70% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Ocimum sanctum</i> L.	43,47% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>hirtum</i> Carvacrol (67,95%), thymol (3,69%)	92.99 ± 6.90% d'inhibition à 100 µg/mL en 24h	Sidiropoulou <i>et al.</i> (2020)
<i>Piper betie</i> L.	41,20% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Piper nigrum</i> L.	45,31% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Psidium guajava</i> L.	44,00% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
<i>Zinziber cassumunar</i> Roxb	37,26% de cellules envahies	(Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)

2.3.2.1.2. Effets des huiles essentielles sur *Eimeria* sp *in vivo*

2.3.2.1.2.1. Chez les volailles

De nombreuses études se sont attachées à étudier les effets des huiles essentielles sur la coccidiose des volailles (poulets en majorité, dindes et pigeons). En général, les HE ont permis de diminuer les signes cliniques des groupes traités, de diminuer l'excrétion d'oocystes, de diminuer les lésions liées à la coccidiose et d'améliorer les performances zootechniques des volailles (gain moyen quotidien, indice de conversion alimentaire par exemple). Toutes les études n'ayant pas utilisé un même protocole (traitement commencé avant ou en même temps que le challenge parasitaire, étude de paramètres différents, utilisation de souches vaccinales atténuées d'*Eimeria*), il est difficile de comparer les efficacités réelles d'une HE à une autre. De même, la variété exacte de la plante dont est issue l'HE ainsi que sa composition précise n'apparaissent pas toujours dans les études. Le tableau 32 récapitule les effets des HE pures testés dans les études.

Tableau 32 : Les effets démontrés des HE entières lors de coccidiose aviaire, hors produits commerciaux

Huile testée et composition	Amélioration des signes cliniques	Baisse de l'excrétion des oocystes	Amélioration des lésions	Amélioration des paramètres zootechniques	Etude et protocole
Allium sp 7% allicine	Oui	Oui	Oui	Oui	(Chang <i>et al.</i> , 2021) 6 groupes (n = 80) de poussins de 1 jour : contrôle sain, contrôle infecté, traité au diclazuril (0.15 mL/L d'eau pendant 3j après infection), traité de J1 à J22 avec de l'HE (0,04, 0,06 ou 0,08 mL/L d'eau de boisson). Infection par voie orale avec 50 mille oocystes d' <i>E. tenella</i> .
Cocos nucifera acide laurique (48,5%), acide myristique (18,09%)	/	/	/	Oui	(Hafeez <i>et al.</i> , 2020) 4 groupes (n = 140) poulets : contrôle sain, contrôle infecté, contrôle recevant l'HE non infecté, infecté et recevant l'HE (à 2% dans l'aliment). Traitement et infection à J0 avec 30 mille oocystes (sans précision).
Lippia organoides Kunth thymol 78,7% p-cymène 6,6% γ-terpinène 2,7% Trans-β-caryophyllène 2,1% α-Humulène 1,2% Carvacrol 0,9%	/	/	/	Oui	(Betancourt <i>et al.</i> , 2019) 4 groupes (n = 180) de poulets de 1 jour : contrôle sain, contrôle infecté, contrôle traité par l'HE non infecté, traité par l'HE et infecté. Traitement commencé à J0 (100 ppm dans l'aliment). Infection à J16 avec double-dose de vaccin commercial contre la coccidiose (<i>E. tenelle</i> , <i>E. maxima</i> , <i>E. acervulina</i> , <i>E. necatrix</i> atténuées). Suivi une semaine post-infection.
Origanum minutiflorum carvacrol (81,69%), δ-3-carene (4,15%), thymol (2,06%), p-cymène (2,02%)	/	Faible	Oui	Oui	(Bozkurt <i>et al.</i> , 2016) 6 groupes (n = 216) de poussins 1j : contrôle no traité, traité avec du monensin (50 ou 100 mg/kg d'aliment), traité avec l'HE (12 et 24 mg/kg d'aliment), traité avec monensin 50 mg/kg et HE 12 mg/kg. Infection à J12 par 50 mille oocystes oocystes d'un isolement de <i>E. acervulina</i> , <i>maxima</i> , <i>tenella</i> , <i>mitis</i> , <i>brunetti</i> et <i>praecox</i> .
Origanum vulgare p-cymène (20,38%), 4-	/	Oui	/	/	(da Silva <i>et al.</i> , 2009) 4 groupes (n = 72) poussins de 1j : contrôle non traité, traité par un agent anticoccidien

terpinéol (11,92%), γ -terpinène (8,31%), thymol (7,88%), α -terpinène (7,0%)					(nicarbazin puis salinomycine), traité par HE à 0,5 ou 1 g/kg d'aliment). Infection à J20 par 50 mille oocystes d' <i>E. tenella</i> .
Salvia libanotica eucalyptol, camphre, β -pinène, terpineol, β -myrcène, camphène	Oui	/	/	Oui	(Saadé Abou-Jaoudé, 2005) 8 groupes (n = 10) de poussins de 1j : 4 groupes infectés (non traité, traité avec l'HE à 1 ou 2 μ L/j de J6 à J46, nourri avec des additifs anticoccidiens dans l'aliment) et 4 groupes correspondants non infectés. Infection à J23 avec 150 mille <i>E. tenella</i> .
Mélange d'HE d'Origanum vulgare subsp. hirtum et d'HE d'Allium sativum HE origan : carvacrol (65,95%), γ -terpinène (10,59%), p-cymène (8,90%), thymol (3,69%) HE d'ail : diallyl trisulfide (58,46%), diallyl disulfide (24,46%), diallyl tetrasulfide (4,73%), allyl methyl trisulfide (4,42%)	/	Oui	/	Oui	(Sidiropoulou <i>et al.</i> , 2020) 2 groupes (n = 90) de poussins 1j recevant ou non une complémentation à 1 g/kg d'aliment d'un mélange contenant 50 g d'HE d'origan pour 5g d'HE d'ail. Pas d'infection artificielle par des coccidies.
Mélange d'HE d'eucalyptus et d'HE de menthe poivrée cineol (42,2%), limonène (3,5%), L-menthol (48,7%), phellandrène (0,5%), a-pinène (1,0%), b-pinène (0,3%) and terpineol (0,3%)	Oui	Oui	Oui	Oui	(Barbour <i>et al.</i> , 2015) 4 groupes (n = 40) de poussins 1j : contrôle sain, contrôle infecté, contrôle sain traité par l'HE, infecté et traité par l'HE (0,02% dans l'eau de boisson). Dans les groupes infectés, 1/4 des poussins est infecté à J14, J21, J28 ou J35 (inoculat de 176 mille oocystes de <i>E. acervulina</i> , <i>E. brunetti</i> , <i>E. hagani</i> , <i>E. maxima</i> , <i>E. mivati</i> , <i>E. necatrix</i> , <i>E. praecox</i> et <i>E. tenella</i>), et sacrifiés après une semaine. Traitement 3j par semaine de vie.
Mélange d'HE d'Origanum sp, d'HE de Laurus nobilis et d'HE de Lavandula stoechas	/	Oui	Oui	Oui	(Bozkurt <i>et al.</i> , 2012) 6 groupes (n=208) poussins 1j : 3 groupes infectés (contrôle non traité, traité avec l'HE à 50 mg/kg d'aliment, traité par le monensin à 100 mg/kg d'aliment), et 3 groupes sains

carvacrol (24,5%), 1,8-cineole (20,1%), camphor (12,1%) and thymol (6,0%)					correspondants. Infection à J14 avec 35 mille oocystes d'un isolement de <i>E. acervulina</i> , <i>maxima</i> , <i>tenella</i> , <i>mitis</i> , <i>brunetti</i> et <i>praecox</i> . (Bozkurt <i>et al.</i> , 2014) Pareil, mais contrôle positif avec la salinomycine (60 mg/kg d'aliment et dosage de 24 mg/kg d'aliment pour l'HE. Infection avec 50 mille oocystes du même isolement.
Mélange d'HE d'<i>Artemisia annua</i> et d'HE de <i>Foeniculum vulgare</i> ¼ HE d'armoise, ¼ HE de fenouil et ½ de Tween 20	Oui	Oui	Non	Non	(Drăgan <i>et al.</i> , 2014) 5 groupes (n = 20) : contrôle sain, contrôle non traité, traité par lasalocid (125 mg/kg aliment), traité par un extrait d'armoise, traité par le mélange d'HE (7,5% dans l'eau de boisson). Infection par 10 mille oocystes d' <i>E. tenella</i> à J10 et début des traitements ce jour-là, sauf lasalocid commencé à J8, jusqu'à J35.

Certaines études ont montré d'autres effets des HE sur les groupes de volailles :

- Effet antioxydant. Bozkurt *et al.* (2016) ont mesuré l'activité du malondialdéhyde (MDA), de la superoxyde dismutase (SOD), et du monoxyde d'azote dans le sérum de poulets six jours après infection par les coccidies et donc à 18 jours de complémentation en HE d'*O. minutiflorum* à 12 ou 24 mg/kg d'aliment. Ils ont aussi déterminé statut antioxydant total (TAS) du sérum. Il en ressort que l'activité du MAD et du NO ont significativement diminué par rapport au contrôle, tandis que celle de la SOD a augmenté. Au total, le TAS est de 1,92 chez les volailles contrôle, 3,56 et 2,85 pour celles traitées respectivement par 24 et 12 mg/kg d'HE.
- Effet d'amélioration de la morphologie intestinale lors d'administration d'HE de *C. nucifera* à 2% dans l'aliment, d'HE d'*O. minutiflorum* à 12 et 24 mg/kg d'aliment et de mélange d'HE d'*Origanum* sp, d'HE de *Laurus nobilis* et d'HE de *Lavandula stoechas* à 50 mg/kg d'aliment (Bozkurt *et al.*, 2016, 2012; Hafeez *et al.*, 2020). La différence dans la morphologie de l'intestin n'était pas significative lors de traitement par le mélange d'HE d'*Origanum* sp, d'HE de *Laurus nobilis* et d'HE de *Lavandula stoechas* à 24 mg/kg d'aliment (évaluation de la taille et du poids des différentes parties de l'intestin) (Bozkurt *et al.*, 2014). Bozkurt *et al.* (2016) ont aussi montré une hausse de l'activité enzymatique intestinale chez les volailles traitées par l'HE d'*O. minutiflorum* à 24 mg/kg d'aliment avec une hausse de l'activité amylase et chymotrypsine au niveau du pancréas, et amylase et lipase au niveau de l'intestin.
- Absence de modification du microbiote caecal par l'HE de *L. origanoides* (Betancourt *et al.*, 2019).

❖ Efficacité des composants isolés

Deux études ont travaillé sur des composants isolés d'HE *in vivo*. Les résultats sont récapitulés dans le tableau 33.

Tableau 33 : Effets des composants d'HE sur les volailles atteintes de coccidiose.

Composé testé	Amélioration des signes cliniques	Baisse de l'excrétion des oocystes	Amélioration des lésions	Amélioration des paramètres zootechniques	Etude et dose utilisée
Mélange contenant carvacrol et cinnamaldéhyde	/	Oui	Oui	Oui	4 groupes (n = 20) de poussins de 1j : contrôle non traité, traité par un mélange de carvacrol, cinnamaldéhyde et oléorésine de <i>Capsicum</i> (respectivement 5, 3 et 2 mg/kg d'aliment). A J14, infection de la moitié de chaque groupe par 20 mille oocystes d' <i>E. acervulina</i> . (Lillehoj <i>et al.</i> , 2011)
Thymol	Oui	Oui	Oui	Oui	3 groupes (n = 15) de pigeons de 30j : contrôle non infecté non traité, contrôle non traité, traité par 40 mg/kg de poids corporel/j pendant 15 jours. Infection après 5 jours de traitement par 25 mille oocystes d' <i>E. labeanae</i> . (Arafa <i>et al.</i> (2020))

Lillehoj *et al.* (2011) rapportent aussi une réduction de l'expression de cytokines inflammatoires chez les volailles traitées par le mélange contenant carvacrol et cinnamaldéhyde, mais les données ne sont pas présentées dans l'article.

Arafa *et al.* (2020) ont montré l'effet antioxydant du traitement au thymol, capable de diminuer l'activité du MDA (53,65 nmol/mL contre 115,79 nmol/mL pour les pigeons non traités) et d'augmenter celle de la SOD (multipliée par deux) dans le sérum des pigeons.

❖ Efficacité des mélanges commerciaux à base d'HE

D'autres études ont cherché à valider ou non l'utilisation de mélanges commerciaux à base d'huiles essentielles proposés comme additifs alimentaires à usage préventif contre la coccidiose. La composition précise de ces mélanges n'est pas accessible mais on retrouve :

- Orego-Stim (Meriden Animal Health Ltd. (Luton, UK)), un additif sous forme de poudre contenant 5% d'HE d'*Origanum vulgare* subsp. *hirtum*.
- Crina Poultry (DSM, Nutritional Products, Seoul, Corée du Sud) contenant eugénol, thymol, piperine et vitamine D3.
- Un produit contenant du thymol et du carvacrol à quantité égale, commercialisé par Eugene Bio Co. (Gyeonggi-do, Corée du Sud).

- Oilis SD (Neovia, France), un additif sous forme de poudre mélangeant des HE d'*Origanum vulgare* et de *Citrus sp.*

Orego-Stim est le produit qui a bénéficié du plus grand nombre d'études, avec des dosages comparables. Les résultats observés chez les poulets recevant quotidiennement une supplémentation entre 300 et 330 mg/kg d'Orego-Stim dans leur ration et infectés artificiellement par des coccidies sont regroupés dans le tableau 34.

Tableau 34 : Effets de la complémentation en Orego-Stim sur les volailles atteintes de coccidiose dans des études contrôlées

Case verte : meilleure efficacité que le contrôle positif ; case orange : efficacité moins bonne que le contrôle positif ; cas bleue : effets comparables avec le contrôle positif

Amélioration des signes cliniques	Baisse de l'excrétion des oocystes	Amélioration des lésions	Amélioration des paramètres zootechniques	Etude et contrôle positif utilisé
Pas d'amélioration de la mortalité	/	Oui (3,35 et 3,08 pour 330 et 660 mg/kg d'Orego-Stim contre 4,33 pour les volailles contrôle)	Non, pas d'effet sur la prise de poids et le ratio de conversion alimentaire	(Saini, 2003) salinomycine
Oui (diarrhée modérée et non sévère ; survie de 90% es volailles conte 80% pour le groupe contrôle)	Oui	Oui (2.8 + 0.9 pour l'Orego-Stim à 300 mg/kg d'aliment, contre 3.7 + 0.6 pour les volailles contrôle)	Oui à partir de deux semaines post-infection	(Giannenas <i>et al.</i> , 2003) lasalocid
Oui, sr la diarrhée (scores de 1,0 et 1,6 pour les doses de 300 et 500 mg/kg d'aliment contre 2,8 pour les contrôles)	Oui à 500 mg/kg d'aliment (1360 opg contre 2720 pour les contrôles). Non à 300 mg/kg d'aliment (1760 opg)	Oui (respectivement 0,91 et 1,25 pour les doses de 500 et 300 mg/kg d'aliment, contre 1,55 pour les volailles contrôles)	Oui, à 300 et 500 mg/kg de complémentation à partir du jour d'infection	(Mohiti-Asli et Ghanaatparast-Rashti, 2015) diclazuril

Waldenstedt (2003) a quant à lui étudié l'effet de la supplémentation *in situ* de poulets en production biologique afin d'évaluer le potentiel de l'association entre vaccination et complémentation par Orego-Stim pour prévenir la coccidiose dans ce type d'élevage. Les poulets n'ont donc pas été infectés artificiellement par des oocystes mais élevés dans des conditions conformes à leur mode d'élevage habituel. Pendant toute la durée de l'étude, les poulets sont restés en bonne santé et aucune différence significative n'a été révélée quant à l'excrétion d'oocystes, les lésions de coccidies ou les performances zootechniques des carcasses entre les élevages traités et non traités. Ce type d'étude mériterait d'être pratiquée sur plus d'élevage afin de pouvoir comparer l'incidence d'apparition de coccidiose clinique en présence ou non d'une supplémentation par Orego-Stim.

Les autres produits commerciaux ont été moins étudiés. Le produit de la compagnie Eugene Bio, à des doses de 60 ou 120 mg/kg d'aliment (Lee *et al.*, 2020) :

- parvient à contrer les effets négatifs de la coccidiose sur la croissance des poulets (81.8 et 84.7 g/j de prise de masse corporelle chez les volailles traitées respectivement par 60 ou 120 g/kg d'aliment, ce qui est équivalent au contrôle sain, contre 76,2 g/j pour les volailles non traitées).
- modifie la morphologie du tube digestif des poulets supplémentés en augmentant la taille des villosités de manière comparable au contrôle sain.
- Ne présente pas d'effet significatif sur le score lésionnel de l'intestin.

L'étude est aussi intéressante car les HE sont encapsulées afin de permettre une libération tout le long de l'intestin.

Le produit Oilis SD n'a pas modifié les performances zootechniques ni les lésions dues à la coccidiose chez les poulets supplémentés. Il a cependant permis une réduction de l'excrétion d'oocystes (2,77 opg contre 3,15 opg chez les contrôles) (Gordillo Jaramillo *et al.*, 2021).

Enfin, le produit Crina Poultry à 15, 30 ou 50 mg/kg d'aliment kg (Upadhaya *et al.*, 2019) :

- réduit le score lésionnel des poulets supplémentés (scores de 0,05 à 0,20 selon les doses, contre 0,90 pour les volailles non traitées).
- améliore les paramètres zootechniques aux doses de 30 et 50 mg/kg (ratio de conversion alimentaire de 1,486 et 1,481 respectivement, sur toute la période d'étude, contre 1,546 pour les volailles non traitées).

Il est aussi démontré qu'il permet de limiter une perturbation trop importante des communautés microbiennes du tube digestive, induite par un épisode de coccidiose (Oviedo-Rondón *et al.*, 2006).

2.3.2.1.2.2. Chez les veaux

Dans son étude, Grandi *et al.* (2016) évaluent l'effet de l'administration de 100 ppm d'HE d'origan (espèce et chémotype non spécifiés) dans l'alimentation d'un groupe de veaux âgés de 1 mois (27 veaux) *versus* un groupe équivalent non traité (25 veaux). L'étude se déroule dans une ferme laitière et les veaux ne sont pas infectés artificiellement par des parasites. Le nombre de cas de coccidiose est monitoré dans les deux groupes et des coproscopies sont réalisées pour dénombrer l'excrétion d'oocystes d'*Eimeria* et identifier les espèces présentes (pathogènes ou non) jusqu'à l'âge de 150 jours. On note que :

- 92,59% d'infections à coccidies dans le groupe traité, contre 72,00% dans le groupe contrôle, sans que la différence soit significative.
- Les veaux excrétaient en moyenne 1147 opg dans le groupe contrôle et 746 opg dans le groupe traité, sur les 150 jours de suivi. Ici encore, la différence n'était pas significative.
- Les deux groupes montraient des prévalences différentes dans les espèces d'*Eimeria* pathogènes identifiées (*E. bovis*, *E. zuernii* et *E. alabamensis*), sans que soit précisé si cette différence est significative. En moyenne, le groupe traité présentait respectivement 10,2%, 14,5% et 16% des trois espèces, contre 25%, 7,5% et 21,2% pour le groupe contrôle.

2.3.2.1.2.3. Chez les lapins

L'efficacité des HE de cannelle et de clou de girofle a été testée sur la coccidiose des lapins. Six groupes de lapins (n=10) de format semblable et indemnes de coccidies étaient traités avec un extrait d'*Artemisia annua* (non HE, 200 ppm dans l'eau de boisson), de l'HE de cannelle (espèce et chémotype non précisé), de l'HE de clou de girofle (espèce non précisée) ou du toltrazuril (15 ppm dans l'eau de boisson). Un groupe témoin négatif est aussi présent. Les HE sont administrées par voie orale pour une dose de 100 mg/kg/j. Cinq jours après le début du traitement, les lapins sont infectés par *E. stiedae* administrés par voie orale. Les lapins sont suivis pendant 29 jours ensuite. Il apparaît que (Sorour *et al.*, 2018) :

- Les signes cliniques (anorexie, abattement, diarrhée) présentés par le groupe non traité sont fortement améliorés lors de traitement par l'extrait d'armoise et modérément améliorés par les deux HE.
- Les HE ont amélioré le taux de mortalité des lapins (de 20% contre 30% dans le groupe non traité). Aucune mortalité n'était observée dans le groupe traité par le toltrazuril, et seulement 10% pour le groupe recevant l'extrait d'armoise ;
- Les HE ont significativement réduit l'excrétion des oocystes. En général, l'HE de girofle était plus efficace que celle de cannelle. Par exemple, au bout de 29 jours, on retrouve 80 520 oocystes chez les lapins contrôle, 34 267 dans le groupe traité par l'HE de girofle et 43 477 dans le groupe traité par l'HE de cannelle.
- Les HE ont significativement augmenté les paramètres zootechniques des lapins. Par exemple, pour le taux de conversion alimentaire, il est de 4.73 ± 0.003 g chez les lapins non traités, 3.39 ± 0.026 g pour le groupe traité par l'HE de girofle et 3.61 ± 0.026 g pour le groupe traité par l'HE de cannelle.
- Le foie des lapins traités par des extraits de plante était significativement plus léger (en moyenne deux fois plus) que celui des lapins non traités, ce qui suggère un foie plus sain dans ces groupes. Toutefois, le score lésionnel hépatique n'était significativement amélioré que dans le groupe traité par l'extrait d'armoise (19.0 ± 6.75 contre 43.2 ± 13.04 chez les contrôles), par rapport aux groupes traités par les HE de girofle (36.6 ± 9.95) et de cannelle (34.8 ± 6.48).
- Sur tous les paramètres évalués, le toltrazuril est resté le plus efficace.

Par ailleurs, les auteurs ont analysé les paramètres hémato-biochimiques des différents groupes de lapins, montrant une diminution significative du comptage de leucocytes chez les lapins traités par l'extrait d'armoise, avec en particulier une baisse du comptage des éosinophiles pour ce groupe et celui traité par l'HE de girofle. Au niveau biochimique, le traitement par l'extrait d'armoise a réduit significativement les dosages en enzymes hépatiques (ALAT, PAL, ASAT, GGT), et augmenté le taux de protéines sanguines, tout comme l'HE de girofle. La mesure des marqueurs d'oxydation hépatique chez les lapins ne révèle un effet antioxydant que pour le traitement par l'extrait d'armoise. (Sorour *et al.*, 2018)

Dans une autre étude, quatre groupes de lapins (n = 6) étaient traités par les huiles de thym (*Thymus vulgaris*, 500 mg/kg/j par voie orale) et de moringa (*Moringa oleifera*, 200 mg/kg/j par voie orale), ou non traités et non infectés et non traités. L'infection se faisait par administration orale d'oocystes sporulés et le traitement commençait au bout de la période prépatente de deux

semaines. Les lapins étaient suivis pendant sept semaines. (Abu El Ezz *et al.*, 2020). Il en ressort que :

- Le traitement par les HE a beaucoup diminué l'excrétion des oocystes. Le pic d'excrétion chez les lapins contrôles est survenu à J23 (298500 ± 31500 oocystes). L'excrétion des deux groupes traités était dix fois inférieure à ce compte. De plus, l'excrétion a duré jusqu'à J45 chez les lapins contrôles, contre J41 pour l'HE de moringa et J34 pour l'HE de thym.
- Le traitement par les HE a diminué le score lésionnel hépatique des lapins : en moyenne 1,8 pour l'HE de moringa, 1 pour l'HE de thym et 4 en l'absence de traitement.

Chez le lapin, le fait que l'atteinte soit hépatique et non intestinale pose la question de l'absorption et de la diffusion hépatique des HE, qui pourrait limiter son efficacité.

2.3.2.1.3. Bilan

Au bilan, les huiles essentielles ont des effets multiples qui limitent l'impact de la coccidiose chez les volailles et les lapins. Elles présentent à la fois des effets directs sur les parasites et des effets indirects en modifiant des paramètres physiologiques chez l'animal traité.

Pour ce qui est des effets directs des HE sur les coccidies, les HE sont capables de détruire les oocystes, d'en perturber la sporulation ainsi que d'inhiber la capacité d'invasion des sporozoïtes. Les mécanismes mis en jeu n'ont pas été étudiés chez les coccidies directement mais les auteurs font le lien avec ce qu'il est prouvé dans d'autres espèces, comme les bactéries. On retrouve par exemple la capacité des HE à perturber la perméabilité des membranes plasmiques et à pénétrer dans les cellules, provoquant des fuites d'ions et des perturbations du métabolisme cellulaire menant la mort du parasite. La perturbation des voies de transduction liée au calcium pourrait aussi expliquer l'incapacité des sporozoïtes à envahir des cellules après exposition aux huiles essentielles. (Jitviriyanon *et al.*, 2016) Certaines HE, et notamment celles issues du genre *Artemisia*, riches en artémisine, sont capables de détruire les coccidies en induisant un stress oxydatif sur les parasites (Bozkurt *et al.*, 2013). Ce stress oxydatif inhiberait également la sporulation ainsi que la formation de la paroi. Les HE riches en tanins seraient aussi capables d'inhiber certaines enzymes cytoplasmiques impliquées dans la sporulation. (Muthamilselvan *et al.*, 2016)

En plus de cela, les HE ont des effets permettant de diminuer la sensibilité de l'individu aux coccidies. D'abord, elles ont des propriétés antioxydantes, prouvées *in vitro* et *in vivo*, qui permettrait de protéger les tissus des atteintes parasitaires. En diminuant les lésions liées aux coccidies, les tissus sont plus à même de fonctionner normalement et donc d'assurer une bonne digestion et absorption des nutriments et donc un meilleur état des animaux. Les HE sont aussi capables de favoriser le fonctionnement de l'intestin en modifiant sa morphologie (Bozkurt *et al.*, 2016; da Silva *et al.*, 2009; Hafeez *et al.*, 2020), optimisant son fonctionnement enzymatique et en limitant les perturbations du microbiote intestinal liées aux coccidies (Oviedo-Rondón *et al.*, 2006). Par ailleurs, certains auteurs avancent que les composants phénoliques des HE puissent interagir avec les entérocytes, ce qui stimulerait leur renouvellement et perturberait le cycle d'*Eimeria*. La production de mucus, stimulées par certaines HE, limiterait aussi la fixation des parasites à la muqueuse. (Bozkurt *et al.*, 2013)

Enfin, certains auteurs rapportent que les HE ont un pouvoir immunomodulateur qui favorise la résistance des animaux à l'infection par les coccidies. Elles stimulent notamment les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes T CD4+ et CD8+. (Muthamilselvan *et al.*, 2016)

Ainsi, les huiles essentielles pourraient être envisagées comme anticoccidiens naturels, au moins chez les volailles. La majorité des études présentées ici reposent sur une administration journalière dans la ration, en général avant contamination par des oocystes, et démontrent donc leur effet prophylactique lors d'une utilisation de type additif alimentaire. Plusieurs études se sont attachées à étudier l'efficacité de tels additifs à base d'huiles essentielles déjà commercialisés et certains sont prometteurs. (Giannenas *et al.*, 2003; Gordillo Jaramillo *et al.*, 2021; Oviedo-Rondón *et al.*, 2006, 2006; Saini, 2003; Upadhaya *et al.*, 2019). Il est donc intéressant de poursuivre dans cette voie, d'autant que de nombreuses HE et composants d'HE sont autorisés à être utilisés en tant qu'additif alimentaire par l'Union européenne (voir annexe 5). Un tel usage reste cohérent avec les pratiques habituelles des éleveurs de volailles qui complètent fréquemment les rations de leurs animaux avec des anticoccidiens en préventif. Cet usage est aussi plus aisé d'un point de vue réglementaire que sous la forme de médicament vétérinaire.

Il reste toutefois important de continuer les études expérimentales afin de déterminer les HE les plus efficaces contre les coccidies et les doses les plus adaptées. Pour cela, il est nécessaire d'homogénéiser les protocoles d'études afin de rendre les résultats comparables d'une étude à l'autre. Il faut aussi se poser la question de l'intérêt d'associer les huiles essentielles entre elles afin de diminuer les doses à utiliser. Un effort pour réaliser plus d'études chez les autres espèces que les volailles est aussi à considérer.

2.3.2.2. *Cryptosporidium*

Une seule étude a testé les huiles essentielles à l'encontre d'un parasite du genre *Cryptosporidium*. Dans l'étude de Gaur *et al.* (2018), l'huile essentielle d'origan et le carvacrol (composant majoritaire de l'huile) sont testés *in vitro* sur des cellules en culture de type HCT-8. Deux expériences sont réalisées :

- Dans la première, les cellules sont mises en contact avec des oocystes de *C. parvum* et le principe actif (à une concentration entre 0 et 250 µg/mL dans le milieu de culture) pendant quatre heures avant d'être lavées et mises à incubées pendant quatre heures. Cette expérience permet de tester les effets de l'HE d'origan et du carvacrol sur l'étape d'invasion des cellules par le parasite.
- Dans la seconde, les cellules sont cultivées seules avec les oocystes de *C. parvum* pendant quatre heures puis elles sont lavées et mises à incuber dans un milieu enrichi en principe actif (à une concentration entre 0 et 250 µg/mL dans le milieu de culture) pendant 48 heures. Cela permet de tester les effets de l'HE d'origan et du carvacrol sur la viabilité des cellules infectées.

Dans les deux cas, le nombre de parasites au sein des cellules est compté par immunofluorescence. On remarque que :

- L'HE d'origan et le carvacrol n'influencent pas l'invasivité des cryptosporidies puisqu'il n'y a pas de différence significative entre le nombre de parasites retrouvés dans les cellules entre le groupe contrôle et les groupes traités.
- Les deux principes actifs ont inhibé le développement intracellulaire des cryptosporidies de manière dose dépendante : inhibition de $55.6 \pm 10.4\%$ à 60 µg/mL pour l'HE d'origan et de $45.8 \pm 4.1\%$ à 30 µg/mL pour le carvacrol. A ces doses, aucune toxicité pour les cellules HCT-8 n'est observée. Des signes de toxicité sont observés lors d'incubation 48 heures avec

60 µg/mL de carvacrol et plus, ainsi qu'à plus de 125 µg/mL d'HE d'origan. Cette toxicité peut s'expliquer par la production de radicaux libres, menant à l'apoptose des cellules.

Les auteurs proposent plusieurs mécanismes pouvant expliquer les effets des monoterpènes comme le carvacrol sur les cryptosporidies, sans les étudier :

- Perturbation de la protéine kinase 1, dépendante du calcium, modifiant les systèmes de signalisation calcique du parasite, impliqués dans l'invasion, la différenciation et les régulations des autres fonctions
- Inhibition de la synthèse d'ATP
- Inhibition de la synthèse d'isoprénoïdes, empêchant la croissance du parasite.

2.3.2.3. *Toxoplasma gondii*

Quatorze études expérimentales portent sur l'efficacité des huiles essentielles contre *Toxoplasma gondii*, soit sur des modèles murins *in vivo*, soit avec des cultures cellulaires *in vitro*.

2.3.2.3.1. Effets des huiles essentielles contre les toxoplasmes *in vitro*

2.3.2.3.1.1. Inhibition du développement des tachyzoïtes

Plusieurs études ont évalué la capacité des HE à inhiber la multiplication des tachyzoïtes sur des cultures cellulaires. Les HE qui ont eu un effet inhibiteur sont présentées dans les tableaux 35 et 36.

Trois études d'une même équipe (Huang *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2021b, 2021a) ont utilisé un protocole semblable pour évaluer l'effet de différentes HE sur des cultures *in vitro* de tachyzoïtes de *T. gondii*. En tout, 22 HE ont été étudiées au cours d'une première phase de test par épreuve sur plaque où elles étaient mises en contact pendant une semaine avec des cellules en culture infectées par des tachyzoïtes. De ces 21 HE, seules trois ont été étudiées plus avant (les HE d'*Origanum vulgare*, de *Lavandula angustiflora* et de *Pelargonium X. asperum* ; présentées dans les tableaux 31 et 32) car les autres ne présentaient pas de propriétés antiparasitaires intéressantes. Ont notamment été écartées les HE d'*Eucalyptus globulus*, de *Melaleuca alternifolia*, de *Cupressus sempervirens* et de *Citrus aurantifolia*. Les doses testées et les résultats chiffrés de ce test préliminaire, ainsi que les 14 autres huiles écartées ne sont pas précisées dans les articles.

De ces études, il ressort que :

- Les concentrations testées sont très variables (de 9 µg/mL à 3,55 mg/mL), ce qui montre des efficacités très variables des HE
- Certaines HE sont capables d'inhiber presque totalement le développement des tachyzoïtes au sein des cultures cellulaires avec une inhibition de plus de 90% (*Cymbopogon nardus*, *Origanum vulgare* et *Pelargonium X asperum*, pour des concentrations de 50 µg/mL, 35 µg/mL et 3,55 mg/mL et des durées d'incubation de 72h, 32h et 32h. L'HE d'*O. vulgare* apparaît donc comme l'HE la plus efficace des trois si l'on ne s'intéresse qu'au tableau 31.
- Les HE de *C. citratus*, *C. nardus*, *P. guajava* et *D. kotschy* possèdent des CI₅₀ de moins de 10 µg/mL sur 72h pour les deux premières et 24h pour les deux autres.
- Plusieurs HE ont présenté une meilleure efficacité que les principes actifs utilisés en tant que contrôle positif dans les expériences. C'est le cas des HE de *C. citratus*, *C. nardus* et *O. majorana* qui étaient plus efficaces que la sulfadiazine (CI₅₀ = 99.4 µg/mL), de l'HE de *P. guajava* envers la clindamycine (CI₅₀ = 6,24 µg/mL) et de l'HE d'*A. sativum* envers l'atovaquone (CI₅₀ = 72.11 µg/mL) (Alnomasy, 2021; Elazab *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2013).

Tableau 35 : Pourcentage d'inhibition du développement des tachyzoïtes sur culture cellulaire par les huiles essentielles *in vitro*

HE et composition si précisée	Inhibition des tachyzoïtes	Etude
<i>Allium sativum</i> diallyl disulfide (29.2%), diallyl trisulfide (28.6%), allyl méthyl trisulfide (19.8%)	25,7% en 24h à 32,5 µg/mL 67,7% en 24h à 150 µg/mL Pas d'IC précisé	(Alnomasy, 2021)
<i>Cymbopogon citratus</i>	87.69 ± 3.33% en 3 jours, à 50 µg/mL	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Cymbopogon nardus</i> geraniol (28.62%), citronellal (23.62%), citronellol (17.10%)	93.20 ± 8.16% en 3 jours, à 50 µg/mL	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Lavandula angustifolia</i>	70,99% en 32h à 6,67 mg/mL 54,78% en 32h à 3,34 mg/mL	(Yao <i>et al.</i> , 2021a)
<i>Nasturtium officinale</i>	53.62 ± 8.52% en 3 jours, à 50 µg/mL	
<i>Ocimum basilicum</i>	50.03 ± 4.46% en 3 jours, à 50 µg/mL	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Origanum majorana</i>	63.36 ± 6.66% en 3 jours, à 50 µg/mL	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Origanum vulgare</i>	94,7% en 32h à 35 µg/mL Pas d'IC précisé	(Yao <i>et al.</i> , 2021b)
<i>Pelargonium X. asperum</i> citronellol (22,44%), formate de citronellyle (12,06%)	26,23% en 32h pour 0,44 mg/mL 94,67% en 32h pour 3,55 mg/mL Pas d'IC précisé	(Huang <i>et al.</i> , 2021)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	24.05 ± 7.5 % en 3 jours, à 50 µg/mL	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Syzygium aromaticum</i>	59.51 ± 4.42% en 3 jours, à 50 µg/mL	Elazab <i>et al.</i> (2021)
Carvacrol	54,61% en 32h à 9 µg/mL	(Yao <i>et al.</i> , 2021b)

Tableau 36 : CI₅₀ disponibles des HE testées sur les tachyzoïtes de *T. gondii* cultivés sur culture cellulaire *in vitro*

Huile testée	CI ₅₀ en µg/mL	Etude
<i>Allium sativum</i>	66,9 en 24h sans IC précisé	(Alnomasy, 2021)
<i>Cymbopogon citratus</i>	4,57 ± 0,21 en 72h	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Cymbopogon nardus</i>	2,54 ± 1,0 en 72h	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Dracocephalum kotschy</i>	9,94 ± 0,38 en 24h	(Khamesipour <i>et al.</i> , 2021)
<i>Myristica fragans</i>	24,45 en 24h sans IC précisé	(Pillai <i>et al.</i> , 2012)
<i>Origanum majorana</i>	26,24 ± 7,63 en 72h	Elazab <i>et al.</i> (2021)
<i>Origanum vulgare</i>	16,08 en 32h sans IC précisé	(Yao <i>et al.</i> , 2021b)
<i>Pelargonium X. asperum</i>	1 426 en 32h sans IC précisé	(Huang <i>et al.</i> , 2021)
<i>Psidium guajava</i>	3,94 ± 0,39 en 24h	(Lee <i>et al.</i> , 2013)
Carvacrol	7,688 en 32h sans IC précisé	(Yao <i>et al.</i> , 2021b)

2.3.2.3.1.2. Effet létal sur les tachyzoïtes

Une étude a évalué l'effet de l'HE d'*Allium sativum* sur une culture de tachyzoïtes isolés. Une concentration de 150 µg/mL et de 75 µg/mL d'HE permettait de tuer tous les parasites respectivement en deux et trois heures (Alnomasy, 2021).

2.3.2.3.1.3. Inhibition de la capacité d'invasion des tachyzoïtes

Plusieurs études ont évalué la capacité des tachyzoïtes à infecter les cellules en culture. Pour cela, Les HE testées sont ajoutées à la culture cellulaire avant ajout des tachyzoïtes. Les résultats sont présentés dans le tableau 37. On remarque que l'effet inhibiteur d'invasion cellulaire est présent rapidement (entre 20 et 40 minutes selon les HE testées) et ce à des concentrations égales à la CI₅₀ des composés. L'effet inhibiteur observé reste inférieur à 50%, ce qui montre que les HE testées inhibent plus facilement le développement des tachyzoïtes que leur capacité à infecter les cellules.

Tableau 37 : Inhibition de la capacité d'invasion cellulaire des tachyzoïtes par les HE *in vitro*

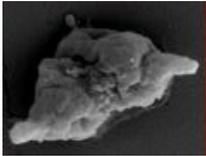
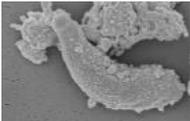
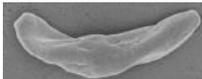
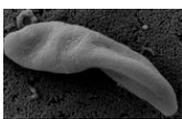
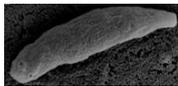
Composant étudié	Effet sur la capacité d'invasion	Etude
HE de <i>Lavandula angustiflora</i>	Dose testée : 3,34 mg/mL. Effet inhibiteur dès 20 min d'incubation. Réduction d'environ 40% des cellules infectées.	(Yao <i>et al.</i> , 2021a)
HE de <i>Pelargonium X. asperum</i>	Dose testée : 3,35 mg/mL. Effet inhibiteur dès 20 min d'incubation. Réduction de 35 à 40% des cellules infectées.	(Huang <i>et al.</i> , 2021)
HE d' <i>Origanum vulgare</i>	Dose testée : 17 µg/mL. Effet inhibiteur dès 40 min d'incubation. Réduction de 45% des cellules infectées.	(Yao <i>et al.</i> , 2021b)
Carvacrol	Dose testée : 17 µg/mL. Effet inhibiteur dès 40 min d'incubation. Réduction de 45% des cellules infectées.	

Pour expliquer l'effet inhibiteur des HE sur la capacité d'invasion des tachyzoïtes, les auteurs avancent que l'effet modulateur de plusieurs composés (carvacrol, géraniol, terpinéol...) sur le calcium ionisé intracellulaire peut être impliqué. Ce calcium est notamment mis en jeu dans le fonctionnement de l'enzyme CDPK1, elle-même impliquée dans les capacités d'adhésion et d'invasion de *T. gondii*. (Hamed *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2021b)

2.3.2.3.1.4. Modification de l'ultrastructure des tachyzoïtes

Les tachyzoïtes isolés incubés avec des HE ont été observés par microscopie à balayage (voir tableau 38). Les tachyzoïtes incubés avec les HE de *L. angustifolia*, *O. vulgare* et *P. X asperum* présentent des déformations sévères : surface rugueuse, perte de la forme en croissant avec un aspect recroquevillé et irrégulier (formation de bulles). Ces déformations étaient moins sévères lors d'incubation avec le carvacrol : les tachyzoïtes apparaissent enroulés sur eux-mêmes mais conservent leur aspect rebondi.

Tableau 38 : Modifications de l'ultrastructure des tachyzoïtes par les HE au microscope à balayage

Composant étudié	Effet sur la morphologie des tachyzoïtes	Etude
HE de <i>Lavandula angustiflora</i>	  HE à 3,34 mg/mL Non traité	(Yao <i>et al.</i> , 2021a)
HE de <i>Pelargonium X. asperum</i>	  HE à 1,77 mg/mL Non traité	(Huang <i>et al.</i> , 2021)
HE d' <i>Origanum vulgare</i>	   HE 17µg/mL Carvacrol 17 µg/mL Non traité	(Yao <i>et al.</i> , 2021b)
Carvacrol		

2.3.2.3.2. Effets des huiles essentielles contre les toxoplasmes *in vivo*

Les autres études utilisent des modèles murins et s'intéressent autant à l'effet curatif (voir tableau 39) des HE qu'à leur effet prophylactique (voir tableau 40) par administration orale. On remarque que :

- les HE ne suffisaient pas à empêcher la mort des souris suite à une infection par des tachyzoïtes (toxoplasmose aiguë) contrairement à une infection par des kystes à bradyzoïtes (toxoplasmose chronique), que ce soit suite à un traitement curatif ou prophylactique. Les traitements par les HE de *B. persicum*, *D. kotschyi*, *S. khuzestanica*, *Z. multiflora* et *A. sativum* permettent d'allonger le temps de survie des souris (parfois plus du double pour *D. kotschyi*). Les dosages utilisés sont très variables, allant de 0,2 mL/kg/j (soit moins de 0,2 mg/kg/j) à 600 mg/kg/j, qui est une dose très importante.
- Suite à l'infection par des tachyzoïtes, les groupes traités par les HE de *B. persicum* (en curatif), *S. khuzestanica* (en prophylaxie), *Z. multiflora* (en prophylaxie) et *A. sativum* (en prophylaxie) présentaient moins de tachyzoïtes dans le liquide péritonéal que les groupes non traités. Pour *B. persicum*, cela n'était pas le cas dans l'étude prophylactique mais uniquement dans l'étude curative.
- Lors d'infection par des bradyzoïtes, le traitement par les HE de *R. officinalis* (en prophylaxie et en curatif), *T. broussonetti* (en curatif) et *M. communis* (en prophylaxie) a réduit significativement le nombre de kystes parasites cérébraux. Pour l'HE de *R. officinalis*, l'effet était plus important dans le protocole d'étude curatif (52% contre 37% de réduction).

- L'utilisation d'un mélange d'HE et d'extrait alcoolique de *R. officinalis* était plus efficace que l'utilisation de l'HE seule pour diminuer le nombre de kystes chez les souris traitées, en prophylactique et en curatif.
- Le traitement avec de l'HE de *R. officinalis* ou le mélange HE/extrait alcoolique était associé à une déformation des kystes cérébraux prélevés sur les souris, ainsi qu'à une diminution des lésions inflammatoires sur les coupes histologiques de foie et de cerveau, en curatif et en prophylactique. Par ailleurs, une diminution significative de l'expression du gène BAG-1, un gène associé chez *T. gondii* à la formation de kystes, est mise en évidence au niveau des lésions de ces souris. Cela suggère une activité diminuée du parasite.

Tableau 39 : Effet d'un traitement curatif par les HE sur des souris infectées par *T. gondii* in vivo

HE et composition si précisée	Protocole	Effet observé par rapport au contrôle non traité	Etude
<i>Bunium persicum</i> γ-terpinène (46.1%), cuminaldéhyde (15.5%), p-cymène (6.7%) limonène (5.9%)	4 groupes de souris : infecté non traité ; infectés et traités avec 0,05 ou 0,1 mL/kg d'HE BID pendant 5 jours ; non infecté et non traité. Infection par 10 mille tachyzoïtes par injection intrapéritonéale.	Durée de survie de 6 jours (0,05 mL/kg d'HE) à 7 jours (0,1 mL/kg d'HE) contre 5 jours pour les souris non traitées. Diminution du nombre de tachyzoïtes dans le liquide péritonéal par rapport au contrôle (respectivement 189 mille, 133 mille et 412 mille)	Tavakoli Kareshk <i>et al.</i> (2015)
<i>Dracocephalum kotschy</i> copaène (22.15%), méthyl géranate (16.31%), géranial (13.78%), carvone (11.34%)	5 groupes de souris (n=10) : infecté non traité ; infecté et traité par l'HE (50, 100 ou 200 mg/kg/j) ; infecté et traité par la sulfadiazine (500 mg/kg/j) ou la pyriméthamine (25 mg/kg/j). Infection par injection intrapéritonéale de 20 mille tachyzoïtes. Traitement pendant 5 jours.	Durée de survie maximale de respectivement 14, 11 et 10 jours pour les groupes traités par 200, 100 et 50 mg/kg/j d'HE, contre 6 jours pour les souris contrôle.	Khamesipour <i>et al.</i> , (2021)
<i>Rosmarinus officinalis</i> cinéol (16.66%), 2-méthyl-décaldine (15.85%), isobornyl formate (9.65%)	5 groupes de souris (n=10) : non infecté non traité ; infecté non traité ; infecté et traité par l'association pyriméthamine/sulfadiazine ; infecté et traité avec l'HE : infecté et traité avec un mélange HE et extrait alcoolique de romarin. Infection intrapéritonéale par 10 kystes à bradyzoïtes. Traitement SID pendant 2 semaines avec 400 mg/kg d'extrait de plante, commencé une semaine après infection. Etude au bout de 8 semaines.	Réduction significative du nombre de kystes cérébraux (81% pour le groupe traité par le mélange HE/extrait alcoolique, 52% pour HE seule). Diminution significative du nombre de kystes vivants (23% pour le mélange, 17,5% pour l'HE seule). A l'histologie du foie et de l'encéphale, diminution des signes d'inflammation. Déformation des kystes cérébraux en microscopie à balayage. Hausse significative de l'inhibition de l'expression du gène BAG-1 (94,8% pour le mélange, 82,5% pour l'HE seule).	(Hamed <i>et al.</i> , 2021)
<i>Thymus broussonetti</i> Boiss	4 groupes de souris (n=6) : infecté non traité ; infectés et traités (20 µg d'HE à J0 ou 20 µg d'HE à J0, J3 et J6) ; non infecté et traité par 20 µg d'HE à J0, J3 et J6. Infection par 10 kystes à bradyzoïtes par voie orale. Etude au bout de 3 semaines.	Aucun kyste observé dans les groupes traités (en moyenne 121,5 pour le groupe non traité).	de Dahbi <i>et al.</i> (2010)

Tableau 40 : Effet d'un traitement prophylactique par les HE sur des souris infectées par *T. gondii* in vivo

HE et composition si précisée	Protocole	Effet observé par rapport au contrôle non traité	Etude
<i>Allium sativum</i> diallyl disulfide (29.2%), diallyl trisulfide (28.6%), allyl méthyl trisulfide (19.8%)	5 groupes de souris (n=8) : infecté non traité ; infecté et traité par 200, 400 ou 600 mg/kg d'HE ; infecté et traité avec 100 mg/kg d'atovaquone. Traitement pendant deux semaines avant infection intrapéritonéale avec 10 mille tachyzoïtes.	Durée de survie de respectivement 6, 7 et 8 jours pour les doses de 200, 400 et 600 mg/kg/j d'HE, contre 5 jours dans le groupe non traité. Diminution du nombre de tachyzoïtes dans la cavité péritonéale à J5 (respectivement 64.9%, 79.5%, et 92.4% de diminution pour les doses de 200, 400 et 600 mg/kg/j d'HE)	(Alnomasy, 2021)
<i>Bunium persicum</i> γ-terpinène (46.1%), cuminaldéhyde (15.5%), p-cymène (6.7%) limonène (5.9%)	4 groupes de souris : infecté non traité ; infectés et traités avec 0,05 ou 0,1 mL/kg d'HE BID; non infecté et non traité. Infection par 10 mille tachyzoïtes par injection intrapéritonéale. Le traitement est réalisé pendant 14 jours avant infection.	Durée de survie de 8 jours (0,05 mL/kg d'HE par jour) à 9 jours (0,1 mL/kg d'HE par jour) contre 5 jours pour les souris non traitées. Absence de diminution significative du nombre de tachyzoïtes dans le liquide péritonéal.	Tavakoli Kareshk <i>et al.</i> (2015)
<i>Satureja khuzestanica</i> carvacrol (78.8%), thymol (7.5%), β-bisabolène (1.2%)	4 groupes de souris (n=12) : infecté non traité ; infectés et traités avec 0,2 ou 0,3 mL/kg d'HE BID ; non infecté et non traité. Infection par 10 mille tachyzoïtes par injection intrapéritonéale. Le traitement est réalisé pendant 14 jours avant infection.	Durée de survie de 8 jours pour les souris traitées avec l'HE (à 0,2 mL/kg/j ou 0,3 mL/kg/j) contre 5 jours pour les souris non traitées. Diminution significative du nombre de tachyzoïtes dans la cavité péritonéale (respectivement 33%, 52% de diminution pour les doses de 0,2 et 0,3 mL/kg/j d'HE)	Mahmoudvand <i>et al.</i> (2017a)
<i>Zataria multiflora</i> thymol (45.4%), carvacrol (25.96%) p-cymène (10.6%)	4 groupes de souris (n=8) : infecté non traité ; infectés et traités avec 0,2 ou 0,4 mL/kg d'HE BID; non infecté et non traité. Infection par 10 mille tachyzoïtes par injection intrapéritonéale. Le traitement est réalisé pendant 14 jours avant infection.	Durée de survie de 8 à 9 jours pour les groupes traités par l'HE (respectivement 0,2 mL/kg/j et 0,4 mL/kg/j) contre 5 jours pour les souris non traitées. Diminution significative du nombre de tachyzoïtes dans la cavité péritonéale (respectivement 34%, 74% de diminution pour les doses de 0,2 et 0,4 mL/kg/j d'HE)	Mahmoudvand <i>et al.</i> (2020a)
<i>Myrtus communis</i> α-pinène (24.7%), 1,8-cinéol (19.6%), linalol (12.6%)	6 groupes de souris (n=8) : non infecté non traité ; infectés et traités avec 100, 200 ou 300 mg/kg d'HE ; infecté et non traité ; infecté et traité à l'atovaquone 100 mg/kg/j. Infection par injection intrapéritonéale de 25 à 30 kystes à bradyzoïtes, après 3 semaines de traitement. Traitement de deux semaine commencé une semaine avant sacrifice des souris.	Diminution significative du nombre de kystes cérébraux (respectivement 86, 26 et 6 pour les doses de 100, 200 et 300 mg/kg/j d'HE ; contre 143 pour le contrôle non traité) Réduction significative de la taille des kystes à partir de 200 mg/kg/j d'HE (deux à quatre fois plus petits) Hausse significative de l'expression des cytokines IFN-γ et IL-12 chez les souris recevant 200 et 300 mg/kg d'HE.	(Shaapan <i>et al.</i> , 2021)
<i>Rosmarinus officinalis</i> cinéol (16.66%), 2-méthyl-décaldène (15.85%), isobornyl formate (9.65%)	5 groupes de souris (n=10) : non infecté non traité ; infecté non traité ; infecté et traité par l'association pyriméthamine/sulfadiazine ; infecté et traité avec l'HE : infecté et traité avec un mélange HE et extrait alcoolique de romarin. Infection intrapéritonéale par 10 kystes à bradyzoïtes. Traitement SID pendant 2 semaines avec 400 mg/kg d'extrait de plante, commencé une semaine avant infection. Etude au bout de 8 semaines.	Réduction significative du nombre de kystes cérébraux (73% pour le groupe traité par le mélange HE/extrait alcoolique, 37% pour HE seule). Diminution significative du nombre de kystes vivants (14% pour le mélange, 10% pour l'HE seule). Diminution des signes d'inflammation à l'histologie du foie et du cerveau. Déformation des kystes cérébraux en microscopie à balayage. Hausse significative de l'inhibition de l'expression du gène BAG-1 (85,1% pour le mélange, 71,5% pour l'HE seule).	(Hamed <i>et al.</i> , 2021)

Quand on compare les effets des HE avec celui des molécules servant de témoin positif, on note que :

- L'HE de *D. kotschyi* était plus efficace que le traitement par la sulfadiazine (500 mg/kg/j) ou la pyriméthamine (25 mg/kg/j) a allongé la survie des souris, avec une survie maximale de 7 jours pour la sulfadiazine et 9 jours pour la pyriméthamine avec un protocole curatif. (Khamesipour *et al.*, 2021).
- Le groupe de souris traitée par une association de sulfadiazine/pyriméthamine dans l'étude de Hamed *et al.* (2021) présentait une réduction moins importante du nombre de kystes (33%) et de leur viabilité (5,2%) que les groupes traités par l'HE de *R. officinalis* ou le mélange HE/extrait alcoolique.
- Le pré-traitement des souris par l'HE d'*A. sativum* à 400 ou 600 mg/kg/j permettait de réduire le nombre de tachyzoïtes présents dans le liquide péritonéal des souris de manière comparable à celui par l'atovaquone à 100 mg/kg/j (86,7%). De plus, le traitement par l'atovaquone a permis une survie maximale de 8 jours des souris traitées, ce qui est pareil que le traitement par l'HE à 600 mg/kg/j. (Alnomasy, 2021)
- L'HE de *M. communis* aux concentrations de 100 à 300 mg/kg/j était moins efficace que l'atovaquone à 100 mg/kg/j pour réduire le nombre et la taille des kystes à bradyzoïtes chez les souris dans le modèle prophylactique. En effet, aucun kyste n'est retrouvé dans le groupe de souris ayant reçu de l'atovaquone. (Shaapan *et al.*, 2021)

❖ Effet de « mort retardée »

Hamed *et al.* (2021) ont aussi mené une expérience sur l'effet de « mort retardée » de l'HE de *R. officinalis*. Pour cela, ils ont récupéré les kystes à bradyzoïtes de chaque groupe de souris (contrôle, pré-traités et traités en curatif) au bout des huit semaines d'expérience selon le protocole présenté dans les tableaux 39 et 40 et infecté des souris naïves sans traitement (huit groupes de 10 souris). La survie de ces souris ainsi que le nombre de kystes cérébraux développés au bout de cinq semaines étaient comparés avec les résultats précédents. Il en ressort qu'aucune mortalité n'a été observée dans les groupes de souris ayant reçu des kystes « traités », hormis dans le groupe où le traitement était le mélange de pyriméthamine et de sulfadiazine (10% de mortalité). L'infectivité des toxoplasmes a aussi été diminuée dans tous les groupes, encore une fois surtout dans ceux ayant reçu un mélange d'HE et d'extrait alcoolique, puisque le nombre de kystes formés dans le cerveau des souris et leur viabilité était réduite (voir tableau 41).

Tableau 41 : Résultats de l'effet de « mort retardé » de différents traitements sur les kystes à bradyzoïtes selon Hamed *et al.* (2021)

Type de protocole	Curatif			Prophylactique	
	Pyriméthamine/sulfadiazine	HE	Mélange HE/extrait alcoolique	HE	Mélange HE/extrait alcoolique
Réduction du nombre de kyste	27,2%	84%	93,4%	72,1%	88,6%
Réduction de la viabilité des kystes	18%	73,9%	95,4%	66,6%	88,5%

Les kystes récupérés sur les souris traitées par l'HE, utilisées lors de la première phase d'expérimentation, ont donc été capables d'infecter les souris de la seconde phase expérimentale mais dans une mesure limitée : les souris survivent mieux et présentent moins de kystes que leurs prédécesseuses. Les chercheurs appellent ce phénomène « mort retardée » car les kystes qui ont été récupérés sont vivants mais ils ne sont pas capables de se multiplier ou d'exercer leur pouvoir pathogène. Ils évoquent plusieurs mécanismes pour expliquer ce phénomène :

- un mécanisme d'inhibition de l'apicoplaste FAS II du parasite, ce qui empêcherait sa reproduction et l'invasion de cellules.
- une inhibition du développement de *T. gondii* induite par une carence en fer. En effet, *R. officinalis* est un chélateur du fer. D'ailleurs, dans leur étude, ils ont bien montré que certains gènes de *T. gondii* comme BAG-1, impliqué dans le développement du parasite, étaient moins exprimés chez les souris traitées par les extraits de plante.

❖ Modulation de l'immunité

Plusieurs des études présentées ont montré une modulation *in vivo* des mécanismes de défense contre *T. gondii* :

- Hamed *et al.* (2021) ont montré une hausse de la production de monoxyde d'azote par immunohistochimie sur les lames histologiques de cerveau et de foie des souris traitées par des extraits de *R. officinalis*. Cette molécule essentielle pour la prévention de la prolifération des tachyzoïtes dans le cerveau, et donc du développement des kystes
- Au contraire de l'HE de *R. officinalis*, celle d'*A. sativum* a permis la diminution des taux de NO et de MDA (malondialdéhyde, associé à la peroxydation des lipides) dans le foie des souris pré-traitées avant infection (respectivement de 50% et 30%). La production de MDA est associée à une augmentation des lésions hépatiques par oxydation due à des radicaux libres. (Alnomasy, 2021)
- Le niveau d'expression des cytokines d'IFN γ et d'IL-12, impliquées dans la réponse immunitaire innée à la toxoplasmose, était deux fois plus élevée dans le cerveau des souris recevant 200 ou 300 mg/kg/k d'HE de *M. communis* trois semaines avant infection par des kystes à bradyzoïtes que chez les souris non traitées. (Shaapan *et al.*, 2021) L'expression des cytokines d'IFN γ et IL-1 β était au contraire diminuée par trois lors de pré-traitement des souris par 600 mg/kg/j d'HE d'*A. sativum* avant infection par des tachyzoïtes. (Alnomasy, 2021)

❖ Toxicité *in vivo*

Certaines études ont évalué la toxicité des HE testées :

- Khamesipour *et al.*, (2021) signalent avoir vérifié l'absence d'incidence clinique de l'utilisation de l'HE de *D. kotschyi* par une étude préliminaire sur des souris ayant reçu les doses testées au cours de l'étude.
- La toxicité de l'HE de *Zataria multiflora* a été étudiée par analyse sanguine sur les souris traitées qui ne montrent pas de différences notables avec les souris non traitées. (Mahmoudvand *et al.*, 2017a, 2020b)
- Les paramètres biochimiques hépatiques ont été mesurés chez des souris saines traitées par l'HE d'*A. sativum* et n'ont pas révélé de toxicité du traitement. (Alnomasy, 2021)

2.3.2.3.3. Bilan

Les études présentées ici ont montré que les huiles essentielles possèdent des propriétés anti-toxoplasmes. *In vitro*, de nombreuses HE limitent le développement des tachyzoïtes et leur capacité d'infecter les cellules en culture. L'HE d'*A. sativum* a été la seule dont la capacité à tuer les tachyzoïtes a été évaluée et confirmée. *In vivo*, certaines huiles sont capables d'allonger la durée de survie des souris infectées, de limiter le développement de kystes à bradyzoïtes cérébraux et des lésions de toxoplasmose dans le foie et le cerveau et de limiter le portage parasitaire. Ces effets *in vivo* peuvent notamment reposer sur une modulation du système immunitaire.

Par microscopie électronique à balayage, plusieurs études ont aussi montré que les HE modifiaient fortement la morphologie des tachyzoïtes et des kystes à bradyzoïtes (Hamed *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2021b, 2021a). Ces défauts de morphologie montrent à la fois que ces formes parasitaires ont perdu certaines de leurs capacités (de déplacement, d'invasion, mais aussi potentiellement trophiques et reproductives) et qu'elles ont subies des modifications internes majeures ayant mené à ces dysmorphies.

2.3.3. Utilisation des huiles essentielles contre les Hématozoaires *Babesia* et *Theileria*

Deux études expérimentales s'intéressent à l'utilisation des HE contre les agents de la piroplasmose *in vivo*. L'une d'entre elles fait le screening d'un large éventail d'HE et d'associations d'HE. L'autre étudie les effets du nérolidol, un composant terpénique retrouvé dans diverses HE. A aussi été évalué la capacité des HE à empêcher une reprise de la multiplication des piroplasmes au bout de quelques jours. En effet, les traitements conventionnels parviennent en général à réduire la parasitémie qui peut devenir indétectable. Toutefois, il arrive que des piroplasmes survivants reprennent leur multiplication au bout de quelques jours, causant une rechute de la maladie. L'atovaquone est connue pour être efficace à de très faibles concentrations, mais est souvent associée à des rechutes, comme le rapportent Zhang *et al.* (2020).

2.3.3.1. Inhibition des piroplasmes par les huiles essentielles *in vitro*

❖ Effet du traitement à court terme

Les études ont évalué la capacité des HE à inhiber la multiplication des babésies suite à une période d'incubation sur culture cellulaire.

Zhang *et al.* (2020) ont testé 97 huiles et associations d'huiles essentielles commerciales différentes *in vitro* (listée en annexe 7). Les huiles étaient mises en contact pendant 72 heures avec des cultures de *Babesia duncani* sur des érythrocytes de hamster. Les HE présentant une inhibition de plus de 50% des parasites à une concentration de 0,001% ont été relevées (voir tableau 42). Les deux huiles les plus efficaces étaient les huiles essentielles d'ail et de poivre noir, dont la CI₅₀ et celle de leur composant majoritaire, respectivement le diallyl disulfide (DADS) et le β-caryophyllène (BCP), ont été déterminées (voir tableau 43). Il est intéressant de noter que les CI₅₀ des composants isolés sont plus élevées que celles de l'huile d'origine.

Tableau 42 : Top 10 des HE présentant plus de 50% d'inhibition de *Babesia duncani* à une concentration de 0,001 % après 72 heures d'exposition. (d'après Zhang *et al.*, (2020))

Huiles essentielles et molécules contrôle	Plantes	Pourcentage d'inhibition du parasite
Ail	<i>Allium sativum</i>	87
Poivre noir	<i>Piper nigrum</i>	64
Estragon	<i>Artemisia dracuncululus</i>	57
Palo santo	<i>Bursera graveolens</i>	56
Noix de coco	<i>Cocos nucifera</i>	55
Pin	<i>Pinus sylvestris</i> L.	53
Mélange « Méditation »	Lavande, bois de cèdre (de l'Atlas et de Virginie), tangerine, bergamotte, palo santo, patchouli, vetiver, citron, clou de girofle, ylang ylang, baumier du Pérou, citron vert, ciste, camomille	53
Cajeput	<i>Melaleuca cajuputi</i>	53
Moringa	<i>Moringa oleifera</i>	52
Mélange « Stress relief »	Bergamotte, patchouli, orange douce, ylang ylang, grenade, gurjum	51
Contrôle : atovaquone	/	100
Contrôle : azithromycine	/	88

Tableau 43 : CI_{50} des huiles essentielles d'ail et de poivre noir et de leur composant majoritaire (d'après Zhang *et al.*, (2020))

Composant testé	CI_{50} (%)
HE d'ail	0,00030
HE de poivre noir	0,00075
DADS	0,00084
BCP	0,0014

Aboulaila *et al.* (2010) ont évalué l'effet inhibiteur du nérolidol sur plusieurs espèces de *Babesia* (*B. bovis*, *B. bigemina*, *B. ovata* et *B. caballi*) cultivées sur des hématies. Les cultures étaient incubées pendant quatre jours avec des concentrations de 10, 25, 50, 75, 100 et 150 μ M de nérolidol, le milieu de culture étant remplacé quotidiennement. Après cela, 6 μ L de chaque culture d'érythrocytes était mise en culture avec du milieu non traité pendant dix jours supplémentaires. La quantité de parasites était mesurée tous les jours. La CI_{50} du nérolidol au bout de trois jours d'incubation a été calculée (voir tableau 44). Les auteurs suggèrent que l'effet inhibiteur du nérolidol peut être rapproché de son effet chez *Plasmodium falciparum*, chez qui il inhibe la biosynthèse des isoprénoïdes.

Tableau 44 : CI₅₀ du nérolidol sur différentes espèces de *Babesia in vitro*. (d'après Aboulaila et al. (2010))

Espèces testées	CI ₅₀ (µM)
<i>B. bovis</i>	21 ± 1
<i>B. bigemina</i>	29,3 ± 3
<i>B. ovata</i>	26,9 ± 2
<i>B. caballi</i>	23,1 ± 1

❖ Effet du traitement à moyen terme

Zhang *et al.* (2020) ont aussi évalué la possibilité de reprise de la multiplication parasitaire après traitement. Pour cela, ils ont incubé comme précédemment des cultures d'érythrocytes infectés avec des concentrations variables d'HE d'*A. sativum*, de DADS, d'azythromycine et d'atovaquone. Ces différents composés ont aussi été associés deux à deux. Après 72h de culture, les érythrocytes étaient lavés et mélangés à des cultures non traitées d'érythrocytes contaminés (ratio de 1/5). Le nombre de piroplasmes a été mesuré quotidiennement pendant 10 jours. Il en ressort que :

- Dans les groupes contrôles non traités, la reprise parasitaire apparaît au bout de trois jours et atteint un pic de 60 mille piroplasmes au bout du cinquième jour.
- Dans les groupes traités par l'HE ou le DADS, on observe une reprise parasitaire à la concentration CI₅₀ respective mais pas à partir de 1,25 fois la CI₅₀. La reprise parasitaire atteint un pic à 20 mille piroplasmes pour l'HE au sixième jour, contre un pic à 15 mille piroplasmes au dixième jour pour le DADS.
- Par comparaison, on observe une reprise parasitaire dans les groupes traités par l'atovaquone jusque 80 fois la CI₅₀ (0,25 µM) et, dans les groupes traités par l'azythromycine, jusque 4 fois la CI₅₀ (1,8 µM).
- Aucune reprise parasitaire n'était observée lors de l'association d'azythromycine ou atovaquone avec l'HE ou le DADS, sauf pour l'association atovaquone + HE à la dose CI₅₀(atovaquone) et CI₅₀(HE) avec une reprise au bout de quatre jours et un pic à six jours à 40 mille piroplasmes.

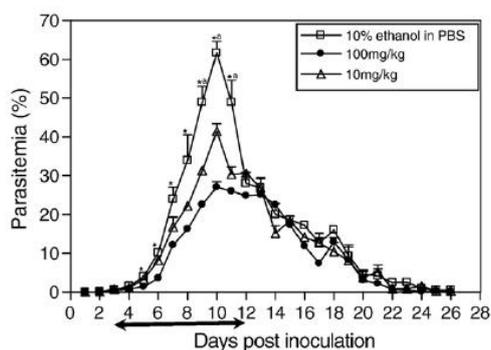
Ces résultats suggèrent que l'association d'HE d'*A. sativum* avec l'azythromycine ou l'atovaquone pourrait permettre d'empêcher les rechutes, au cours desquelles les piroplasmes reprennent leur multiplication. Les chercheurs proposent une explication à la reprise parasitaire par le développement d'une forme de résistance du parasite lors du traitement par l'azythromycine ou l'atovaquone. En effet, ils ont observé les cultures d'érythrocytes au microscopie optique et noté la présence d'une forme condensée du parasite après traitement par l'azythromycine et l'atovaquone, qui pourrait être une forme de résistance. Elle n'était pas retrouvée après un traitement par l'HE d'ail ou le DADS.

Aboulaila *et al.* (2010) ont également évalué la capacité de reprise parasitaire après traitement par le nérolidol. Ils ne rapportent aucune reprise parasitaire sur les dix jours de culture avec un traitement par 50 µM de nérolidol.

2.3.3.2. Inhibition des piroplasmes par les huiles essentielles in vivo

Le nérolidol a aussi été évalué *in vivo* sur des souris infectées par injection intrapéritonéale de globules rouges infectés de *Babesia microti* (trois groupes de 5 souris, dont un groupe contrôle non traité). Le nérolidol est injecté par voie intrapéritonéale à des doses de 10 mg/kg/j ou de 100 mg/kg/j du jour 3 à 12 post-infection. Relativement aux hautes doses de composé utilisé, l'effet sur la parasitémie est limité : le traitement par le nérolidol limite l'importance du pic de parasitémie, apparu environ 10 jours post-infection (27,1% de globules rouges infectés avec un traitement à 100 mg/kg/j de nérolidol, contre 58,3% chez le contrôle). L'évolution de la parasitémie dans les trois groupes est présentée sur la figure 4.

Figure 4 : Evolution de la parasitémie suite à l'inoculation de *Babesia microti* chez des souris non traitées ou traitées par du nérolidol. (d'après Aboulaila *et al.* (2010))



2.4. Utilisation des huiles essentielles contre les Helminthes

Dans cette partie, nous allons passer en revue la littérature scientifique concernant les principaux parasites pluricellulaires des animaux domestiques : les Helminthes. Nous avons aussi recherché des études concernant l'usage des huiles essentielles contre les gastérophiles des Equidés mais nous n'avons eu aucun résultat.

2.4.1. Utilisation contre les Trématodes

Dans cette partie, nous avons souhaité présenter les articles concernant l'usage des huiles essentielles contre *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum* et les vers du genre *Paramphistomum*. Au final, les recherches menées sur Pubmed et Google Scholar ne fournissent que des articles concernant *Fasciola gigantica* et *Fasciola hepatica*. Un travail de thèse vétérinaire concernant la gestion de la paramphistomose en élevage biologique a également évalué deux traitements aromathérapeutiques sur des vaches.

2.4.1.1. Utilisation des huiles essentielles contre les paramphistomes.

Au cours de son travail de thèse, Rault a étudié l'efficacité de deux traitements aromathérapeutiques sur des vaches porteuses de paramphistomes dans six élevages biologiques de Loire Atlantique avec un historique de paramphistomose, confirmé par coproscopie (excrétion d'une moyenne de plus de 50 opg par vache). L'expérimentation comportait trois groupes de vaches, composés chacun de six ou sept vaches de chacun des six élevages :

- Un groupe non traité
- Un groupe traité par le Soluphyt P, commercialisé par le laboratoire Symbiopôle (composition non disponible), appliqué sur la ligne du dos trois jours de suite
- Un groupe traité par une solution d'HE de cannelle de Chine riche en e-cinnamaldéhyde, diluée dans le l'huile de pépin de raisin et administré par voie orale (3 mL d'HE/vache/jour) trois jours de suite également.

Les groupes étaient constitués afin d'avoir une moyenne d'excrétion d'œufs de paramphistomes comparable. Des coproscopies et une évaluation des notes d'état corporel et de la consistance des bouses ont été réalisé avant et après traitement (21 et 100 jours après traitement). Les coproscopies étaient réalisées sur trois jours consécutifs afin d'augmenter la sensibilité de la méthode.

L'étude n'a pu mettre en évidence aucune différence entre les deux traitements et le groupe non traité. Pour tous les groupes, l'excrétion des oocystes diminuait drastiquement entre 21 et 100 jours après le début de l'étude. (Rault, 2015) Cette étude ne nous permet donc pas de conclure quant à un effet significatif des traitements aromathérapeutiques sur la paramphistomose dans les élevages étudiés. Toutefois, cela ne signifie pas que les HE n'ont aucun effet sur les paramphistomes et il est nécessaire de réaliser des études *in vitro* pour identifier les HE efficaces contre ces vers avant de réaliser des études *in vivo* à plus large échelle pour tester différentes doses et combinaison d'HE.

2.4.1.2. Intérêt des huiles essentielles contre la grande douve du foie.

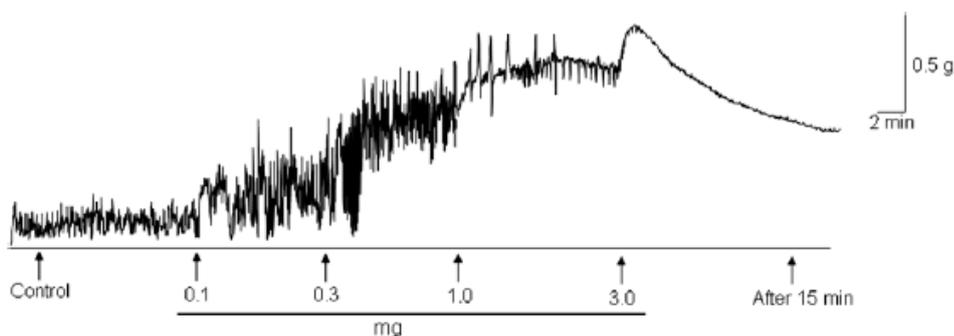
Nous avons réuni neuf études portant sur l'utilisation des huiles essentielles contre la grande douve du foie. Une seule traite spécifiquement de *Fasciola hepatica*, les autres travaillant avec *F. gigantica*, la grande douve exotique. Une étude se déroule *in vivo*.

2.4.1.2.1. Inhibition de la mobilité des douves adultes *in vitro*

Plusieurs études montrent que les HE ou certains de leurs composants isolés inhibent les mouvements de *F. gigantica in vitro*, voire les tuent. Lors d'incubation de douves adultes avec des HE de *Cymbopogon citratus* et *Cymbopogon nardus* à 1%, toutes les douves sont mortes au bout de trois heures, ce qui est équivalent à l'incubation avec l'oxyclozanide, utilisé comme témoin positif. Les douves incubées avec les HE d'*Ocimum sanctum* et d'*Azadirachta indica* sont pour 20% mortes en trois heures et pour 80% avec une réduction de leurs mouvements. Le groupe non traité montre quant à lui des douves vigoureuses sur cette période. L'ensemble des douves est tué au bout de 12 heures pour *Ocimum sanctum*, contre 15 heures pour *Azadirachta indica* et le groupe non traité (Jeyathilakan *et al.*, 2010a, 2010b).

Singh *et al.* (2009) ont évalué l'activité motrice des douves adultes en présence d'HE de *Piper longum* et *Allium sativum*. Pour cela, ils ont à la fois utilisé un score de 0 à 4 lors d'incubation des vers à différentes concentrations d'HE pendant quatre heures, et un dispositif pour étudier l'activité motrice spontanée des vers. Les vers entiers ou des segments longitudinaux de vers étaient suspendus entre deux crochets et la fréquence et l'amplitude des mouvements ainsi que la tension de base exercée par les segments étaient enregistrées sur 15 minutes, à des concentrations d'HE de 0,1 mg/mL, 0,3 mg/mL, 1 mg/mL et 3 mg/mL successivement (voir figure 5, qui présente les résultats obtenus lors d'utilisation d'HE d'*A. sativum*).

Figure 5 : Effets des concentrations cumulées d'HE d'*A. sativum* sur l'activité musculaire spontanée de *F. gigantica* (d'après Singh *et al.* (2009))



Le scoring a montré une diminution de l'activité motrice générale des vers, dépendant de la concentration. Les vers incubés avec des concentrations de 1 et 3 mg/mL ne montraient aucun mouvement. La mesure de l'activité motrice spontanée montre quant à elle une augmentation de la fréquence des mouvements, de moindre amplitude, aux plus faibles concentrations d'HE. A partir de 1 mg/mL, l'activité motrice (fréquence et amplitude) diminue et à 3 mg/mL les parasites sont paralysés. Les deux HE présentent des résultats semblables.

Dans une autre étude, la thymoquinone et la curcumine, qui étaient capables d'inhiber significativement l'activité motrice des douves de *F. gigantica* au bout de trois heures d'incubation à 60 μ M, sans les tuer (Ullah *et al.* (2017)).

Cette baisse de l'activité motrice des douves peut découler d'un défaut d'incorporation du glucose, qui est un substrat énergétique majeur pour ces parasites. En effet, suite à l'incubation des vers avec les HE de *Piper longum* et *Allium sativum*, la concentration de glucose dans le milieu de culture est plus élevée que dans le groupe non traité. Cela montre que le parasite en a moins absorbé. Un manque en apport énergétique peut mener à sa paralysie. (Singh *et al.*, 2010)

2.4.1.2.2. Altération structurelle des douves adultes *in vitro*

2.4.1.2.2.1. Sur le tégument

Le tégument est un organe très important pour les trématodes puisqu'il permet l'osmorégulation, la protection et certaines synthèses pour le parasite, plusieurs études se sont intéressées aux effets des HE à son encontre. Pour cela, les douves adultes étaient incubées avec des HE avant d'être lavées et observées au microscope électronique à balayage.

Les HE de *C. citratus*, *C. nardus*, *Ocimum sanctum*, *Azadirachta indica* et *Commiphora molmol* provoquent des modifications dose-dépendantes du tégument des douves. Les modifications majeures observées sont un œdème tégumentaire, la formation de sillons menant à terme à la desquamation de l'épithélium, une érosion des épines tégumentaires également. En clair, il y a une perte de l'intégrité tégumentaire, qui ne peut vraisemblablement plus assurer ses rôles d'osmorégulation et de protection. Ces effets se retrouvent aussi lors d'incubation avec la thymoquinone et la curcumine, composants majoritaires des HE de *Nigella sativa* et *Curcuma longa*. Lors d'observation de coupes de *F. gigantica* au microscope, on note également une vacuolisation du parenchyme tégumentaire associé à l'œdème et aux zones de rupture pour l'HE de *C. molmol*. L'HE de *C. molmol* était plus efficace que l'oléorésine de myrrhe, une gomme comportant 7 à 17% d'HE de *C. molmol*, commercialisée sous le nom de Mirazid. (Jeyathilakan *et al.*, 2010a, 2010b; Massoud *et al.*, 2013, 2012; Ullah *et al.*, 2017)

2.4.1.2.2.2. Sur d'autres organes internes

D'autres observations ont pu être faites sur des coupes microscopiques de *F. gigantica* après incubation avec les HE de *C. citratus*, *C. nardus*, *Ocimum sanctum* et *Azadirachta indica* : altération de la morphologie des caeca des parasites, qui présentent une desquamation de leur épithélium ainsi qu'une perte de leurs villosités ; dégradation des utérus et testicules, ainsi que des œufs présents dans les voies reproductrices. (Jeyathilakan *et al.*, 2010a, 2010b)

2.4.1.2.3. Inhibition de l'éclosion des œufs de douves *in vitro*

Les HE peuvent aussi présenter un effet inhibiteur sur l'éclosion des œufs des douves. L'HE de *Cuminum cyminum* L. a été incubée pendant 14 jours avec des œufs de *F. hepatica* à différentes concentrations. Dès une concentration de 0,004 mg/mL, l'HE avait une action ovicide sur 39% des œufs. Elle était de 100% dès 0,06 mg/mL. A cette concentration, l'HE tuait 15% des cellules MDBK utilisées comme contrôle de toxicité. Une association avec de l'huile végétale de tournesol n'a pas montré d'intérêt synergique. (Machado Pereira da Silva *et al.*, 2020)

Lors d'une expérience différente, les vers adultes de *F. gigantica* étaient incubés avec 20, 40 ou 60 µM de thymoquinone ou de curcumine pendant trois heures. Les œufs étaient ensuite collectés et observés pour rechercher des anomalies d'éclosion. Aucun effet significatif n'a été mis en évidence. (Ullah *et al.*, 2017)

2.4.1.2.4. Autres effets *in vitro*

L'étude d'Ullah *et al.* (2017) fournit de nombreuses informations sur le mécanisme d'action de la thymoquinone et de la curcumine sur *F. gigantica*. L'étude montre un effet significatif sur l'oxydation des composants cellulaires du parasite. En effet, la curcumine inhibe la superoxyde dismutase et la glutathion-S-transférase à des doses de 40 et 60 μM . A 60 μM , la curcumine ainsi que la thymoquinone diminuent la concentration en glutathion chez le parasite. Ces molécules ont donc un effet pro-oxydant, objectivé par une hausse de la carbonylation et donc de l'oxydation des protéines parasitaires lors de traitement à 40 ou 60 μM par l'une des deux molécules. Par ailleurs, les résultats obtenus montrent que la thymoquinone et la curcumine inhibent significativement l'expression du gène à l'origine de la cathepsine L, protéine sécrétée par les douves et importante dans sa pathogénie. Par évaluation *in silico*, les deux molécules sont même capables de se lier à la protéine de cathepsine L, en particulier la curcumine qui peut former de nombreuses liaisons ioniques.

2.4.1.2.5. Utilisation des huiles essentielles contre les douves *in vivo*

Une seule étude concerne l'utilisation *in vivo* chez des êtres humains d'un composé aromathérapeutique contre la douve du foie. Il s'agit d'oléorésine de myrrhe (*C. molmol*), composé de cinq parts de gomme de myrrhe pour 3,5 parts d'HE de myrrhe. Sept personnes atteintes de fasciolose et excrétrices d'œufs ont été traitées pendant six jours avec 12 mg/kg/j d'oléorésine par voie orale, à jeun le matin. Au bout du traitement, l'excrétion moyenne des oocystes avait largement diminué (de 36 à 6,45 opg) et en trois semaines, les coproscopies étaient négatives. De plus, tous les signes cliniques et paracliniques en lien avec la fasciolose, de même que le dosage des anticorps anti-douve, s'étaient normalisés en trois mois. Cette étude est cependant limitée par l'absence de groupe de patients malades mais non traités. On ne peut donc conclure si le traitement est réellement efficace ou si la maladie était auto-résolutive. Quoiqu'il en soit, le traitement a été bien toléré, sans signe de toxicité associé. (Massoud *et al.*, 2001) D'autres études *in vivo* mieux contrôlées sont nécessaires.

2.4.1.2.6. Bilan

Même si le nombre d'HE testées est réduit, les études présentées ici nous montrent que les HE présentent un intérêt douvicide en agissant aussi bien sur les vers adultes (inhibition de la motilité et de l'incorporation du glucose, dommages structuraux) que sur les œufs (inhibition de l'éclosion) *in vitro*. L'étude *in vivo* présentée ne nous permet pas d'attribuer la guérison des personnes traitées par l'HE de *C. molmol* aux effets de l'HE mais celle-ci pourrait présenter des effets bénéfiques en cas de fasciolose.

2.4.2. Utilisation contre les Cestodes

Etonnamment, malgré l'importance des parasitoses à *Tænia* chez les animaux et les êtres humains, aucune étude ne porte sur l'utilisation des huiles essentielles à leur encontre. De nombreuses études évaluent cependant leur efficacité contre les échinocoques. Nous présenterons 35 études portant sur l'utilisation des huiles essentielles ou de certains de leurs constituants contre les échinocoques. Hormis deux études travaillant avec *Echinococcus multilocularis*, toutes les études portent sur *Echinococcus granulosus*.

Actuellement, le traitement de l'échinococcose kystique à *E. granulosus* chez l'Homme repose sur une association entre une chirurgie et un traitement chimique. En bref, les kystes sont ponctionnés à l'aiguille et leur contenu est aspiré. Un produit chimique (solution saline hypertonique

ou nitrate d'argent par exemple) y est injecté à la place afin de tuer les éléments parasites avant d'être réaspiré. Toutefois, cette intervention présente un haut risque de récurrence si des protoscolex sont disséminés dans l'organisme au cours de la ponction. De plus, les traitements utilisés sont associés à d'importants effets secondaires, comme hépatotoxicité, leucopénie et thrombocytopenie, ce qui motive à chercher des alternatives de traitement. (Mahmoudvand *et al.*, 2016b)

2.4.2.1. Efficacité in vitro

L'ensemble des études recensées ont travaillé sur l'effet des huiles essentielles et de certains de leurs constituants sur le stade larvaire des échinocoques, *i.e.* le kyste hydatique. Pour rappel, celui-ci est composé d'une grande vésicule liquidienne contenant des capsules où se localisent les éléments parasites : les protoscolex. Ces capsules sont produites par la membrane prolifère qui constitue la paroi interne du kyste. Une adventice fibreuse en constitue la partie externe. La membrane prolifère est constituée de cellules germinales. Selon les articles, les expériences sont menées sur des cellules germinales seules, des protoscolex ou bien la larve entière, appelée métacestode.

2.4.2.1.1. Effet létal contre les cellules germinales

Quatre articles présentent les effets des huiles essentielles contre les cellules germinales provenant de la membrane prolifère des larves d'échinocoques. Les HE de *Thymus capitatus* (aussi appelé *Thymbra capitata*), *Rosmarinus officinalis*, *Mentha piperita*, *Mentha pulegium* et *Zataria multiflora* présentent un effet létal sur les cellules germinales en culture :

- En 7 jours et à 10 µg/mL, les HE de *Rosmarinus officinalis*, *Mentha piperita* et *Mentha pulegium* ont réduit la viabilité de 71, 77 et 82% des cellules d'*E. granulosus* respectivement (Albani *et al.*, 2014).
- L'HE de *Thymus capitatus* présente une CI₅₀ de 1/14 546 après cinq jours d'incubation avec des cellules germinales d'*E. multilocularis* (Hizem *et al.*, 2019).
- Enfin, l'HE de *Zataria multiflora* tue 100% des cellules d'*E. granulosus* en 60 minutes à 6 mg/mL, contre 7 minutes à 8 mg/mL (Kowsari *et al.*, 2021).
- Fabbri *et al.* (2018) ont montré que le β-myrcène réduisait de plus de 60% le nombre de cellules germinales d'*E. granulosus* en culture au bout de deux jours (à 10 µg/mL) ou de quatre jours (à 5 et 1 µg/mL).

2.4.2.1.2. Effet létal contre les protoscolex

2.4.2.1.2.1. Effet des HE entières

Des huiles essentielles variées ont été testées contre les protoscolex d'*E. granulosus in vitro*. Le but était d'évaluer leur capacité à tuer les protoscolex au bout d'un certain temps d'incubation. Ces résultats sont présentés dans le tableau 45. D'une étude à l'autre, nous pouvons voir que l'on ne travaille pas du tout avec les mêmes gammes de concentration (de 1 µg/mL à 50 mg/mL d'HE) ni avec les mêmes gammes de durée d'incubation (de quelques minutes à 60 jours). Il en ressort que :

- Les HE ayant les actions les plus rapides sont celles d'*Eucalyptus globulus*, *Curcuma longa*, *Curcuma zadoaria*, *Pistacia vera* et *Myrtus communis* avec une efficacité de 100% en moins de 5 minutes.

- L'HE de *Cinnamomum zeylanicum* présente des résultats variables d'une étude à l'autre, avec soit très peu d'efficacité puisqu'il faut 28 jours pour atteindre 50% de létalité, soit au contraire un effet fort et rapide avec 100% de létalité en 5 minutes. La composition de l'huile n'est pas détaillée dans l'étude de Fabbri *et al* (2020), ce qui ne nous permet pas de jauger si cette différence est due à une composition différente.
- Les HE mettant le plus de temps à agir aux concentrations testées sont celles de *Mentha pulegium*, *Mentha piperita*, *Thymus vulgaris* et *Origanum vulgare*.
- Les HE qui semblent avoir l'effet le plus rapide à la plus basse concentration sont celles de *Bunium persicum*, qui tue tous les protoscolex en 30 min à 6,25 µL/mL, et de *Zataria multiflora*, qui tue 98% des protoscolex en 20 minutes à 5 µL/mL.

Tableau 45 : Pouvoir létal des HE contre les protoscolex d'*E. granulosus* in vitro.

HE et composition si précisée	Efficacité sur les protoscolex	Etude
<i>Bunium persicum</i> Boiss γ-terpinène (46,1%), cuminaldéhyde (15,5%), p-cymène (6,7%), limonène (5,9%)	100 ± 0,0 % de mortalité en 30 min à 6,25 µL/mL : 10 min à 12,5 µL/mL et 5 min à 25 µL/mL	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016c)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> cinnamaldéhyde (91,8%), p-méthoxycinnamate (1,57%), α-pinène (1,25%) pour l'étude de Mahmoudvand <i>et al.</i>	7,36 ± 2,4% de viabilité au bout de 4 jours pour 200 µL/mL et 0% (pas d'IC précisé) au bout de 28 jours 35,14 ± 22,2% de viabilité au bout de 8 jours pour 100 µL/mL 71,8 ± 29% de viabilité au bout de 8 jours pour 50 µL/mL	(Fabbri <i>et al.</i> , 2020)
	100 ± 0,0 % de mortalité en 5 min à 50 et 100 µL/mL	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2017b)
<i>Curcuma longa</i> α-turmérone (27,1%), β- turmérone (21,8%), lphellandrène (8,8%), p-cymène (5,4%)	100 ± 0,0 % de mortalité en 20 min à 50 µL/mL et 5 min à 200 µL/mL	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2019)
<i>Curcuma zadoaria</i> pentadécane (29,6%), Δ-3-carène (14,7%), cis-acide cinnamique (8,4%)	100 ± 0,0 % de mortalité en 10 min à 150 µL/mL et 5 min à 300 µL/mL	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2020a)
<i>Eucalyptus globulus</i>	100% de mortalité en 3 min à une concentration de 0,5% et 1 min à 1% (pas d'IC précisé)	(Moazeni <i>et al.</i> , 2019)
<i>Ferula gummosa</i> b-pinène (57%)	30% de mortalité en 10 min à 100 µg/mL 100% de mortalité en 60 min à 50 µg/mL Cl ₅₀ = 17.18 µg/mL (pas d'IC précisé)	(Tabari <i>et al.</i> , 2019)
<i>Ferula macrecola</i> terpinolène (77,72%), n-nonanal (4,47%), linalol (4,35%)	100 ± 0,0 % de mortalité au bout de 20 min pour 150 µL/mL 100 ± 0,0 % de mortalité au bout de 30 min pour 300 µL/mL	(Alyousif <i>et al.</i> , 2021)
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill	100% de mortalité en 5 min à 0,25 mg/mL (pas d'IC précisé)	(Lashkarizadeh <i>et al.</i> , 2015)
<i>Mentha piperita</i> isomenthol, menthofurane et menthone	50% de mortalité en 24 jours à 1, 5 et 10 µg/mL (pas d'IC précisé)	(Maggiore <i>et al.</i> , 2012)
<i>Mentha pulegium</i> oxyde de pipéritone et myrcène	100% de mortalité en 18 jours pour 5 et 10 µg/mL 100% de mortalité en 24 jours pour 1 µg/mL (pas d'IC précisé)	(Maggiore <i>et al.</i> , 2012)
<i>Myrtus communis</i> L α-pinène (24,7%), 1,8-cinéole (19,6%), linalol (12,6%)	100 ± 0,0 % de mortalité en 5 min à 100 µL/mL ; en 10 min à 50 µL/mL et en 30 min à 12,5 µL/mL	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016b)
<i>Nigella sativa</i>	100% de mortalité en moins de 20 min pour 1 mg/kg (pas d'IC précisé)	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2014)

thymoquinone (42,4%), p-cymène (14,1%), carvacrol (10,3%), longifolène (6,1%)		
Origanum vulgare thymol (19,71%), carvacrol (20,14%), γ -terpinene (12,77%)	78% de mortalité en 60 jours à une concentration pour avoir 10 μ g/mL de thymol (pas d'IC précisé)	(Pensel <i>et al.</i> , 2014)
Pelargonium roseum citronellol (37,7%), géraniol (17,6%), citronellyl formate (11,0%)	80% de mortalité en 10 min à 100 μ g/mL 100% de mortalité en 60 min à 50 μ g/mL Cl ₅₀ = 8,52 μ g/mL (pas d'IC précisé)	(Tabari <i>et al.</i> , 2019)
Pinus nigra subsp. Pallasiana α -pinène (27,06%), β -caryophyllène (11,03%)	95% de mortalité en 10 min à 50 mg/mL et 100% en 60 min (pas d'IC précisé)	(Kozan <i>et al.</i> , 2019)
Pistacia vera var. Fandoghi limonène (26,21%), α -pinène (18,07%), α -thujène (9,31%), α -terpinolène (9,28%)	100% de mortalité en 10 min à 100 μ L/mL et en 5 min à 200 μ L/mL (pas d'IC précisé)	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016a)
Satureja khuzistanica carvacrol (94,9%)	100% de mortalité en 60 min pour 5 mg/mL et en 10 min pour 10 mg/mL (pas d'IC précisé)	(Moazeni <i>et al.</i> , 2012a)
Thymus vulgaris thymol (65,4 %), carvacrol (5,4%), bornéol (0,7%), bornyl acétate (0,1%)	65% de mortalité en 60 jours à une concentration pour avoir 10 μ g/mL de thymol (pas d'IC précisé)	(Pensel <i>et al.</i> , 2014)
Trachyspermum ammi L thymol (50,07%), γ -terpinène (23,92%), and p-cymène (22,9%)	100% de mortalité en 60 min pour 5 mg/mL et en 10 min pour 10 mg/mL (pas d'IC précisé)	(Moazeni <i>et al.</i> , 2012b)
Xanthium strumarium L cis- β -guaiène (34,2%), limonène (20,3%), bornéol (11,6%), bornyl acétate (4,5%)	80% de mortalité en 60 min à 20 mg/mL (pas d'IC précisé)	(Sharifi-Rad <i>et al.</i> , 2018)
Zataria multiflora Boiss	100 \pm 0,0 % de mortalité en 15 min avec 20 μ L/mL 98,6 \pm 0.5 % de mortalité en 20 min à 5 μ L/mL	(Karimi Yazdi <i>et al.</i> , 2020)

❖ Cas des traitements per-chirurgicaux

Une étude a réalisé l'expérience intéressante de comparer directement les effets *in vitro* de l'HE d'*Eucalyptus globulus* à 0,5% et 1% avec ceux des autres produits habituellement utilisés en chirurgie pour tuer les larves d'échinocoques : solution saline hypertonique à 5%, povidone iodée à 10% et nitrate d'argent à 0,5%. Chaque produit était incubé pendant 1 ou 3 minutes avec des protoscolex avant évaluation de la viabilité des parasites. L'HE d'*E. globulus* à 1% s'est avéré aussi efficace que la povidone iodée et le nitrate d'argent et beaucoup plus efficace que la solution saline hypertonique. Les résultats sont présentés dans le tableau 46. (Moazeni *et al.*, 2019)

Tableau 46 : Effet létal de plusieurs produits utilisés en chirurgie d'échinococcose kystique comparé à l'HE d'*E. globulus* (d'après Moazeni *et al.* (2019)).

Produit utilisé	% de parasites tués en 1 min	% de parasites tués en 3 min (pas d'IC précisé)
HE d' <i>E. globulus</i> à 0,5%	96.45 \pm 3.69	100
HE d' <i>E. globulus</i> à 1%	100 \pm 0	100
Solution saline à 5%	6.49 \pm 1.91	6,60
Povidone iodée à 10%	100 \pm 0	100
Nitrate d'argent à 0,5%	100 \pm 0	100
Contrôle négatif	6.12 \pm 2.40	6,08

Les solutions hypertoniques ou le nitrate d'argent sont toxiques pour les patients. Ils entraînent notamment des cholangites sclérosantes très problématiques. Afin d'évaluer la toxicité de l'HE d'eucalyptus sur ce point, Hosseini *et al.* (2020) ont injecté 0,3 mL d'HE d'eucalyptus à 1%, de solution saline hypertonique à 5% (contrôle positif) ou de solution saline isotonique (contrôle négatif) dans la vésicule biliaire de 18 lapins répartis en trois groupes.

Après quatre mois, les lapins étaient sacrifiés et leur foie étudié pour rechercher des signes de lésions hépatiques (cholangiographie, histologie). Bien que le foie des lapins ayant reçu de l'HE ne présentait pas de fibrose, il présentait des signes d'inflammation portale et de lésions des canaux biliaires, avec des zones de sténose et de dilatation. Ce sont des signes précoces de cholangite sclérosante. Ces lésions n'étaient pas retrouvées chez les lapins contrôle négatif, mais étaient présentes chez les lapins ayant reçu la solution saline à 5% avec une intensité comparable. La solution saline à 5% ainsi que l'HE d'eucalyptus ne devraient donc pas être utilisées en chirurgie en cas de communication entre un kyste et un canal biliaire.

2.4.2.1.2.2. Effets des constituants isolés

De nombreuses études ont travaillé sur des composants isolés d'HE, avec des effets parfois variables d'une étude à l'autre. Ont été testés :

- L'eugénol, qui semble plus efficace que l'albendazole puisqu'il ne lui faut que 30 minutes à 1 µL/mL pour tuer l'ensemble des protoscolex cultivés, contre 72 heures pour l'albendazole à 800 mg/mL (Maurice *et al.*, 2021).
- Le β-myrcène, qui ne présentait pas d'effet létal significatif sur les protoscolex à 1 µg/mL au bout de 16 jours, contrairement aux concentrations de 5 et 10 µg/mL qui tuaient tous les parasites dans cet intervalle. (Fabbri *et al.*, 2018)
- Le carvacrol, qui présente à un effet létal sur les protoscolex dès 1 µg/mL, avec 60% de parasites tués en 60 jour. A 10 µg/mL, il reste moins de 20% des parasites vivants en 12 jours. (Fabbri *et al.*, 2016)
- Le thymol, à une concentration de 10 µg/mL, il a permis de tuer l'ensemble des protoscolex en six jours d'après Yones *et al.* (2011), contre 60 jours pour Pensel *et al.* (2014). Elissondo *et al.* (2008) rapportent 50% de létalité à cette concentration en 12 jours. Pour Albani et Elissondo (2014), une association de 10 µg/mL de thymol et de 10 µg/mL d'albendazole permet de tuer 65% des protoscolex de *E. multilocularis* en 36 jours.
- Le cinnamaldéhyde, qui était bien plus efficace que l'HE de *Cinnamomum zeylanicum* dont il était extrait, a tué plus de 80% des protoscolex en quatre jours à 10 µg/mL, contre 28 jours pour 200 µg/mL d'HE. (Fabbri *et al.*, 2020)
- La thymoquinone, qui tuait 100% des protoscolex en 20 minutes à 0,5 mg/mL et en 10 minutes à 1 mg/mL, avait une meilleure efficacité que l'HE de *Nigella sativa* pour qui il fallait 20 minutes à 1 mg/mL. (Mahmoudvand *et al.*, 2014)
- Le citronellol : $CI_{50} = 4,88 \mu\text{g/mL}$ au bout d'une heure (Tabari *et al.*, 2019)
- Le b-pinène : $CI_{50} = 2,20 \mu\text{g/mL}$ au bout d'une heure (Tabari *et al.*, 2019)

- Le menthol : mort de tous les protoscolex en trois jours à 50 µg/mL, et en quatre jours pour 1 et 10 µg/mL (Yones *et al.*, 2011)
- L'isofuradiène : CI₅₀ = 8,87 µg/mL au bout d'une heure (Youssefi *et al.*, 2020)
- L'α-bisabolol : CI₅₀ = 103,68 µg/mL au bout d'une heure (Youssefi *et al.*, 2020)
- Le farnesol : CI₅₀ = 113,58 µg/mL au bout d'une heure (Youssefi *et al.*, 2020).

2.4.2.1.2.3. Cas particulier des nanoémulsions

Plusieurs études, non présentées dans le tableau 45, ont utilisé des nanoémulsions d'HE afin d'évaluer si cette présentation s'avérait plus efficace à inhiber les protoscolex que l'émulsion normale de l'HE. Ces études ont utilisé des nanoémulsions d'HE de *Zataria multiflora* Boiss ainsi que de l'eugénol isolé. D'après l'étude de Karimi Yazdi *et al.* (2020), il faut 10 minutes pour que 20 µL/mL de nanoémulsion de *Z. multiflora* tue tous les protoscolex, contre 15 minimum pour l'émulsion standard. Cela montre que la nanoémulsion est plus efficace que l'émulsion standard. Les performances des deux présentations sont comparables pour ce qui est de l'eugénol qui tue tous les protoscolex en 30 minutes à 1 µL/mL (Maurice *et al.*, 2021).

Dans l'étude de Moazeni *et al.* (2017), 1 mg/mL de nanoémulsion de *Z. multiflora* met 20 minutes pour arriver au même résultat, ce qui est moins bien que les résultats obtenus par Karimi Yazdi *et al.* (2020), alors même que la concentration est cinq fois plus élevée. Cette incohérence de ces résultats tient peut-être à la composition de l'HE utilisée, qui n'est pas détaillée dans ces articles.

2.4.2.1.3. Effet létal contre les métacestodes

Les HE de *Curcuma longa*, *Curcuma zadoaria*, *Ferula macrecola* et *Zataria multiflora* ont été testées sur des larves entières d'échinocoques. Généralement, l'HE met plus de temps à tuer le parasite sous forme de métacestode que de protoscolex. Par exemple, lorsque l'HE est injectée dans le métacestode, il faut douze minutes à l'HE de *C. zadoaria* pour tuer tous les parasites à 150 µL/mL et sept minutes à 300 µL/mL, contre respectivement dix et cinq minutes contre les protoscolex. (Alyousif *et al.*, 2021; Karimi Yazdi *et al.*, 2020; Mahmoudvand *et al.*, 2020a, 2019)

Hizem *et al.* (2019) ont réalisé une expérience intéressante en comparant les effets de l'HE entière de *Thymus capitatus* à ceux de fractions de l'HE et de ces composants principaux isolés. L'HE utilisée était composée à 82,4% de carvacrol. Elle a été fractionnée en sept extraits par chromatographie sur colonne. La fraction F1 était surtout constituée d'hydrocarbures (β-caryophyllène, limonène, p-cimène) et F2 de sesquiterpènes oxygénés (oxide de caryophyllène). F3, F4 et F5 étaient composés presque exclusivement de carvacrol (plus de 90%), tandis que F6 et F7 de carvacrol, bornéol et linalol dans des proportions variables. L'HE, ces fractions ainsi que leurs composants principaux (carvacrol, limonène, thymol, eugénol et β-caryophyllène) ont été incubés avec des métacestodes d'*E. multilocularis* pendant cinq jours à différentes concentrations. Il en est ressorti que :

- L'HE et les fractions F2, F3, F4 et F5 avaient le plus d'effet létal contre les métacestodes. La fraction F5 s'est révélée moins efficace à plus faible concentration. Leur CI₅₀ est présentée dans le tableau 47. L'HE entière est plus de cinq fois plus efficace que les fractions isolées.
- A 100 µM, le limonène était presque deux fois plus efficace que les autres composés isolés. Le carvacrol présentait une bonne efficacité pour des concentrations supérieures à 550 µM.

- La toxicité de l'HE et des fractions F2, F3 et F4 a été évaluée sur des fibroblastes humains et des cellules hépatiques de rats. Les fractions F2 et F4 présentent la plus grande marge thérapeutique, avec un indice de sélectivité autour de 2, ce qui reste peu.

Tableau 47 : CI₅₀ de l'HE de *T. capitatus* et de certaines de ses fractions sur les métacestodes d'*E. multilocularis* (d'après Hizem *et al.* (2019))

	CI ₅₀ à 5 jours d'incubation
HE de <i>T. capitatus</i>	1/49 970
F2	1/7 309
F3	1/9 991
F4	1/11 257

Il est intéressant de voir que les fractions d'HE les plus efficaces étaient celles qui étaient le plus riche en carvacrol, alors même que le carvacrol seul n'est efficace pas le plus efficace des composants isolés. Par ailleurs, aucune des fractions ne ressort comme étant plus efficace que l'HE totale, ce qui suggère une synergie entre les différents composants de l'HE. Toutefois, l'HE totale était plus toxique que les fractions isolées testées, ce qui peut compromettre son utilisation *in vivo*.

2.4.2.1.4. Altérations structurelles des huiles essentielles

De nombreuses études ont utilisé des techniques d'imagerie électronique afin d'évaluer les perturbations causées sur les parasites (cellules germinales, protoscolex ou métacestodes) par les composés aromathérapeutiques :

- les cellules germinales cultivées en présence de β -myrcène, de thymol, d'HE de *M. piperita*, d'HE de *M. pulegium* présentent une perte de turgescence et des zones de contraction. Les cellules en agrégats perdent aussi leur organisation normale. (Albani *et al.*, 2014; Fabbri *et al.*, 2018)
- les protoscolex en contact avec des HE ou leurs constituants présentent rapidement des déformations qui concernent surtout leur tégument : cloques, contractions en région rostrale avec désorganisation du rostre, perte des crochets et des microtriches, destruction des ventouses. Ces anomalies s'aggravaient avec le temps de mise en contact et se retrouvaient pour tous les composants évalués. (Albani *et al.*, 2014; Elisondo *et al.*, 2008; Fabbri *et al.*, 2018; Maggiore *et al.*, 2012; Maurice *et al.*, 2021; Pensel *et al.*, 2014)
- les métacestodes soumis aux HE ou à leurs constituants présentent une perte de turgescence et des anomalies concernant surtout la membrane prolifère. Cette dernière peut présenter une structure désorganisée, des zones enfoncées, jusqu'à complètement se détacher de la paroi fibreuse et à former des agrégats dans la vésicule. On note aussi une diminution du nombre de cellules constituant ce tissu. Ces anomalies se retrouvent suite à des incubations *in vitro* aussi bien qu'après collecte des kystes sur des souris traitées *in vivo* avec des HE. Une étude a aussi étudié la structure interne du parasite et rapporte une lyse complète des tissus, avec une structure vacuolaire et une disparition des microtriches.

(Albani et Elissondo, 2014; Fabbri *et al.*, 2020, 2018; Hizem *et al.*, 2019; Maggiore *et al.*, 2015, 2012; Moazeni *et al.*, 2014; Pensel *et al.*, 2014)

Ainsi, les HE et leurs constituants causent d'importants dommages à la membrane prolifère des métacestodes ainsi qu'au tégument des protoscolex, ce qui peut expliquer leur effet létal sur ces éléments parasitaires. Il est très important que les traitements contre les échinocoques soient capables de détruire la membrane prolifère des métacestodes car c'est elle qui est la source des cellules souches du parasite et donc de nouveaux protoscolex.

2.4.2.1.5. Effet d'induction de l'apoptose

Deux études se sont intéressées aux mécanismes cellulaires pouvant expliquer les effets létaux des HE sur les échinocoques et ont montré que certaines HE stimulaient l'entrée en apoptose chez les protoscolex. Alyousif *et al.* (2021) ont montré que l'HE de *Ferula macrecolea* stimule l'activité de la caspase-3 (augmentation de l'activité de 24.3, 35.3 et 48.3% respectivement aux concentrations de 75, 150 et 300 µg/mL) et donc l'apoptose chez les protoscolex après deux jours d'incubation. Pensel *et al.* (2014) ont quant à eux montré que le thymol et les HE d'*O. vulgare* et *T. vulgaris* provoquent une fragmentation de l'ADN chez les protoscolex, dès 8 heures d'incubation pour le thymol et 16 heures pour les HE. La fragmentation de l'ADN est un signe d'apoptose

2.4.2.2. Efficacité in vivo

2.4.2.2.1. Effet des HE sur l'infectivité des échinocoques *ex vivo*

Quatre études ont évalué l'effet des HE sur la capacité d'infection des protoscolex. Pour cela, des protoscolex étaient incubés avec l'HE ou l'un de ses composants avant d'être injectés par voie intrapéritonéale dans des souris. Au bout de cinq mois, les souris étaient autopsiées et les chercheurs comparaient les kystes développés avec les kystes développés chez des souris contrôle.

Les tests d'infectivité des HE de *Mentha pulegium* (à 10 µg/mL, 18 jours d'incubation), *Thymus vulgaris* (à 10 µg/mL, 60 jours d'incubation) et du thymol (à 10 µg/mL, 60 jours d'incubation) et du cinnamaldéhyde (à 50 µg/mL, trois jours d'incubation) montrent qu'aucun kyste ne se développe chez les souris infectées. Cela est cohérent avec le fait que les protoscolex utilisés ont été incubés dans des conditions entraînant la mort de tous les parasites, comme cela a été montré dans les expériences *in vitro* menées au préalable avec ces composants. (Fabbri *et al.*, 2020; Maggiore *et al.*, 2012; Pensel *et al.*, 2014)

Le test d'infectivité de l'HE d'*Origanum vulgare* (à 10 µg/mL, 60 jours d'incubation) montre une diminution de la masse totale des kystes développés chez les souris : 0.29 ± 0.4 g de kystes contre 6 ± 2.6 g pour les souris contrôle, sachant que $22.3 \pm 1.2\%$ protoscolex étaient vivants au bout de la période d'incubation (Pensel *et al.*, 2014). C'est donc ici une réduction par vingt des lésions d'échinococcose, ce qui surpasse l'effet attendu par la seule mort des protoscolex au cours de l'incubation. Il semble donc que l'HE diminue l'infectivité des protoscolex. Cela était aussi le cas du β -myrcène (à 10 µg/mL, 12 jours d'incubation) : les souris traitées ont développé 0.22 ± 0.4 g kystes contre 4.9 ± 1.2 g en l'absence de traitement (Fabbri *et al.*, 2018).

On pourra noter que la durée d'incubation des protoscolex est parfois très longue (60 jours).

2.4.2.2.2. Effet des HE sur le développement des kystes

Plusieurs études ont essayé de traiter des souris avec des préparations à base d'HE ou de certains de leurs constituants et ont étudié le développement de kystes à *E. granulosus*. Le traitement était soit commencé dès le jour de l'infection, alors que les kystes n'ont pas eu le temps de se former (visée prophylactique), soit il était commencé plusieurs mois après l'infection (visée curative). Le tableau 48 présente les résultats des expériences à visée curative, tandis que le tableau 49 présente les résultats des expériences à visée prophylactique. On remarque que les traitements testés sont efficaces pour diminuer le développement de kystes à *E. granulosus* chez les souris, que ce soit en préventif ou en curatif. L'eau aromatique de *Z. multiflora* parvient même à empêcher complètement le développement de la maladie lors d'administration quotidienne pendant huit mois. Dans toutes les études utilisant un contrôle positif à l'albendazole, le traitement aromathérapeutique était aussi efficace que l'albendazole contre *E. granulosus*.

Tableau 48 : Effets des huiles essentielles chez les souris atteintes d'échinococose.

Traitement utilisé	Protocole	Résultat	Etude
HE de <i>Zataria multiflora</i> Boiss en nanoémulsion	5 mois après infection, administration de 20 mg/kg de poids vif d'HE dans l'eau de boisson pendant deux mois. Contrôle négatif non traité.	Réduction significative du nombre de kystes (presque par trois). Réduction significative de la taille du plus grand kyste.	(Moazeni <i>et al.</i> , 2017)
Eau aromatique de <i>Z. multiflora</i> , contenant de l'HE	8 mois après infection, administration de 40 mL/L dans l'eau de boisson pendant 30 jours. Contrôle négatif non traité. Contrôle positif recevant 300 mg/kg de poids vif d'albendazole pendant 20 jours.	Réduction significative de la masse des kystes et de leur taille par rapport aux souris non traitées. Résultats comparables entre l'eau aromatique et l'albendazole.	(Moazeni <i>et al.</i> , 2014)
Thymol	6 mois après infection, traitement avec 40 mg/kg de poids vif par voie orale de thymol soit : *SID pendant 20 jours *BID pendant 10 jours. Contrôle négatif non traité ou recevant de l'huile d'olive. Contrôle positif recevant 25 mg/kg/j pendant 30 jours d'albendazole.	Réduction significative de la masse totale des kystes chez les souris traitées par rapport aux contrôles négatifs. Pas de différence significative entre les traitements.	(Maggiore <i>et al.</i> , 2015)
Carvacrol	4 mois après infection, traitement avec 40 mg/kg de poids vif de carvacrol pendant 20 jours. Contrôle négatif non traité. Contrôle positif recevant 25 mg/kg d'albendazole 30 jours.	Réduction significative de la masse totale des kystes chez les souris traitées par rapport au groupe non traité. Pas de différence significative entre les traitements.	(Fabbri <i>et al.</i> , 2016)

Tableau 49 : Effet préventif des huiles essentielles sur le développement de l'échinococcose.

Traitement utilisé	Protocole	Résultat	Etude
Eau aromatique de <i>Z. multiflora</i> , contenant de l'HE	Administration de 20 mL/L dans l'eau de boisson pendant 8 mois. Contrôle négatif non traité. Contrôle positif recevant 150 mg/kg de poids vif d'albendazole pendant 10 jours.	Absence de développement de kystes chez les souris traitées par l'eau aromatique ou l'albendazole.	(Moazeni <i>et al.</i> , 2014)
Thymol	Traitement avec 40 mg/kg de poids vif par voie orale de thymol soit : *SID pendant 20 jours *BID pendant 10 jours. Contrôle négatif non traité ou recevant de l'huile d'olive. Contrôle positif recevant 25 mg/kg/j pendant 30 jours d'albendazole.	Réduction significative de la masse totale des kystes chez les souris traitées par rapport aux contrôles négatifs. Pas de différence significative entre les traitements.	(Maggiore <i>et al.</i> , 2015)
B-myrcène	Traitement avec 250 mg/kg de poids vif de carvacrol pendant 30 jours. Contrôle négatif non traité. Contrôle positif recevant 25 mg/kg d'albendazole 30 jours. Euthanasie au bout de 5 mois.	Réduction significative de la masse totale des kystes chez les souris traitées par rapport aux contrôles négatifs. Pas de différence significative entre les traitements.	(Fabbri <i>et al.</i> , 2018)

Une étude, non présentée dans les tableaux, a mis en évidence une erreur de protocole expérimental. Elle a étudié l'effet curatif de l'HE de *Z. multiflora* chez des souris infectées cinq mois auparavant par injection sous-cutanée de protoscolex. Un groupe de souris recevait de l'albendazole et un groupe était non traité. Tous les groupes ont donné des résultats comparables au bout des 60 jours de traitement. Cela indique que le contrôle positif était invalide. Le mode d'infection, par voie sous-cutanée, est la différence majeure entre le protocole utilisé ici et ceux utilisés dans les autres études. Il est donc certainement inapproprié (Ahmadi *et al.*, 2020)

2.4.2.3. Bilan

Il existe de nombreux articles traitant de l'effet des huiles essentielles et de leurs constituants sur les échinocoques. Tous ces articles concernent les stades larvaires d'*E. granulosus* et *E. multilocularis*. Nous ne pouvons donc conclure quant à l'efficacité des HE à l'encontre des vers adultes. Sur les larves, elles sont cependant prometteuses puisqu'elles peuvent tuer les cellules germinales isolées, les protoscolex ainsi que les métacestodes entiers. Lorsque cela était recherché, les HE ou leurs constituants agissaient en attaquant le tégument des protoscolex ainsi que la membrane prolifère des métacestodes. Certaines études ont aussi montré que les HE de *F. macrecolea*, *T. vulgaris* et *O. vulgare* stimulaient l'apoptose au sein des protoscolex.

L'intérêt chez les individus atteints d'échinococcose est double. D'un côté, les HE sont capables de réduire ou d'empêcher le développement des kystes dans l'organisme. De l'autre,

certaines composés agissent assez rapidement pour être utilisés en peropérateur. Toutefois, il reste encore à mieux cerner le potentiel toxique de ces produits, puisque beaucoup d'études n'ont pas fait cette recherche. Les recherches de toxicité rencontrées sont présentées dans le tableau 50. Nous avons d'ailleurs vu que l'HE d'eucalyptus pouvait favoriser les cholangites sclérosantes lors d'injection dans les voies biliaires. Il faut aussi travailler sur la présentation des traitements, notamment la nanoémulsion qui semble augmenter l'efficacité des traitements.

Tableau 50 : Liste des HE et composants dont la toxicité a été étudiée dans les articles présentés.

HE ou molécule	Toxicité	Etude
<i>Thymus capitatus</i>	Sur des cellules hépatiques de rat : $Cl_{50} = 1/16\ 887$ Sur des fibroblastes humains : $Cl_{50} = 1/39\ 781$	(Hizem <i>et al.</i> , 2019)
<i>Myrtus communis</i> L	Test toxicité sur des souris : * $CM_{nl} = 1,84$ mL/kg ** $Cl_{50} = 2,23$ mL/kg. Pas d'effet significatif à l'analyse sanguine pour concentrations de 0,1 à 0,4 mL/kg en 14 jours.	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016b)
<i>Pistacia vera</i> (var. Fandoghi)	Test toxicité sur des souris : * $CM_{nl} = 1,94$ mL/kg ** $Cl_{50} = 2,69$ mL/kg. Pas d'effet significatif à l'analyse sanguine pour concentrations de 0,1 à 0,4 mL/kg en 14j	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016a)
<i>Bunium persicum</i> (Boiss)	Test toxicité sur des souris : * $CM_{nl} = 1,28$ mL/kg ** $Cl_{50} = 1,96$ mL/kg. Pas d'effet significatif à l'analyse sanguine pour concentrations de 0,1 à 0,4 mL/kg en 14 jours.	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016c)
<i>Curcuma longa</i>	Test toxicité sur des souris : * $CM_{nl} = 1,16$ mL/kg ** $Cl_{50} = 1,93$ mL/kg en 24h. Pas d'effet significatif à l'analyse sanguine pour concentrations de 0,1 à 0,4 mL/kg en 14 jours.	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2019)
<i>Curcuma zadoaria</i> L	Test toxicité sur des souris : * $CM_{nl} = 0,96$ mL/kg ** $Cl_{50} = 1,76$ mL/kg en 24h. Pas d'effet significatif à l'analyse sanguine pour concentrations de 0,15 à 0,6 mL/kg en 14 jours.	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2020a)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Test toxicité sur des souris : * $CM_{nl} = 1,52$ mL/kg ** $Cl_{50} = 2,07$ mL/kg. Pas d'effet significatif à l'analyse sanguine pour concentrations de 0,1 à 0,4 mL/kg en 14 jours.	(Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2017b)
Eugénol	4.7% à 8.3% de macrophages tués à 0,2 et 1 μ L/mL d'HE en émulsion standard, et 3,7 et 7,2% en nanoémulsion.	(Maurice <i>et al.</i> , 2021)

* CM_{nl} : concentration maximale non létale

2.4.3. Utilisation contre les Nématodes

Il existe plus d'une centaine d'articles traitant de l'utilisation des huiles essentielles contre les Nématodes. La plupart concerne les strongles, en particulier les strongles gastro-intestinaux des Ruminants. Quelques articles étudient d'autres espèces de nématodes :

- Dix articles concernent *Anisakis*
- Deux articles concernant les strongyloïdes
- Six articles concernant les ascarides (quatre concernant *Parascaris* et *Ascaris suum* ; deux articles concernant le genre *Toxocara*)

2.4.3.1. Utilisation des huiles essentielles contre les strongles

La recherche « strongylida essential oil » donne 34 résultats sur le moteur de recherche Pubmed, contre 44 résultats pour la recherche « gastrointestinal nematode essential oil ». Nous avons restreint notre travail aux articles traitant des huiles essentielles considérées comme antiparasitaires par les guides pratiques d'aromathérapie et présentées dans la partie 2.2.3.. Cela nous permettra de vérifier s'il existe des études expérimentales qui appuient les informations données dans ces guides. Nous présenterons donc 15 articles dans cette partie dont, six présentent une partie expérimentale *in vivo*. Comme dit précédemment, toutes les études trouvées concernent des strongles digestifs, principalement *Haemonchus contortus* mais on retrouve aussi des vers des genres *Trichostrongylus* et *Cooperia*.

2.4.3.1.1. Effets des huiles essentielles sur les strongles gastrointestinaux *in vitro*

2.4.3.1.1.1. Inhibition de l'éclosion des œufs de strongles

❖ HE entières

De nombreuses HE ont été testées au cours de tests d'inhibition de l'éclosion des œufs de strongles et les résultats sont présentées dans le tableau 51. Il en ressort que :

- Toutes les HE testées étaient capables d'inhiber l'éclosion des œufs de strongles de manière significative.
- Les résultats de l'étude de Jiménez-Penago *et al.* (2021) suggèrent que les œufs de *Cooperia* sp étaient plus résistants au traitement par les HE d'*O. vulgare* et de *P. dioica* que les œufs d'*H. contortus*.

Tableau 51 : Efficacité des huiles essentielles à inhiber l'éclosion des œufs de strongles gastrointestinaux.

HE et composition si précisée	Effet observé	Etude
<i>Artemisia campestris</i> beta-pinène (36,4%), 2-undecanone (14,7%), limonène (10,57%), benzène (6,3%)	Cl ₅₀ = 0,93 mg/mL en 48h contre <i>H. contortus</i>	(Abidi <i>et al.</i> , 2018)
<i>Artemisia lancea</i> 1,8-cinéol (34,56%), camphre (16,65%)	Cl ₅₀ = 1,82 mg/mL en 48h contre <i>H. contortus</i>	(Zhu <i>et al.</i> , 2013)
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	12% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	(Saha <i>et</i> Lachance, 2019)

<i>Cymbopogon martinii</i> géraniol (81,4%)	CI ₅₀ = 0,13 mg/mL en 48h contre <i>H. contortus</i> et <i>Trichostrongylus</i> sp	(Katiki et al., 2011)
<i>Cymbopogon martinii</i> (Roxb.) Wats.	8,1% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	Saha et Lachance, 2019)
<i>Cymbopogon schoenanthus</i> géraniol (62,5%)	CI ₅₀ = 0,04 mg/mL en 48h contre <i>H. contortus</i> et <i>Trichostrongylus</i> sp	(Katiki et al., 2011)
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	17% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	Saha et Lachance, 2019)
<i>Eucalyptus staigeriana</i> α-pinène (3,27%), β-pinène (2,15%), β-myrcène (0,89%), α-phellandrène (1,89%), o-cymène (1,76%), (+)-limonène (28,82%), eucalyptol (5,39%)	CI ₅₀ = 0,324 mg/mL en 48h contre <i>H. contortus</i>	(Macedo et al., 2010)
<i>Melaleuca alternifolia</i> terpinène-4-ol (42,98%), g-terpinène (20,15%), a-terpinène (9,85%), 1.8-cinéol (6,03%), terpinolène (4,15%).	CI ₅₀ = 0,43 mg/mL en 24h contre <i>H. contortus</i>	(T. H. Grando et al., 2016)
<i>Mentha piperita</i> menthol (42,5%) pour Katiki et al. (2011)	CI ₅₀ = 0,26 mg/mL en 48h contre <i>H. contortus</i> et <i>Trichostrongylus</i> sp	(Katiki et al., 2011)
	12% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	Saha et Lachance, 2019)
<i>Ocimum basilicum</i> L.	15% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	Saha et Lachance, 2019)
<i>Ocimum gratissimum</i> eugénol (43.7%) et 1,8-cinéol (32.71%)	96.94 ± 2.44 d'inhibition à 0,25% en 48h 57.08 ± 2.29 d'inhibition à 0,0625% en 48h contre <i>H. contortus</i>	(Pessoa et al., 2002)
<i>Origanum vulgare</i> eugénol (76,3%), limonène (6,2%)	CI ₅₀ = 0,17 – 0,28 µg/µL en 24h contre <i>H. contortus</i> CI ₅₀ = 0,44-1,93 µg/µL en 24h contre <i>Cooperia</i> sp	(Jiménez-Penago et al., 2021)
<i>Pelargonium asperum</i> Willd. cv. Bourbon	16% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	Saha et Lachance, 2019)
<i>Pimienta dioica</i> eugénol (72,6%), caryophyllène oxide (6,1%), β-myrcène (4,2%), eucalyptol (3,4%)	CI ₅₀ = 0,12-0,31 µg/µL en 24h contre <i>H. contortus</i> CI ₅₀ = 0,34-0,44 µg/µL en 24h <i>Cooperia</i> sp	(Jiménez-Penago et al., 2021)
<i>Solidago canadensis</i> L	19,0% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	Saha et Lachance, 2019)
<i>Thymus vulgaris</i> thymol (50,22), p-cymène (23,76%), γ-terpinène (6,00%), linalol (4,75%), α-pinène(1,73%), camphre (1,48%), cis-sabinène hydrate (1,21%) pour Ferreira et al. (2016)	CI ₅₀ = 0,436 mg/mL en 24h contre <i>H. contortus</i>	(Ferreira et al., 2016)
	13% d'éclosion à 8,75 mg/mL en 48h contre un mélange de <i>Haemonchus</i> sp. (55.5%), <i>Trichostrongylus</i> sp. (28.0%), <i>Cooperia</i> sp. (15.0%) et <i>Oesophagostomum</i> sp. (1.5%)	Saha et Lachance, 2019)

Sousa *et al.* (2021) ont comparé les effets ovicides de l'HE de seize cultivars différents d'*Ocimum basilicum* : Anise, Napoletano, Genovese, Ararat, Edwina, Dark Opal, Italian Large Leaf, Magical Michael, Mrs Burns, Nufar F1, Purple Ruffles, Italian Large Leaf, Italian Large Red Leaf, Limoncino, Maria Bonita et l'hybride Genovese × Maria Bonita. Leurs composants majoritaires étaient le citral, le méthyl chavicol, le linalol et l'eugénol, dans des proportions différentes. Le cultivar le plus efficace était le cultivar Napoletano (26% linalol, 54% méthyl chavicol) avec une CI_{50} de 0,56 mg/mL en 48h d'incubation. Les CI_{50} s'échelonnait ensuite jusque 2,22 mg/mL. La composition des différentes HE ne permettait pas d'expliquer l'efficacité de l'HE. En effet, le cultivar Purple Ruffles (18% linalol, 57% méthyl chavicol ; CI_{50} = 2,22 mg/mL en 48h) fait par exemple partie des deux moins bonnes HE, alors qu'ils possèdent les mêmes principaux composants que le cultivar Napoletano. Cela suggère que les composants mineurs présentent un intérêt non négligeable dans la détermination des propriétés des HE.

❖ Composants isolés

Plusieurs composants isolés ont également été testés pour leur propriété à inhiber l'éclosion des œufs de strongles. Le thymol (CI_{50} = 0,442 mg/mL en 24h), le 1,8-cinéol (CI_{50} = 4,64 mg/mL en 48h), le terpinèn-4-ol (CI_{50} = 0,43 mg/mL en 24h), l'eugénol (CI_{50} = 1,39 mg/mL en 48h), le méthyl chavicol (CI_{50} = 0,66 mg/mL en 48h), le linalol (CI_{50} = 1,74 mg/mL en 48h) et le citral (CI_{50} = 0,66 mg/mL en 48h) en sont capables (Ferreira *et al.*, 2016; T. H. Grando *et al.*, 2016; Sousa *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2013). Pessoa *et al.* (2002) rapportent aussi une inhibition de plus de 94.56 ± 2.62 % des oocystes par l'eugénol à 0,25% de concentration en 48h d'incubation. Par contre, le camphre possède peu d'effet ovicide (12.8 ± 4.92 % d'inhibition à 10 mg/mL en 48h) (Zhu *et al.*, 2013). En comparant ces résultats avec ceux présentés dans le tableau précédent, on remarque que :

- Le thymol a une efficacité équivalente à l'HE de *T. vulgaris* dont il est le composant majoritaire. C'est aussi le cas pour le terpinèn-4-ol et l'HE de *M. alternifolia* et l'eugénol et l'HE d'*O. gratissimum*.
- Le 1,8-cinéol et le camphre sont moins efficaces que l'HE d'*A. lancea* dont ils sont les composants majoritaires. C'est aussi le cas pour le linalol et le méthyl chavicol, composants majoritaires de l'HE d'*O. basilicum* cultivar Napoletano.

Sousa *et al.* (2021) ont cherché à combiner citral, méthyl chavicol et linalol afin de mimer les compositions de trois variants d'*O. basilicum* : Genovese (57% linalol, 27% méthyl chavicol ; CI_{50} = 0,62 mg/mL), Mrs Burns (38% linalol, 49% citral ; CI_{50} = 0,97 mg/mL) et Italian Large Leaf (Richters) (64% linalol, 11% eugénol ; CI_{50} = 2,22 mg/mL). Il en est ressorti que :

- Les associations d'eugénol et de linalol et de méthyl chavicol et de linalol sont plus efficaces que leurs composés isolés (respectivement CI_{50} = 0,44 mg/mL et CI_{50} = 0,65 mg/mL).
- L'association de citral et de linalol (CI_{50} = 0,69 mg/mL) est moins efficace que le citral isolé mais est plus performante que l'HE d'*O. basilicum* var. Mrs Burns.
- L'association la plus efficace est celle correspondant au variant Italian Large Leaf (64% linalol et 11% eugénol) : près de trois fois plus efficace que l'HE correspondante alors même que ce sont les composés les moins efficaces individuellement.
- L'efficacité de l'association correspondant au variant Genovese (linalol + méthyl chavicol) n'est pas significativement différente de celle de l'HE.

2.4.3.1.1.2. Inhibition du développement des larves de strongles

Un autre test consiste à évaluer la capacité de développement des larves avec passage du stade L1 au stade L3. Trois études ont incubé des œufs de *H. contortus* avec des HE et ont dénombré ou bien le nombre de larve de chaque stade au bout de 6 jours, ou bien le nombre de larve L1 au bout de 24 heures, 48 heures ou quatre jours. Une étude a aussi évalué la capacité des HE à inhiber la sortie de mue des larves L3. Ainsi :

- L'HE d'*Artemisia lancea* a une CI₅₀ de 1,66 mg/mL pour le développement des larves L1 en 48 heures. Elle est respectivement de 5,07 et 7,80 mg/mL pour ses composants principaux, le 1,8-cinéol et le camphre. (Zhu *et al.*, 2013)
- L'HE d'*Eucalyptus staigeriana* a une CI₅₀ de 1,702 mg/mL pour le développement des larves L1 en 24h. (Macedo *et al.*, 2010)
- L'HE de *Thymus vulgaris* et le thymol inhibent le développement des larves L1 et L2 en larves L3 avec des CI₅₀ respectives de 0,0131 et 0,0221 mg/mL. (Ferreira *et al.*, 2016)
- Les HE de *Cymbopogon schoenanthus*, *Cymbopogon martinii* et *Mentha piperita* inhibent le développement des larves L3 avec des CI₅₀ respectives de 0,27 mg/mL, 0,35 mg/mL et 0,91 mg/mL en quatre jours. Elles inhibent aussi la sortie de mue des larves L3 avec des CI₅₀ respectives de 24,66 mg/mL, 28,17 mg/mL et 61,93 mg/mL. (Katiki *et al.*, 2011)

Katiki *et al.* (2011) ont aussi fait un test d'inhibition de la nutrition des larves L1 de *H. contortus*, ce qui pourrait expliquer une incapacité du parasite à assurer ses autres fonctions (motilité, développement...) par manque d'énergie. Les CI₅₀ respectives des HE de *Cymbopogon schoenanthus*, *Cymbopogon martinii* et *Mentha piperita* étaient 0,009 mg/mL, 0,03 mg/mL et 0,07 mg/mL au bout de 26 heures.

2.4.3.1.1.3. Effet des huiles essentielles sur la vitalité des larves L3

La vitalité des larves L3 est évalué avec des tests de migration larvaire après incubation avec des produits aromathérapeutiques. Les résultats sont présentés dans le tableau 52. Bortuluzzi *et al.* (2021) ont aussi testé le limonène, qui s'est avéré sans effet après 42h d'incubation avec les larves de *H. contortus* et *Trichostrongylus sp.*

Tableau 52 : Inhibition de la migration des larves L3 de strongles par les huiles essentielles et de leurs composants majoritaires

HE et composition si précisée	Effet observé	Etude
<i>Artemisia lancea</i> 1,8-cinéol (34,56%), camphre (16,65%)	CI ₅₀ = 1,43 mg/mL contre <i>H. contortus</i> après 3h d'incubation puis 3h de migration	(Zhu <i>et al.</i> , 2013)
<i>Coriandrum sativum</i>	Inhibition en 24h de plus de 50% des larves à partir d'une concentration de 0,5% pour <i>H. contortus</i> , <i>T. axei</i> et <i>T. vitrinus</i> , de 0,25% pour <i>T. circumcincta</i> , de 1% pour <i>T. colubriformis</i> . Pas d'inhibition significative de <i>C. oncophora</i> pour des concentrations jusque 2% en 24h.	Helal <i>et al.</i> (2020)
Eugénol	Inhibition en 24h de plus de 50% des larves à partir d'une concentration de 2% pour <i>H. contortus</i> , <i>T. axei</i> , <i>T. circumcincta</i> et <i>T. vitrinus</i> . Pas d'inhibition significative de <i>C. oncophora</i> et de <i>T. colubriformis</i> pour des concentrations jusque 2% en 24h.	
Géranol	Inhibition en 24h de plus de 50% des larves à partir d'une concentration de 2% pour <i>H. contortus</i> , de 1% pour <i>T. axei</i> et de 0,25% pour <i>T. circumcincta</i> . Pas d'inhibition significative de <i>C. oncophora</i> , <i>T. vitrinus</i> et <i>T. colubriformis</i> pour des concentrations jusque 2% en 24h.	
Géranyl acétate	Pas d'inhibition significative de <i>C. oncophora</i> , <i>H. contortus</i> , <i>T. colubriformis</i> , <i>T. circumcincta</i> , <i>T. vitrinus</i> ni <i>T. axei</i> pour des concentrations jusque 2% en 24h.	
Linalol	Inhibition en 24h de plus de 50% des larves à partir d'une concentration de de 0,125% pour <i>T. circumcincta</i> , de 0,25% pour <i>T. axei</i> et de 1% pour <i>T. colubriformis</i> , <i>T. vitrinus</i> et <i>H. contortus</i> . Pas d'inhibition significative de <i>C. oncophora</i> pour des concentrations jusque 2% en 24h.	
Méthyl iso-eugénol	Inhibition en 24h de plus de 50% des larves à partir d'une concentration de 0,5% pour <i>H. contortus</i> et <i>T. circumcincta</i> , de 2% pour <i>T. axei</i> et <i>T. vitrinus</i> . Pas d'inhibition significative de <i>C. oncophora</i> et <i>T. colubriformis</i> pour des concentrations jusque 2% en 24h.	
<i>Cymbopogon citratus</i>	CI ₅₀ = 7,19 mg/mL contre un mélange de <i>Haemonchus sp.</i> (55.5%), <i>Trichostrongylus sp.</i> (28.0%), <i>Cooperia sp.</i> (15.0%) et <i>Oesophagostomum sp.</i> (1.5%) après 3h d'incubation et 24h de migration	(Saha et Lachance, 2019)
<i>Cymbopogon martinii</i>	CI ₅₀ = 31,01 mg/mL contre un mélange de <i>Haemonchus sp.</i> (55.5%), <i>Trichostrongylus sp.</i> (28.0%), <i>Cooperia sp.</i>	(Saha et Lachance, 2019)

	(15.0%) et <i>Oesophagostomum sp.</i> (1.5%) après 3h d'incubation et 24h de migration	
<i>Melaleuca alternifolia</i> terpinène-4-ol (42,98%), g-terpinène (20,15%), a-terpinène (9,85%), 1,8-cinéol (6,03%), terpinolène (4,15%).	88,04% d'inhibition à 56 mg/mL contre <i>H. contortus</i> après 24h d'incubation et 24h de migration	(T. H. Grando <i>et al.</i> , 2016)
Terpinène-4-ol	82,40% d'inhibition à 3,5 mg/mL contre <i>H. contortus</i> après 24h d'incubation et 24h de migration	
<i>Mentha piperita</i> menthol (41,86%), menthone (27,68%), 1,8-cinéol (7,45%), iso-menthone (7,19%), menthyl acétate (5,34%), limonène (2,71%)	CI ₅₀ = 4,23 mg/mL en 42h contre des larves de <i>H. contortus</i> et <i>Trichostrongylus sp</i>	(Bortoluzzi <i>et al.</i> , 2021)
<i>Mentha villosa</i> Hubs Récoltée en 2017 (carvone 68,8%, limonène 17,49%) ou en 2018 (carvone 83,87% et limonène 6,81%)	CI ₅₀ = 3,59 et 3,04 mg/mL en 42h contre des larves de <i>H. contortus</i> et <i>Trichostrongylus sp</i> , respectivement pour les plantes récoltées en 2017 et en 2018, sans que la différence soit significative.	(Bortoluzzi <i>et al.</i> , 2021)
Carvone	CI ₅₀ = 1,96 mg/mL en 42h contre des larves de <i>H. contortus</i> et <i>Trichostrongylus sp</i>	
<i>Ocimum basilicum</i>	CI ₅₀ = 21,59 mg/mL contre un mélange de <i>Haemonchus sp.</i> (55.5%), <i>Trichostrongylus sp.</i> (28.0%), <i>Cooperia sp.</i> (15.0%) et <i>Oesophagostomum sp.</i> (1.5%) après 3h d'incubation et 24h de migration	(Saha et Lachance, 2019)
<i>Origanum vulgare</i> eugénol (76,3%), limonène (6,2%)	CI ₅₀ < 0,06 µg/µL en 24h d'incubation contre <i>H. contortus</i> CI ₅₀ = 0,02-0,12 µg/µL en 24h contre <i>Cooperia sp</i>	(Jiménez-Penago <i>et al.</i> , 2021)
<i>Pimenta dioica</i> eugénol (72,6%), caryophyllène oxide (6,1%), β-myrcène (4,2%), eucalyptol (3,4%)	CI ₅₀ < 0,0002 µg/µL en 24h d'incubation contre <i>H. contortus</i> CI ₅₀ = 7,96-21 µg/µL en 24h contre <i>Cooperia sp</i>	(Jiménez-Penago <i>et al.</i> , 2021)
<i>Thymus vulgaris</i> thymol (50,22%), p-cymène (23,76%), γ-terpinène (6,00%), linalol (4,75%), α-pinène (1,73%), camphre (1,48%), cis-sabinène hydrate (1,21%)	CI ₅₀ = 0,338 mg/mL en 24h contre <i>H. contortus</i>	(Ferreira <i>et al.</i> , 2016)
Thymol	CI ₅₀ = 0,497 mg/mL en 24h contre <i>H. contortus</i>	

Helal *et al.* (2020) ont évalué l'inhibition de la migration des larves par l'HE de *Coriandrum sativum*, le linalol, l'eugénol, le méthyliso-eugénol, le géraniol et le géranyl acétate au bout de 24h d'incubation. Les larves étaient des larves L3 de *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus axei*, *Teladorsagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Trichostrongylus vitrinus* et *Cooperia oncophora*. Les auteurs ont aussi testé une association d'HE de *C. sativum* enrichie en linalol. On remarque que :

- Le géranyl acétate ne montrait aucune propriété inhibitrice aux concentrations testées (jusque 2%).

- L'efficacité des produits testés était variable d'une espèce de strongle à l'autre. L'espèce la plus sensible pour tous les produits était *T. circumcincta* (plus de 50% d'inhibition des larves à des concentrations de 0,25 à 0,5% pour tous les produits sauf le géranyl acétate) et la plus résistante était *C. oncophora* (aucune inhibition significative des larves, quelque soit le composant testé et jusque 2% de concentration).
- L'association de l'HE et de linalol a un effet synergique sur l'inhibition de la migration des larves de strongles. Hormis pour *C. oncophora*, la combinaison de l'HE et du linalol avait des effets comparables avec le lévamisole pour les concentrations de 1% et 2%. Les CI₅₀ s'échelonnent de 0,11% à 0,26% pour ces parasites.

La résistance de *C. oncophora* au traitement pourrait s'expliquer par une impossibilité de l'HE à pénétrer au travers de sa cuticule. En effet, les auteurs ont observé les effets de la combinaison d'HE et de linalol sur les larves par imagerie électronique à balayage et mis en évidence que les larves de toutes les espèces hormis *C. oncophora* présentaient des lésions (érosion, fissures) de la cuticule après incubation 24 heures.

2.4.3.1.1.4. Inhibition de la motilité des strongles adultes

Deux études ont évalué la motilité des vers adultes de *H. contortus* après incubation avec des HE :

- A 0,5 mg/mL, l'HE d'*Artemisia campestris* tue 66% des vers adultes en 8 heures contre 75% pour l'albendazole à 1 mg/mL. L'HE présente un effet significatif dès 6 heures d'incubation, contre 4 heures pour l'albendazole (Abidi *et al.*, 2018).
- L'effet significatif de l'HE de *Thymus vulgaris* et du thymol est retrouvé dès 2 heures d'incubation à respectivement 0,5 mg/mL et 0,25 mg/mL et est comparable à celui du lévamisole à 20 mg/mL. A ces concentrations, aucun ver n'est motile au bout de 8 heures d'incubation (Ferreira *et al.*, 2016).

2.4.3.1.2. Effets des huiles essentielles sur les strongles gastrointestinaux *in vivo*

Six études ont travaillé sur l'intérêt des HE contre les strongles gastrointestinaux *in vivo*. Trois études ont été réalisées sur des rongeurs (souris et gerbilles) et trois sur des petits ruminants. Les protocoles des études sont présentés dans le tableau 53.

Ces expériences montrent que :

- Certaines HE étaient capables de diminuer l'excrétion d'oocystes des animaux après traitement. C'est le cas de l'HE d'*Artemisia campestris*, qui réduit significativement l'excrétion à toutes les doses testées. Elle diminuait l'excrétion au maximum de 72% à la dose de 5 g/kg, ce qui est moins bon que le contrôle à l'albendazole, qui réduit l'excrétion de 87% (Abidi *et al.*, 2018). Notons que cette dose est très élevée. L'HE d'*E. staigeriana* était aussi efficace puisqu'elle réduisait d'environ 70% l'excrétion des oocystes à 500 mg/kg, de manière comparable à l'ivermetine (Macedo *et al.*, 2010). L'HE de *Cymbopogon schoenanthus* ne présentait quant à elle aucun effet significatif sur l'excrétion des oocystes à 180 et 360 mg/kg dans les conditions de l'étude de Katiki *et al.* (2012).
- Certaines HE étaient aussi capables de diminuer le nombre de vers adultes présents dans le tractus digestif des animaux. L'effet de l'HE d'*Artemisia campestris* était comparable avec celui de l'albendazole à la dose de 5g/kg, avec une réduction de plus de 70% du nombre de vers présents. Toutefois, le dosage de 2 g/kg n'était pas significativement différent du groupe

non traité (Abidi *et al.*, 2018). L'HE de *Melaleuca alternifolia* en émulsion standard (0,75 mL/kg) et en nanoémulsion (0,5 mL/kg), ainsi que le terpinèn-4-ol (0,5 mL/kg) réduisait de manière significative l'excrétion des oocystes de 43 à 48% (Grando *et al.*, 2016). Ni l'HE d'*Artemisia annua* ni celle de *Cymbopogon schoenanthus* ne montraient pas d'effet significatif sur le portage parasitaire dans leurs conditions expérimentales respectives (Katiki *et al.*, 2012; Squires *et al.*, 2011).

Tableau 53 : Protocoles utilisés par les études *in vivo* concernant les strongles gastrointestinaux et leur sensibilité aux huiles essentielles.

Etude	Protocole
(Abidi <i>et al.</i> , 2018)	Après infection artificielle cinq groupes de souris (n=6) par des L3 de <i>Heligmosomoides polygyrus</i> (strongle gastrointestinal des rongeurs), initiation d'un traitement pendant 6j avec 22 mg/kg d'albendazole ou 2, 4 ou 5 g/kg d'HE d' <i>Artemisia campestris</i> par voie orale. Suivi coprologique le temps du traitement et autopsie à la fin pour évaluation du portage parasitaire.
(Grando <i>et al.</i> , 2016)	Infection artificielle de sept groupes de gerbilles (n=5) par des L3 de <i>H. contortus</i> , traitée à J5, J7 et J9 post-infection avec de l'HE de <i>Melaleuca alternifolia</i> en émulsion standard (0,5 ou 0,75 mL/kg), en nanoémulsion (0,2 ou 0,5 mL/kg) ou par du terpinèn-4-ol (0,2 ou 0,5 mL/kg). Un groupe d'animaux est non traité. Sacrifice à J12 pour évaluation du portage parasitaire. Quatre groupes de gerbilles (n=3) traités non infectés permet une évaluation de la toxicité (suivi des paramètres sanguins).
(Ferreira <i>et al.</i> , 2016)	Infection artificielle de cinq groupes de moutons (n=6) par des L3 de <i>H. contortus</i> résistantes au benzimidazolés. Début d'excrétion à 30 jours donc initiation du traitement par ou bien 75, 150 ou 300 mg/kg d'HE de <i>Thymus vulgaris</i> à J0, J6 et J12 ou bien une dose de monepantel. Présence d'animaux non traités. Suivi coprologique sur 12 jours.
(Katiki <i>et al.</i> , 2012)	Infection artificielle de trois groupes d'agneaux (n=6) par des L3 de <i>H. contortus</i> résistantes au benzimidazolés, qui reçoivent en traitement soit de l'eau distillée, soit 180 ou 360 mg/kg d'HE de <i>Cymbopogon schoenanthus</i> par voie orale trois jours de suite, à partir du 26 ^{ème} jour post-infection. Pendant 20 jours après traitement, suivi coprologique et sanguin et autopsie pour évaluation du portage parasitaire à la fin.
(Macedo <i>et al.</i> , 2010)	Infection artificielle de trois groupes de chèvres (n=10) par des L3 de <i>H. contortus</i> . Initiation d'un traitement 21 jours après par de l'ivermectine (0,2 mg/kg) ou de l'HE d' <i>Eucalyptus staigeriana per os</i> (500 mg/kg) pour 22 jours, sauf chez des chèvres contrôle. Suivi coprologique sur la période.
(Squires <i>et al.</i> , 2011)	Infection artificielle de quatre groupes de gerbilles (n=10) par des L3 de <i>H. contortus</i> et administration pendant cinq jours à partir du 4 ^{ème} jour post-infection de 300 mg/kg de poids vif d'HE d' <i>Artemisia annua</i> diluée dans de l'huile d'olive et du Labrasol. Détermination du portage parasitaire en fin d'expérimentation.

❖ Effet retard des HE

L'étude de Katiki *et al.* (2012) présente également une expérience intéressante qui consistait à incuber les oocystes récupérés dans les selles des agneaux traités un, cinq, dix et quinze jours après traitement, afin d'évaluer leur capacité à éclore en 24 heures et à former des larves en 5 jours. En effet, les agneaux peuvent excréter une partie des HE reçues dans leurs selles et donc

potentiellement influencer le développement des parasites une fois rejetés dans l'environnement. Il en ressort que, hormis une inhibition partielle du développement larvaire chez les oocystes récoltés le lendemain du traitement, aucune inhibition n'a été notée sur la capacité d'éclosion des œufs. Toutefois, l'HE de *C. schoenanthus* n'ayant pas été efficace ni à réduire l'excrétion des oocystes, ni à réduire le portage parasitaire, ce résultat ne doit pas être inféré à l'ensemble des HE et il est possible que des effets antiparasitaires des HE soient retrouvés dans l'environnement après excrétion.

L'HE de *C. schoenanthus* avait été très prometteuse lors de test *in vitro* (Katiki *et al.*, 2011) et la dose testée ici avait été choisie grâce à une étude pilote prometteuse sur des agneaux infectés naturellement par des strongles gastrointestinaux. Il se peut donc que l'expérience ait échoué pour des raisons annexes que l'efficacité intrinsèque de l'huile, comme une mauvaise diffusion du produit.

2.4.3.1.3. Bilan

Nous avons vu que les HE et certains de leurs constituants étaient capables d'inhiber différents stades parasitaires des strongles gastrointestinaux *in vitro* et *in vivo*. Elles inhibent l'éclosion des oocystes, la formation des larves L3 et la capacité de nutrition des larves L1 et tuent ou paralysent les larves L3 *in vitro*. D'une espèce à l'autre de strongles, les effets sont plus ou moins puissants. Ainsi, les larves de *Trichostrongylus* sp et de *Haemonchus contortus* semblent plus sensibles aux HE que les larves de *Cooperia oncophora*. Cela peut s'expliquer par une plus grande résistance de sa cuticule aux HE. Il peut donc être délicat d'extrapoler des résultats obtenus avec une espèce de vers pour une autre espèce, même proche. *In vivo*, certaines HE ont pu diminuer l'excrétion des oocystes ainsi que le nombre de vers adultes présents dans l'estomac et l'intestin des animaux.

Quelques-unes de études ont évalué la toxicité des produits testés. Helal *et al.* (2020) rapportent une concentration létale pour 50% des cellules rénales canines utilisées à 1,17% pour leur combinaison d'HE de coriandre et de linalol, sans toxicité significative pour les concentrations de moins de 1%. Plusieurs études ont effectué des suivis d'analyse sanguine, sans révéler de toxicité ni à l'hématologie, ni à la biologie, pour les HE de *C. schoenanthus*, de *E. staigeriana*, de *M. alternifolia* et le terpinèn-4-ol (Macedo *et al.*, 2010 ; Katiki *et al.*, 2012 ; Grando *et al.*, 2016). Toutefois, Macedo *et al.* (2010) rapportent une toxicité aiguë de l'HE de *E. staigeriana* : 50% des souris sont tuées par l'administration de 300 mg/kg d'HE par voie intrapéritonéale et 100% à la dose de 600 mg/kg. Par voie orale, la dose létale pour 50% des souris est de plus de 4 g/kg en une prise.

2.4.3.2. Utilisation des huiles essentielles contre les Nématodes du genre *Anisakis*

Parmi les dix articles sélectionnés concernant l'effet des HE contre les vers du genre *Anisakis*, seuls cinq articles présentent une analyse statistique de leurs résultats (Gómez-Rincón *et al.*, 2014; Hierro *et al.*, 2006, 2004; López *et al.*, 2019, 2018). Nous n'avons donc pas la preuve que les résultats présentés dans les autres articles sont significatifs.

Les études réalisées se déroulent soit *in vitro*, soit *in vivo* (deux articles). Pour les modèles *in vitro*, plusieurs études simulent le processus de marinade, retrouvé pour beaucoup de poissons vendus en conserve, dans une recherche d'utilisation des HE pour tuer les larves d'Anisakidés lors de la phase de stockage du poisson.

2.4.3.2.1. *In vitro*

2.4.3.2.1.1. Effet létal sur les larves isolées

Plusieurs études ont incubé des larves L3 d'*Anisakis simplex* isolées en présence d'HE. Sept études ont utilisé une solution saline isotonique (voir tableau 54), tandis que trois études ont utilisé une solution mimant la solution de marinade (chlorure de sodium, vinaigre et acide citrique) utilisée pour la préparation des poissons en conserve et une solution d'huile de tournesol pour représenter le milieu de conservation des poissons en conserve.

Tableau 54 : Effet létal des HE ou de leurs composants sur les larves L3 d'*Anisakis simplex* incubées seules dans une solution saline isotonique

HE ou composant	Effet observé	Etude
<i>Melaleuca alternifolia</i> terpinène-4-ol (46,9%), γ -terpinène (22,5%), α -terpinène (10,3%)	100% des larves tuées en 24h à 5 μ L/mL CL_{50} = 4,53 μ L/mL	Gómez-Rincón <i>et al.</i> (2014)
<i>Nepeta cataria</i> cis géraniol (46,938%), 2,6-octadiène (20,374%)	100% de létalité en 30h à 0,1%, en 24h à 1%, 12h à 5% et 6h à 10% de concentration	(Giarratana <i>et al.</i> , 2017a)
<i>Origanum compactum</i> carvacrol (50,32%), thymol (14,8%), γ -terpinène (13,6%), p-cymène (8,40%), (E)-caryophyllène (2,1%), α -terpinène (1,6%), myrcène (1,5%), linalol (1,3%)	CL_{50} = 0,429 mg/mL en 24h	(López <i>et al.</i> , 2018)
<i>Origanum syriacum</i> carvacrol (82,6%), γ -terpinène (5,7%), p-cymène (3,7%), thymol (2,4%), α -terpinène (1,3%), myrcène (1,0%), (E)-caryophyllène (0,9%)	CL_{50} = 0,087 mg/mL en 24h	(López <i>et al.</i> , 2019)
<i>Tagetes minuta</i> Linnaeus b-ocimène (36,4%), limonène (26,9%), (Z)-tagetone (16,8%)	100% de létalité en 4h à 0,5% et en 2h à 1% de concentration	(Giarratana <i>et al.</i> , 2017b)
Carvacrol	CL_{50} = 0,176 mg/mL en 24h	(López <i>et al.</i> , 2018)
	100% de létalité à 6,25 μ g/mL en 48h 100% de létalité à 12,50 μ g/mL en 4h	(Hierro <i>et al.</i> , 2004)
α -pinène	100% de létalité en 4h à 125 μ g/mL	(Navarro <i>et al.</i> , 2008)
β -pinène	Environ 35% de létalité en 48h à 125 μ g/mL	(Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Cinéol	100% de létalité en 48h à 125 μ g/mL	(Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Citral	100% de létalité à 6,25 μ g/mL en 48h 100% de létalité à 12,50 μ g/mL en 4h	(Hierro <i>et al.</i> , 2004)
Citronellol	100% de létalité en 4h à 12,50 μ g/mL	(Hierro <i>et al.</i> , 2004)

Cuminaldéhyde	100% de létalité en 24h à 12,50 µg/mL	(Hierro <i>et al.</i> , 2004)
Géranol	100% de létalité en 24h à 12,50 µg/mL	(Hierro <i>et al.</i> , 2004)
Géranyl acétate	90% de létalité en 48h à 125 µg/mL	(Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Myrcène	100% de létalité en 4h à 125 µg/mL	(Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Ocimène	100% de létalité en 4h à 125 µg/mL	(Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Terpinèn-4-ol	Pas d'effet larvicide de 10 à 100 µM/mL en 24h.	Gómez-Rincón <i>et al.</i> (2014)
Thymol	CL ₅₀ = 0,291 mg/mL en 24h	(López <i>et al.</i> , 2018)

Trois études de la même équipe (Giarratana *et al.*, 2017a, 2017b, 2014) ont incubées les larves L3 avec les HE de *T. minuta*, *N. cataria* et *T. vulgaris* diluées dans la solution de marinade. Il en ressort que :

- L'HE de *T. vulgaris* ne présentait aucun effet léthal pour des concentrations de 0,1% à 10% et jusque 120h d'incubation.
- L'HE de *N. cataria* tue 100% des larves à une concentration de 0,1% en 48h. Au minimum, elle met 12h à tuer l'ensemble des larves pour une concentration de 10%.
- L'HE de *T. minuta* tue 100% des larves à une concentration de 0,1% en 6h. Au minimum, elle met 4h à tuer l'ensemble des larves pour une concentration de 5%.

Les trois études précédentes ont aussi été testées des HE diluées dans le l'huile de tournesol :

- L'HE de *T. vulgaris* tue 100% des larves lors d'incubation pendant 14 heures à 5%.
- L'HE de *N. cataria* tue 100% des larves à une concentration de 10% en 48h.
- L'HE de *T. minuta* tue 100% des larves lors d'incubation pendant 48h à 5%.

Nous pouvons remarquer que, selon l'HE considérée, le traitement aromathérapeutique sera plus efficace en milieu mimant une marinade (HE de *T. minuta* et de *N. cataria*) ou dans de l'huile d'olive (HE de *T. vulgaris*). Ces résultats suggèrent qu'il est envisageable d'ajouter des HE lors du processus de préparation et de conservation des poissons en conserve afin de tuer les larves d'anisakidés pouvant s'y trouver.

2.4.3.2.1.2. Effet sur les larves enkystées dans des filets de poissons

Dans l'étude de Gómez-Mateos Pérez *et al.* (2017), des filets de poissons contaminés par des larves de *Anisakis sp* sont incubés 24h avec des HE diluées à 5% dans de l'huile d'olive (*Lavandula stoechas*, *L. Cuminum cyminum* L., *Lavandula spica* L., *Origanum majorana* L., *Origanum vulgare* L., *Rosmarinus officinalis* L. *Thymus vulgaris* L.). Les résultats sont présentés dans le tableau 55.

Tableau 55 : Pourcentages de larves d'*Anisakis* sp motiles, hypomotiles ou mortes après incubation 24h avec des HE, selon Gómez-Mateos Pérez et al. (2017)

HE	Bocal	Chair de poisson
<i>Cuminum cyminum</i> L	82,7% des larves, dont 14,3% de vivantes, 62,8% d'hypomotiles et 23,0% de mortes	17,3% des larves, dont 12,2% de vivantes, 80,5% d'hypomotiles et 7,3% de mortes
<i>Lavandula spica</i> L	84,9% des larves, dont 66,4% de vivantes et 33,7% d'hypomotiles	15,1% des larves, dont 79,0% de vivantes et 21,1% d'hypomotiles
<i>Lavandula stoechas</i> , L	71,9% des larves, dont 78,1% de vivantes, 17,1% d'hypomotiles et 4,9% de mortes	28,1% des larves, dont 100% de vivantes
<i>Origanum majorana</i> L	87,6% des larves, dont 100% de vivantes	12,4% des larves, dont 100% de vivantes
<i>Origanum vulgare</i> L	60,8% des larves, dont 0% de vivantes, 14,5% d'hypomotiles et 85,5% de mortes	39,2% des larves, dont 37,5% de vivantes, 57,5% d'hypomotiles et 54,9% de mortes
<i>Rosmarinus officinalis</i> L	69,4% des larves, dont 100% de vivantes	30,6% des larves, dont 100% de vivantes
<i>Thymus vulgaris</i> L	78,4% des larves, dont 30,4% de vivantes, 55,1% d'hypomotiles et 14,5% de mortes	21,6% des larves, dont 52,6% de vivantes et 47,4% d'hypomotiles

On remarque que, dans la limite de la significativité des résultats :

- Pour toutes les HE, le traitement a délogé plus de 60% de des larves qui ont donc quitté la chair du poisson.
- L'HE ayant eu le moins d'effet est celle d'*O. majorana*, pour laquelle toutes les larves sont vivantes et pleinement motiles.
- Les HE les plus efficaces sont celles de *C. cuminum*, *T. vulgaris* et *O. vulgare*.

Les larves viables récupérées ont été administrées à des rats et les lésions provoquées ont été recensées quatre heures après infections. Il semble que le nombre de lésions ait été diminué par le pré-traitement aux HE puisque sur 44 animaux infectés par 218 larves, seules 18 lésions ont été dénombrées, alors qu'elles étaient systématiques pour les rats infectés par les larves non traitées.

2.4.3.2.1.3. Inhibition de la capacité d'invasion des larves

Deux études (López et al., 2019, 2018) ont montré que la capacité des larves L3 d'*A. simplex* à pénétrer un milieu agar-agar après incubation avec des HE (*O. compactum* à 0,125 mg/mL pendant 24h, et *O. syriacum* à sa CL₅₀ pendant 1h) était inhibée. Les larves étaient incubées 24h avec le milieu agar agar. Ce modèle permet de simuler leur capacité à envahir la chair de poisson. Il en ressort que :

- 75% des larves ont pu pénétrer le bloc d'agar agar après incubation avec l'HE d'*O. compactum*, contre 100% pour les larves non traitées.

- Aucune des larves n'a pénétré le bloc d'agar agar après incubation avec l'HE d'*O. syriacum*, contre 60% des larves non traitée.

2.4.3.2.1.4. Inhibition de l'acétylcholinestérase

Trois études ont évalué la capacité des HE à inhiber le fonctionnement de l'acétylcholinestérase chez les larves L3 d'*A. simplex* :

- L'HE de *M. alternifolia* inhibe l'acétylcholinestérase *in vitro*, de manière plus performante que le lévamisole à 100 µL/mL (100% d'inhibition pour l'HE contre 85% pour le lévamisole). Par contre, son composant principal le terpinèn-4-ol ne présente aucun effet aux concentrations testées (100 µL/mL). (Gómez-Rincón *et al.*, 2014)
- L'HE d'*O. syriacum* inhibait significativement l'acétylcholinestérase avec une CI_{50} de 0.461 mg/mL. Cet effet était moindre que celui de la galantime, utilisée comme témoin positif (CI_{50} = 0,007 mg/mL) (López *et al.*, 2019)
- L'HE d'*O. compactum* inhibait significativement l'acétylcholinestérase avec une CI_{50} de 0.124 mg/ml. Cet effet était retrouvé pour le carvacrol (CI_{50} = 0.113 mg/ml) et le thymol (CI_{50} = 0.625 mg/ml). Les trois produits étaient moins efficaces que le témoin positif, ici aussi la galantime. (López *et al.*, 2018)

2.4.3.2.2. *Ex vivo*

Dans l'étude de Gómez-Mateos Pérez *et al.* (2017), les larves issues de l'incubation pendant 24h de filets de poissons infestés avec des HE diluées à 5% dans de l'huile d'olive (expérience présentée en 2.4.3.2.1.2.) ont été utilisées pour contaminer des rats. Pour rappel, les HE étaient issues de *Lavandula stoechas*, *L. Cuminum cyminum* L., *Lavandula spica* L., *Origanum majorana* L., *Origanum vulgare* L., *Rosmarinus officinalis* L. et *Thymus vulgaris* L.. On dispose de trois groupes de rats :

- Un groupe contrôle où les rats sont infestés avec 4 à 8 larves issues de poissons non traités.
- Un groupe dans lequel les rats sont infestés avec 4 à 8 larves récoltées vivantes dans le bocal après traitement du poisson.
- Un groupe dans lequel les rats sont infestés avec 4 à 8 larves dans la chair après traitement du poisson.

Le nombre de rats par groupe est variable car il dépend du nombre de larves qui ont pu être récupérées suite à l'expérience précédente. En moyenne dix larves par groupe traité et par HE ont été inoculées. Les rats sont autopsiés quatre heures après infection pour analyser le nombre et la localisation des lésions et des larves ayant pénétré la paroi digestive. On observe que :

- Sur 36 larves contrôles inoculées, on retrouve 11 lésions (8 dans l'estomac et 3 dans l'intestin grêle)
- Hormis 22,9% des larves traitées par l'HE de *C. cuminum*, toutes les larves retrouvées chez les rats étaient vivantes.
- Chaque lésion était associée à une larve.
- Sur les 218 larves traitées inoculées, sept lésions sont retrouvées (6 dans l'estomac et une dans l'intestin grêle) : une était prélevée du bocal après traitement par l'HE de *L. spica* (1/25 larves inoculées), une de la chair après traitement par l'HE de *O. majorana* (1/10), quatre

des poissons traités par l'HE de *R. officinalis* (2 de la chair (2/14) et 2 du bocal (2/20)) et une était prélevée du bocal après traitement par l'HE de *T. vulgaris* (1/17).

Dans l'ensemble, cette expérience nous montre une réduction du nombre de lésions causées par les larves (3,2% des larves traitées ont causé des lésions, contre 30,6% des larves contrôles). Bien qu'il soit difficile de conclure sur une différence d'efficacité entre les HE, les résultats suggèrent que l'HE de *R. officinalis* était la moins efficace.

2.4.3.2.3. *In vivo*

Différents composants isolés d'HE ont été testés *in vivo* sur des rats. Dans une première étude, 3 groupes de rats étaient infectés oralement par six larves de *A. simplex*. Les traitements utilisés mettaient en jeu citronellol, citral, carvacrol ou cuminaldéhyde à des doses fixées (voir tableau 56) selon la toxicité rapportée de chaque produit (citronellol, citral, carvacrol et cuminaldéhyde). Le protocole était le suivant :

- Un groupe (n=14) était traité simultanément au traitement et autopsié 4 heures après.
- Un groupe (n=14) était traité 2 heures après infestation et autopsié 4h après infestation.
- Un groupe (n=14) était traité 2 heures après infestation et autopsié 12h après infestation.

Le nombre de larves vivantes et mortes ainsi que la présence de lésions hémorragiques dans le tube digestif étaient relevés. L'expérience nous montre que (Hierro *et al.*, 2006) :

- Le traitement est beaucoup plus efficace lorsqu'il était administré en même temps que les larves plutôt que deux heures après, à la fois pour tuer les larves et pour diminuer les lésions hémorragiques. Par exemple, le citral administré à H0 tuait 85,90% des larves, contre 33,75% à H+2. Aucune hémorragie n'était retrouvée dans le tractus digestif des rats traités par le citral simultanément à l'infestation parasitaire, 61,54% pour les rats traités 2h après et autopsiés à H+4.
- Dans l'ordre, le citral était le plus efficace (85% de larves tuées), puis le citronellol (65%), le cuminaldéhyde (32%) et le carvacrol (13%) lors de traitement immédiat.
- Alors que le carvacrol était très efficace *in vitro* pour tuer les larves, il est le moins efficace des composants testés ici. Les rats traités par le citral et le citronellol immédiatement après infection ne présentaient par ailleurs pas de lésions hémorragiques, alors que c'était le cas de 28% des rats ayant reçu du carvacrol. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la dose administrée était cinq fois plus faible que celle utilisée pour le citronellol et le citral, ces derniers étant moins toxiques.
- En l'absence de traitement, plus de 90% des rats présentaient des lésions.

Tableau 56 : Doses utilisées dans l'étude *in vivo* de Hierro *et al.* (2006)

Composé	Dose administrée aux rats
Citral	46,9 mg
Citronellol	46,9 mg
Cuminaldéhyde	26 mg
Carvacrol	9,5 mg

Dans l'autre étude (Navarro *et al.*, 2008), trois groupes de rats étaient infestés par six larves L3 de *A. simplex* et laissés sans traitement ou traités simultanément par 46,9 mg de composé (α -pinène ou ocimène). Les rats étaient autopsiés au bout de 4 heures pour dénombrer et localiser les lésions et les larves vivantes et mortes. De plus, les larves vivantes ont été récupérées et incubées en solution saline pendant une semaine pour suivre leur mortalité. Les résultats suggèrent une meilleure efficacité de l' α -pinène par rapport à l'ocimène. En effet :

- Trois rats sur les quinze ayant reçu le α -pinène présentaient des lésions digestives, sans que des larves soient retrouvées dans la muqueuse pour autant. 40% des larves étaient mortes et les autres présentaient une perte de viabilité. En effet, seuls 20% parvenaient à survivre à une semaine de culture *in vitro* dans une solution saline, contre 92% pour les larves non traitées.
- Onze rats sur les quinze ayant reçu l'ocimène présentaient des lésions digestives. Aucune des larves n'étaient mortes et 10% avaient migré dans le péritoine. Les larves présentaient une perte de viabilité. En effet, seule 35% parvenaient à survivre à une semaine de culture *in vitro* dans une solution saline.
- Les larves en contact avec le α -pinène présentaient le même type de lésions de la chorde à l'analyse histologique que les larves cultivées *in vitro* alors que les larves mises en contact avec l'ocimène *in vivo* ne présentaient pas de lésions digestives. (Hierro *et al.*, 2006)

2.4.3.2.4. Effets structuraux des huiles essentielles

Plusieurs études ont observé au microscope les lésions structurelles des larves L3 d'*Anisakis* sp après incubation *in vitro* avec des HE ou certains de leurs composants ou récupérées mortes suite aux expériences *in vivo*. Les lésions observées concernaient principalement la cuticule et le tube digestif. L' α -pinène causait plutôt des dommages de la chorde après incubation *in vitro* et sur les larves issues de l'expérience *in vivo* sur des rats. (Navarro *et al.*, 2008) Pour préciser :

- L'ocimène causait des dommages de la paroi intestinale *in vitro*, sans plus de précision. Ces lésions n'étaient pas retrouvées sur les larves issues de l'expérience *in vivo*, comme rapporté dans la partie précédente, ce qui peut expliquer le fait qu'il affectait moins la viabilité des larves *in vivo* contrairement à l' α -pinène qui a conservé son effet structurel. (Navarro *et al.*, 2008)
- Le traitement des rats par le citral et le citronellol étaient associés à des ruptures de la paroi intestinale chez les larves retrouvées mortes. Le traitement par le carvacrol et le cuminaldéhyde entraînait un élargissement de la lumière intestinale. De plus, le traitement par le citral, le citronellol ou le carvacrol était accompagné de déformations de la cuticule (projections cornues, surface rugueuse), comparables aux lésions retrouvées suite au traitement par le témoin positif, le périlla aldéhyde. Le même type de lésions était observé suite à l'incubation *in vitro* des larves avec ces composants à partir d'une concentration de 12,50 $\mu\text{g/mL}$ (Hierro *et al.*, 2006, 2004)
- Giarratana *et al.* (2014) ont mis une évidence des dommages de la cuticule et du tube digestif chez les larves incubées *in vitro* avec de l'HE de *T. vulgaris* en solution saline isotonique mais pas lors d'incubation dans de l'huile de tournesol. Cela est cohérent avec le fait que l'HE de *T. vulgaris* n'avait pas d'effet létal *in vitro* dans ce dernier milieu d'incubation. De même, l'incubation des larves avec l'HE de *N. cataria* est associé à des lésions du tube

digestif des larves lors d'utilisation d'un milieu de solution isotonique saline ou simulant une marinade (milieux dans lesquels l'HE avait un effet létal sur les larves) mais pas lors d'utilisation de l'huile de tournesol (milieu où l'HE n'avait un effet létal que réduit) (Giarratana *et al.*, 2017a). Pour l'HE de *T. minuta*, tous les milieux testés permettaient un effet létal marqué de l'HE et étaient associés à la présence de lésions de la cuticule et du tube digestif des larves. (Giarratana *et al.*, 2017b)

L'ensemble de ces lésions peuvent expliquer au moins en partie les effets létaux des HE sur les larves d'*Anisakis* sp.

2.4.3.2.5. Bilan

Nous avons vu que plusieurs HE et composants monoterpéniques sont capables de tuer les larves L3 du genre *Anisakis in vitro*, tant de manière sur des larves isolées qu'enkystées dans de la chair de poisson. Différents modèles d'incubation ont été évalués pour simuler les phases de préparation des poissons en conserve (milieu type marinade et milieu d'huile). Cela pouvait affecter l'efficacité des HE testées (moindre efficacité des HE de *T. vulgaris* et *N. cataria*, meilleure efficacité de l'HE de *T. minuta*). Des expériences *in vivo* ont montré que l'administration d'HE à des rats, en particulier simultanément au moment de l'infestation, permettait de diminuer la vitalité des larves ainsi que les lésions du tube digestif.

Ces effets inhibiteurs ont été investigués plus en profondeur et il a été montré que les HE et leurs composants pouvaient causer de sévères lésions du tractus digestif et de la cuticule des larves exposées (*in vitro* ou *in vivo*), pouvant mener à leur mort. De plus, l'incubation *in vitro* avec les HE d'*O. compactum* et *O. syriacum* diminuait la capacité des larves à pénétrer un bloc d'agar agar, ce qui suggère une perte de la capacité à pénétrer les tissus chez l'hôte. Enfin, les HE de *M. alternifolia*, d'*O. compactum* et *O. syriacum* étaient capables d'inhiber l'activité de l'acétylcholinestérase chez les larves *in vitro*.

2.4.3.3. Utilisation des huiles essentielles contre les ascarides

Pour rappel, les ascarides regroupent les Helminthes de la famille des Ascarididés et des Toxocaridés. Nous présentons ici six articles : quatre concernant les Ascarididés et deux concernant les Toxocaridés (genre *Toxocara*).

2.4.3.3.1. Efficacité des huiles essentielles contre les Ascarididés

2.4.3.3.1.1. Inhibition de la contraction musculaire des Ascarididés *in vitro*

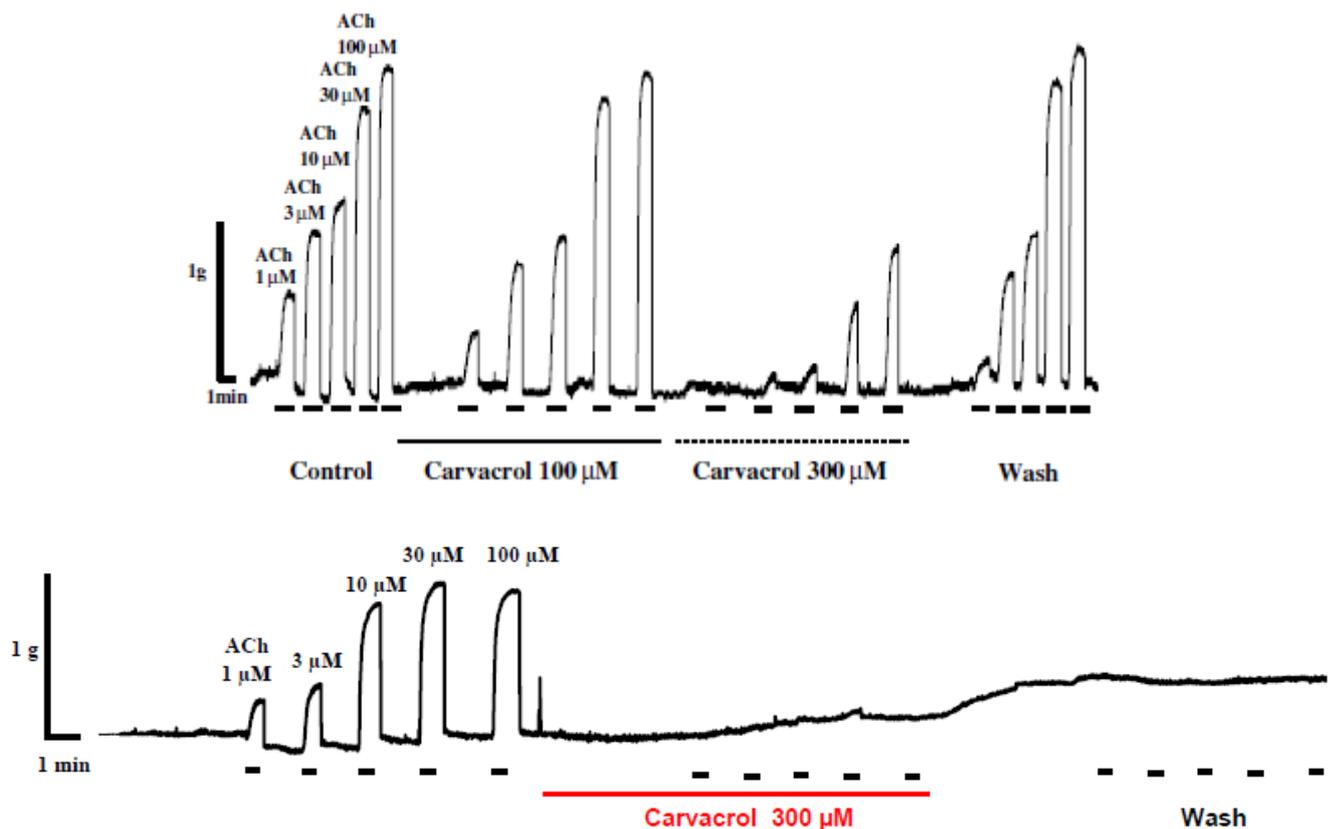
Une équipe (Trailović *et al.*, 2021, 2015) a mesuré l'effet du carvacrol sur la contraction musculaire des ascarides *in vitro*. Pour cela, les chercheurs ont mis en contact des flaps musculaires d'*A. suum* ou de *Parascaris sp* avec des concentrations variables d'acétylcholine, en présence ou en l'absence de carvacrol. Ils mesuraient ensuite l'intensité de la contraction musculaire. Le carvacrol était capable d'inhiber, au moins partiellement, les contractions musculaires à des concentrations de 100 et 300 μM :

- Pour *A. suum*, les contractions étaient de moindre intensité mais étaient toujours présentes. L'effet inhibiteur était réversible après lavage.

- Pour *Parascaris sp* cependant, la dose de 300 μM parvenait à inhiber complètement les contractions, même à la plus haute dose d'acétylcholine (100 μM) et le lavage ne permettait pas de rétablir des contractions. Ces résultats sont présentés sur la figure 6.

Les différences observées peuvent potentiellement être expliquées par des différences anatomiques entre les vers. Dans un second temps, ils ont travaillé sur l'effet du carvacrol sur la dépolarisation membranaire induite par les récepteurs à l'acétylcholine sensibles à la nicotine d'*A. suum* et de *Parascaris sp* et sensibles au morantel de *Parascaris sp*. Ces récepteurs étaient exprimés à la surface d'oocystes de *Xenopus laevis*. Les résultats montrent que le carvacrol agit comme un antagoniste non compétitif pour tous ces récepteurs, sans effet allostérique : il réduisait l'effet maximal de l'acétylcholine (de 50% à 100 μM pour les récepteurs sensibles au morantel et de 25% pour les récepteurs nicotiniques). Pour une dose de 100 μM d'acétylcholine, sa CI_{50} était de 169,3 μM pour les récepteurs sensibles au morantel et de 177,8 μM pour les récepteurs nicotiniques (Trailović *et al.*, 2021)

Figure 6 : Effet du carvacrol sur les contractions de bandelettes musculaires de *Ascaris suum* (en haut) et *Parascaris sp* (en bas) produites par l'acétylcholine. (d'après Trailović *et al.* (2015) ; Trailović *et al.* (2021))



Une autre équipe a screené douze monoterpénoïdes pour leur effet *in vitro* sur les récepteurs à l'acétylcholine sensibles à la nicotine d'*Oesophagostomum dentatum* sensible au lévamisole et *Ascaris suum*, exprimés dans des oocystes de *Xenopus laevis*. L'étude montre que le menthol présente un effet discrètement agoniste sur les récepteurs sensibles au lévamisole (d'environ 6,5%) lors d'application pendant 10 secondes à la dose de 100 μM tandis que l'oxide de limonène, le citronellol, le carvacrol, la carvone, la pulégone et l'eugénol avaient un effet antagoniste. L'oxide de limonène possédait l'effet le plus fort, avec environ 36% d'inhibition du courant électrique induit par

100 μ M d'acétylcholine. L'oxide de limonène et le carvacrol ont ensuite été testé à différentes concentrations, ce qui a permis d'établir qu'ils agissaient comme des antagonistes non compétitifs sur ces récepteurs. Cet effet est retrouvé pour le carvacrol sur les récepteurs nicotiques d'*A. suum*. Le menthol quant à lui agit comme un modulateur allostérique positif des récepteurs sensibles au lévamisole ainsi que ceux sensibles à la nicotine. (Choudhary *et al.*, 2019)

Ces différents résultats suggèrent que les composants d'HE sont capables d'inhiber les contractions musculaires et donc la motilité de *A. suum* et *Parascaris* sp, très probablement par un effet antagoniste sur les récepteurs à l'acétylcholine.

2.4.3.3.1.2. Inhibition d'*Ascaris suum* in vivo

Une étude de Kaplan *et al.* (2014) porte sur l'utilisation de deux mélanges encapsulés d'HE (non précisées). L'un est composé de α -pinène, linalyl acétate, p-cymène et thymol acétate (produit A) et l'autre de α -pinène, linalyl acétate, p-cymène et thymol octanoate (produit B). L'étude présente une expérimentation en aveugle contre placebo sur des cochons, qui recevaient l'un des produits ou une capsule vide quotidiennement. Le produit A était administré à la dose de 1 mg/kg de poids vif, et le produit B aux doses de 0,5 ou 1 mg/kg de poids vif selon les groupes. Chacun des quatre groupes de cochons comportait 16 individus. Trois jours après le début du traitement, les cochons étaient infectés toutes les semaines par 20 œufs d'*A. suum* par kg de poids vif, la dose étant répartie en cinq administrations dans la semaine, et cela pendant quatre semaines. A la cinquième semaine après infection, un suivi coprologique a été mis en place. Les animaux ont été sacrifiés à la quatorzième semaine pour autopsie afin de déterminer leur portage parasitaire.

Seul le produit B à la dose de 1 mg/kg présente un effet significatif, tant sur l'excrétion des oocystes que sur le portage parasitaire au moment de l'abattage (réduction respective de 68,6% et 76,8% du nombre d'œufs excrétés et du nombre de vers retrouvés dans l'intestin par rapport au placebo). Par ailleurs, le début de l'excrétion des œufs dans les selles des cochons était plus tardif dans ce groupe, ce qui pourrait suggérer un retard de développement des vers, qu'il faudrait confirmé par des autopsies plus précoces.

En parallèle, l'équipe a suivi la prise de poids des cochons, leur état clinique, leurs paramètres sanguins et urinaires, ainsi que la composition de leur microbiote intestinal. Les cochons ont très bien supporté les différents traitements. La prise de poids était discrètement plus lente dans les groupes traités que non traités, sans que les auteurs puissent affirmer que ce résultat n'est pas biaisé, notamment par le fait que le personnel différait d'un groupe à l'autre. Les analyses microbiologiques de l'intestin ont mis en évidence des modifications des populations de *Clostridium* et de *Bacteroides* mais l'impact biologique de ces perturbations est peu clair, d'autant que tous les animaux présentaient une biochimie sanguine et une clinique normales tout le long de l'expérience.

2.4.3.3.2. Efficacité des huiles essentielles contre les Toxocaridés

Deux études ont travaillé sur l'utilisation des HE contre les vers du genre *Toxocara*. La première a montré que l'HE de *Nigella sativa* à 0,5 mg/mL inhibait durablement toute motilité des vers adultes *Toxocara vitulorum* après 24 heures d'incubation *in vitro* sans plus de précisions chiffrées. De l'imagerie microscopique a aussi permis de mettre en évidence une altération de la cuticule des vers, de manière dose-dépendante. Suite à la mise en contact avec l'HE, la cuticule est œdématiée et des altérations apparaissent au niveau des papilles sensorielles et des lèvres des vers. Aux concentrations de 1 et 1,5 mg/mL, la musculature des vers est aussi affectée, avec une vacuolisation des tissus de l'hypoderme (Shalaby et El-Moghazy, 2013).

La seconde étude a utilisé l'HE de la propolis rouge brésilienne *in vitro* sur des larves de *Toxocara cati*. Sa CL₅₀ était de 300 µg/mL au bout de 48 heures d'incubation, avec 100% des larves tuées lors d'incubation à 600 µg/mL. Pour vérifier cela, cent larves incubées 48 heures avec 600 µg/mL d'HE ont été injectées à des souris par voie intrapéritonéale. Au bout de 30 jours, les souris étaient sacrifiées pour rechercher les larves. Les souris ayant reçu les larves traitées n'ont pas été infectées par le parasite, contrairement aux souris ayant reçu des larves non traitées (Sinott *et al.*, 2019).

2.4.3.3.3. Bilan

Chez les ascarides, il a été montré que :

- Les HE de *N. sativa* et de la propolis rouge brésilienne étaient capables d'inhiber voire de tuer les larves de *T. cati* et les adultes de *T. vitulorum in vitro*. Chez *T. vitulorum*, cet effet était associé à des lésions de la cuticule et de la musculature des vers, observées au microscope.
- Plusieurs composants monoterpéniques altèrent le fonctionnement des récepteurs à l'acétylcholine chez les Ascarididés en agissant comme des antagonistes. Cela peut causer des anomalies de motilité chez les vers adultes, qui est prouvée chez *A. suum* et *Parascaris* sp lors d'incubation avec du carvacrol.
- Une étude *in vivo* montre qu'un produit à base d'HE (non précisées) est capable de diminuer l'excrétion des œufs d'*A. suum* et le nombre de vers adultes dans l'intestin.

2.4.3.4. Utilisation des huiles essentielles contre Strongyloïdes

Deux études ont travaillé sur les effets des HE sur les strongyloïdes *in vitro* par des tests d'inhibition de l'éclosion des oocystes et d'inhibition de la motilité des larves L3. Les HE de *Zanthoxylum zanthoxyloides* et *Newbouldia laevis* présentent des CI₅₀ sur l'éclosion des oocystes de *S. ratti* de 19,5 µg/mL et 18,2 µg/mL en 48 heures, respectivement. Le témoin positif constitué par le thiabendazole avait une CI₅₀ de 2,5 µg/mL (Olounladé *et al.*, 2012). L'HE de *Siparuna guianensis* était aussi capable d'inhiber l'éclosion des œufs de *S. venezuelensis* au bout de 48 heures d'incubation, de manière comparable à l'albendazole dès 0,2 mg/mL. A 1 mg/mL, plus de 90% des œufs n'étaient pas capables d'éclore pas. Les mêmes résultats étaient observés pour l'α-bisabolol (Carvalho *et al.*, 2019).

Carvalho *et al.* ont aussi montré que l'HE de *Siparuna guianensis* inhibait significativement la motilité des larves L3 de *S. venezuelensis* dès 24h d'incubation à 0,2 mg/mL. Toutefois, à 1 mg/mL, seules 38,7% des larves étaient inhibées, contre 100% pour l'extrait éthanolique de la même plante, dont les performances étaient comparables à celles de l'ivermectine. L'α-bisabolol n'était lui non plus pas très efficace avec seulement 18,5% d'inhibition à 1 mg/mL. Olounladé *et al.* (2012) ont déterminé la CI₅₀ des HE de *Zanthoxylum zanthoxyloides* et *Newbouldia laevis* sur la migration des larves L3 de *S. ratti*, qui étaient respectivement de 46 µg/mL et 51 µg/mL, contre 36 µg/mL pour le lévamisole.

Troisième partie : L'usage des huiles essentielles contre les parasites internes : bilan et perspectives

3.1. Bilan sur les huiles essentielles présentées et efficaces contre les parasites internes

Cette partie nous permet de faire la synthèse de la littérature que nous avons traitée jusqu'à présent. En sachant que les protocoles expérimentaux varient beaucoup d'une étude à l'autre, il est difficile à ce stade de dire quelles sont les huiles essentielles les plus efficaces contre les parasites internes. Nous nous contenterons donc de récapituler les études portant sur le traitement aromathérapeutique des différents parasites, *in vitro* et *in vivo*. Cela nous permettra de résumer quels parasites ont été les plus étudiés, et quelles HE ont le plus de preuves d'efficacité. Nous comparerons ces résultats avec les HE traditionnellement considérées comme antiparasitaires internes (voir partie 2.2.3.) et donc plus à même d'être utilisées en automédication par les propriétaires d'animaux domestiques. Nous ferons aussi le bilan des composants isolés d'HE dont les propriétés antiparasitaires internes ont été mises en évidence.

3.1.1. Les huiles essentielles ayant des propriétés endoparasitocides

3.1.1.1. Synthèse sur les huiles essentielles testées sur des protozoaires

Pour rappel, nous avons présenté dans cette thèse :

- Les 28 articles portant sur *Eimeria* sp. (sept *in vitro* et 21 *in vivo*) (25 articles sur des Oiseaux, deux articles *in vivo* sur des lapins, un article *in vivo* sur des veaux)
- Les 24 articles portant sur *Leishmania infantum* (24 *in vitro* et deux *in vivo*)
- Les 14 articles portant sur *Toxoplasma gondii* (huit *in vitro* et sept *in vivo*)
- Les 12 articles portant sur *Giardia duodenalis* (12 *in vitro* et zéro *in vivo*)
- Les huit articles portant sur *Histomonas meleagridis* (cinq *in vitro* et trois *in vivo*)
- Les trois articles portant sur *Trichomonas gallinae* (trois *in vitro* et trois *in vivo*)
- Les deux articles portant sur *Tetratrichomonas gallinarum* (deux *in vitro* et zéro *in vivo*)
- Les deux articles portant sur *Babesia* sp. (deux *in vitro* et un *in vivo*)
- L'unique article portant sur *Cryptosporidium parvum*, *in vitro*

Aucune étude n'a pas été trouvée sur les parasites suivants : *Neospora caninum*, *Besnoitia* sp, *Theileria* sp, *Isospora* sp, *Tritrichomonas blagburni* et *Tritrichomonas foetus*.

3.1.1.1.1. Efficacité *in vitro*

Les tableaux 57 à 63 récapitulent les huiles essentielles testées *in vitro* dans les différentes études présentées pour les parasites *Giardia duodenalis*, *Trichomonas gallinae*, *Tetratrichomonas gallinarum*, *Histomonas meleagridis*, *Leishmania infantum*, *Toxoplasma gondii* et *Eimeria* sp.

Tableau 57 : Huiles essentielles testées *in vitro* sur *Eimeria* sp

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

O : effet sur les oocystes ; S : effet sur les sporozoïtes

HE	Arafa et al., 2020	Boyko et al., 2021	Isakakroudi et al., 2018	Jitviriyanon et al., 2016	Remmal et al., 2011	Sidiropoulou et al., 2020
<i>Abies sibirica</i>		O				
<i>Allium sativum</i>						S
<i>Artemisia absinthium</i>					O	
<i>Artemisia sieberi</i>			O			
<i>Boesenbergia pandurata</i> (Roxb.) Schltr				O/S		
<i>Cananga odorata</i>						
<i>Cinnamomum verum</i> = <i>Cinnamomum zeylanicum</i>		O			O	
<i>Citrus hystrix</i> DC				O/S		
<i>Citrus paradisi</i>		O				
<i>Citrus sinensis</i>		O			O	
<i>Curcuma longa</i>				O/S		
<i>Cymbopogon citratus</i> DC				O/S		
<i>Eucalyptus globulus</i>				O		
<i>Eucalyptus</i> sp	O					
<i>Juniperus communis</i>		O				
<i>Lavandula angustifolia</i>		O				
<i>Listea cubeba</i>					O	
<i>Melaleuca alternifolia</i>		O			O	
<i>Mentha x piperita</i>					O	
<i>Mentha pulegium</i>			O			
<i>Ocimum basilicum</i> L.				O/S		
<i>Ocimum sanctum</i> L				O/S		
<i>Origanum compactum</i>					O	
<i>Origanum vulgare</i> subsp <i>hirtum</i>						S

<i>Pelargonium graveolens</i>		O				
<i>Picea abies</i>		O				
<i>Piper betie</i> L				O/S		
<i>Piper cubeba</i>		O				
<i>Piper nigrum</i>				O/S		
<i>Psidium guajava</i>				O/S		
<i>Pterocarpus santalinus</i>		O				
<i>Rosmarinus officinalis</i>					O	
<i>Syzygium aromaticum</i>		O			O	
<i>Thymus vulgaris</i>			O		O	
<i>Zinziber cassumunar</i> Roxb				O/S		

Tableau 58 : Huiles essentielles testées *in vitro* sur *Leishmania infantum*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

P : effet sur les promastigotes ; A : effet sur les amastigotes

*variété *L. sidoides* Cham utilisée ***variété *C. citratus* DC Stapf

HE	Aloui et al., 2016	Bouyahya et al., 2017	Bosquiroli et al., 2017	Cortez Sombra Vandesmet et al., 2020	Dhorm Pimentel de Moraes et al., 2018	Dos Santos Sales et al., 2018	Gomez Vidal Sampato et al., 2021	Gutiérrez et al., 2016	Hajati et al., 2018	Machado et al., 2010a	Machado et al., 2012	Machado et al., 2014	Machado et al., 2019	Mahmoudvand et al., 2015	Mondêgo-Oliveira et al., 2021	Moreira et al., 2017	Monzote et al., 2014	Oliveira et al., 2009	Shariff-Rad et al., 2018	Siqueira et al., 2015	Rodrigues et al., 2013	Rondon et al., 2012	
<i>Artemisia campestris</i> L.	P																						
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	P																						
<i>Carapaguainensis</i> Aublet					P																		
<i>Chenopodium ambrosioides</i>																	P						
<i>Copaifera</i> sp Linnaeu					P																		

<i>Coriandrum sativum</i>																				P/A
<i>Crithmum maritimum</i>								P												
<i>Croton cajucara</i>																				P/A
<i>Cymbopogon citratus</i>								P	P										P**	
<i>Distichoselinum tenuifolium</i>								P												
<i>Eryngium maritimum</i>								P												
<i>Eugenia gracillima</i> Kiaersk																			P	
<i>Guatteria australis</i>																				P
<i>Juniperus oxycedrus</i> Issue des baies									P											
<i>Juniperus oxycedrus</i> Issues des feuilles									P											
<i>Lavandula luisieri</i>																				P
<i>Lavandula viridis</i>									P											P
<i>Lippia graveolens</i>									P											
<i>Lippia sidoideis</i>																				P*
																				P/A

<i>Seseli tortuosum</i>									P											
<i>Syzygium aromaticum</i>									P											
<i>Thymra capitata</i>									P											
<i>Thymus capitellatus</i>									P		P									
<i>Thymus mastichina</i>									P											
<i>Thymus zygis</i> subsp. <i>sylvestris</i> chémot ype géraniole									P											
<i>Thymus zygis</i> subsp. <i>sylvestris</i> chémot ype thymol									P											
<i>Vernonia brasiliensis</i>																				P

Tableau 59 : Huiles essentielles testées *in vitro* sur *Toxoplasma gondii*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

T : effet sur les tachyzoïtes

HE	Alnomasy <i>et al.</i> , 2021	Elazab <i>et al.</i> , 2021	Huang <i>et al.</i> , 2021	Khamesipour <i>et al.</i> , 2021	Lee <i>et al.</i> , 2013	Pillai <i>et al.</i> , 2012	Yao <i>et al.</i> , 2021a	Yao <i>et al.</i> , 2021b
<i>Allium sativum</i>	T							
<i>Citrus aurantifolia</i>			T					
<i>Cupressus sempervirens</i>			T					
<i>Cymbopogon citratus</i>		T						
<i>Cymbopogon nardus</i>		T						
<i>Dracocephalum kotschyi</i>				T				
<i>Eucalyptus globulus</i>			T					
<i>Lavandula angustifolia</i>								T
<i>Melaleuca alternifolia</i>			T					
<i>Myristia fragans</i> Houtt						T		
<i>Nasturtium officinale</i>		T						
<i>Ocimum basilicum</i>		T						
<i>Origanum majorana</i>		T						
<i>Origanum vulgare</i>							T	
<i>Pelargonium X. asperum</i>			T					
<i>Psidium guajava</i> L.					T			
<i>Salvia rosmarinus = Rosmarinus officinalis</i>		T						
<i>Syzygium aromaticum</i>		T						

Nous précisons que trois études (Huang *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2021b, 2021a) ont effectué un screening sur les effets des HE sur le développement des tachyzoïtes, qui leur a permis de juger les HE d'*Eucalyptus globulus*, de *Melaleuca alternifolia*, de *Cupressus sempervirens* et de *Citrus aurantifolia* insuffisamment efficaces pour continuer les tests. Les doses testées pour ce screening ne sont pas précisées et les 14 autres HE testées et jugées insuffisamment efficaces n'étaient pas nommées et nous sont donc inconnues.

Tableau 60 : Huiles essentielles testées *in vitro* sur *Giardia duodenalis*.

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

T : effet sur les trophozoïtes ; K : effet sur les kystes

*deux variants utilisés (feuilles des plants blancs et violets et fleurs des plants violets) **utilisation du variant Roscoe

HE	Alnomasy et al., 2021	Azabackht et al., 2020	de Almeida et al., 2007	Dehghani-Samani et al., 2019	Machado et al., 2010b	Machado et al., 2010c	Machado et al., 2011	Moon et al., 2006	Pintong et al., 2020	Popruk et al., 2017
<i>Ageratum conyzoides</i>									T*	
<i>Allium sativum</i>		K								
<i>Alpinia galanga</i>										T
<i>Artemisia sieberi</i>		K								
<i>Chenopodium botrys</i>	T	K								
<i>Citrus x aurantifolia</i>										T
<i>Citrus hystrix</i>										T
<i>Citrus reticulata</i>										T
<i>Crithmum maritimum</i>						T				
<i>Distichoselinum tenuifolium</i>						T				
<i>Eryngium maritimum</i>						T				
<i>Eucalyptus globulus</i>		K		K						
<i>Ferula assa-foetida</i>	K									
<i>Illicium verum</i>										T
<i>Juniperus oxycedrus</i>						T				
<i>Lavandula angustifolia</i>	T							T		
<i>Lavandula x intermedia</i>	T							T		
<i>Lavandula viridis</i>						T				
<i>Lippia graveolens</i>					T	T				
<i>Litsea cubeba</i>										T
<i>Mentha x piperita</i>						T				
<i>Myrtus communis</i>	K									
<i>Ocimum africanum</i>										T
<i>Ocimum basilicum</i>			T							T
<i>Origanum virens</i>					T	T				
<i>Syzygium aromaticum</i>						T	T			T

<i>Thymbra capitata</i>					T	T				
<i>Thymus vulgaris</i>	K									
<i>Thymus zygis subsp. sylvestris</i> chemotype géraniole						T				
<i>Thymus zygis subsp. sylvestris</i> chemotype thymol					T	T				
<i>Zanthoxylum rhetsa</i>										T
<i>Zataria multiflora</i>	K	K								
<i>Zinziber officinale</i>				K						T**

Tableau 61 : Huiles essentielles testées *in vitro* sur *Histomonas meleagridis*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

HE	Grabensteiner <i>et al.</i> , 2007	Hauck et Hafez, 2007	van der Heijden et Landman, 2008a	Zenner <i>et al.</i> , 2003
<i>Allium sativum</i>				
<i>Cinnamomum aromaticum</i>				
<i>Citrus limon</i>				
Mélange d'HE protégées de cannelle, thym, agrume et de <i>Capsicum</i> sp (pas de précision sur les proportions)				
Mélange d'HE de romarin et de thym (pas de précision sur les proportions)				
Protophyt (Phytosynthèse, Riom, France) - 8 à 12% d'HE de cannelle, 3 à 5% d'HE d'ail, 2 à 3% d'HE de romarin et 1 à 2% d'HE de citron Forme liquide				
Protophyt (Phytosynthèse, Riom, France) - 8 à 12% d'HE de cannelle, 3 à 5% d'HE d'ail, 2 à 3% d'HE de romarin et 1 à 2% d'HE de citron Forme de poudre				
RepaXol - mélange protégé d'HE à base d'origan, de cannelle, de thym, d'agrume et de <i>Capsicum</i> sp (pas de précision sur les proportions)				

Tableau 62 : Huiles essentielles testées *in vitro* sur *Trichomonas gallinae*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

HE	Abouhosseini Tabari et Youssefi, 2018	Baccegga <i>et al.</i> , 2020	Youssefi <i>et al.</i> , 2017
<i>Artemisia sieberi</i>			
<i>Cymbopogon flexuosus</i>			
<i>Pelargonium roseum</i> Willd.			

Tableau 63 : Huiles essentielles testées *in vitro* sur *Tetratrichomonas gallinarum*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

HE	Grabensteiner et al., 2007	Zenner et al., 2003
<i>Allium sativum</i>		
<i>Cinnamomum aromaticum</i>		
<i>Citrus limon</i>		
Mélange de romarin et de thym (pas de précision sur les proportions)		

Une seule étude *in vitro* a utilisé des HE entières contre les parasites du genre *Babesia* (Zhang et al., 2020). 97 HE et mélanges d'HE ont été testés (voir annexe 7). Les auteurs ont considéré que les HE efficaces étaient celles qui inhibaient la croissance du parasite à plus de 50% à une concentration de 0,001%. Cependant, l'absence de présentation des intervalles de confiance obtenus pour les 97 HE ne nous permet pas de savoir si l'effet inhibiteur des HE moins efficaces était significatif ou non.

Les HE jugées efficaces par les auteurs sont celles de : *Allium sativum*, *Piper nigrum*, *Artemisia dracuncululus*, *Bursera graveolens*, *Cocos nucifera*, *Pinus sylvestris*, *Melaleuca cajuputi* et *Moringa oleifera*. Deux mélanges d'HE étaient aussi jugés efficaces :

- un mélange de lavande, bois de cèdre (de l'Atlas et de Virginie), tangerine, bergamotte, palo santo, patchouli, vetiver, citron, clou de girofle, ylang ylang, baumier du Pérou, citron vert, ciste, camomille (proportions non précisées).
- un mélange de bergamotte, patchouli, orange douce, ylang ylang, grenade, gurjum (proportions non précisées).

Une seule étude *in vitro* a testé des HE contre *Cryptosporidium parvum*. Il s'agissait de l'HE d'origan (nom latin non précisé), jugée efficace à perturber le développement intracellulaire du parasite (Gaur et al., 2018).

3.1.1.1.2. Efficacité *in vivo*

Les tableaux 64 à 67 recensent toutes les HE qui ont été testées *in vivo* contre des protozoaires parasites. Des tableaux sont présentés pour *Histomonas meleagridis*, *Trichomonas gallinae*, *Eimeria* sp et *Toxoplasma gondii*.

Tableau 64 : Huiles essentielles testées *in vivo* contre *Eimeria* sp

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante
 Les HE testées sur d'autres espèces que des volailles sont indiquées dans la case correspondante : V pour veaux et L pour lapins.

HE	Abu El Ezz et al., 2020	Barbour et al., 2015	Betancourt et al., 2019	Bozkurt et al., 2012	Bozkurt et al., 2016	Chang et al., 2021	Da Silva et al., 2009	Drăgan et al., 2014	Giannenas et al., 2003	Gordillo Jaramillo et al., 2021	Grandi et al., 2016	Hafeez et al., 2020	Mohiti-Asli et al., 2015	Saadé et al., 2005	Saini et al., 2003	Sorour et al., 2018	Sidiropoulou et al., 2020	Wallenstedt et al., 2003
<i>Allium sativum</i>																		
Cannelle (nom latin non précisé)																	L	
Clou de girofle (nom latin non précisé)																	L	
<i>Cocos nucifera</i>																		
<i>Lippia origanoides</i> Kunth																		
<i>Moringa oleifera</i>	L																	
<i>Origanum minutiflorum</i>																		
<i>Origanum vulgare</i>											V							
<i>Salvia libanotica</i>																		
<i>Thymus vulgaris</i>	L																	
Mélange d'HE d' <i>Artemisia annua</i> et de <i>Foeniculum vulgare</i>																		
Mélange d'HE d'eucalyptus et de menthe poivrée																		
Mélange d'HE d'origan et d'ail																		
Mélange d'HE d'origan, de laurier noble et de lavande papillon																		
Oïlis SD (contenant des HE de <i>Origanum vulgare</i> et <i>Citrus</i> sp)																		
Orego-Stim (avec HE d' <i>Origanum vulgare</i>)																		

Tableau 65 : Huiles essentielles testées *in vivo* contre *Toxoplasma gondii*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

HE	Alnomasy et al., 2021	Dahbi et al., 2010	Hamed et al., 2021	Kareshk et al., 2021	Khamesipour et al., 2021	Mahmoudvand et al., 2017a	Mahmoudvand et al., 2020a	Shaapan et al., 2021
<i>Allium sativum</i>								
<i>Bunium persicum</i> Boiss								
<i>Dracocephalum kotschyi</i>								
<i>Myrtus communis</i>								
<i>Rosmarinus officinalis</i>								
<i>Satureja khuzestanica</i>								
<i>Thymus broussonetti</i> Boiss								
<i>Zataria multiflora</i> Boiss								

Tableau 66 : Huiles essentielles testées *in vivo* contre *Histomonas meleagridis*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

HE	Chossat, 2022	Hafez et Hauck, 2006	van der Heijden et Landman, 2008
Protophyt (mélange d'HE de cannelle, romarin et citron)			

Tableau 67 : Huiles essentielles testées *in vivo* contre *Trichomonas gallinae*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

HE	Abouhosseini et Youssefi, 2018	Baccega et al., 2020	Youssefi et al., 2017
<i>Artemisia sieberi</i>			
<i>Cymbopogon flexuosus</i>			
<i>Pelargonium roseum</i>			

Une étude a étudié les effets des nanoémulsions d'HE (issues de *Carapa guianensis* Aublet et de *Copaifera* sp Linnaeu) *in vivo* sur les leishmanies et les a jugées efficaces (Dhorm Pimentel de Moraes et al., 2018).

3.1.1.1.3. Bilan

Le tableau 68 montre le nombre d'HE testées sur chaque protozoaire. Pour les espèces de plantes dont l'HE a été testée plusieurs fois, l'HE n'est comptabilisée qu'une seule fois, sauf si tous les variants de plantes utilisés sont précisés, ce qui nous prouve que les HE testées sont intrinsèquement différentes. Les HE testées *in vitro* et *in vivo* pour le même parasite ne sont comptabilisées qu'une fois pour la colonne « total ». Il en ressort que :

- Sauf pour *Babesia* qui a bénéficié d'un screening très large, les protozoaires comptabilisant le plus d'HE testées sont en général ceux qui comptabilisent aussi le plus d'études.
- Un nombre non négligeable d'HE a été testé *in vivo* sans test *in vitro* préalable (13 pour *Eimeria* et 5 pour *Toxoplasma*)
- Certains parasites (*L. infantum*, *Babesia*, *G. duodenalis*) ont été beaucoup étudiés *in vitro* avec plus de 20 HE testées mais n'ont fait l'objet d'aucune ou de très peu d'études *in vivo*. Au contraire *T. gallinae* n'a été étudié que pour trois HE mais l'a été à chaque fois *in vitro* et *in vivo*.

Tableau 68 : Nombre d'HE ou de mélanges d'HE testés par espèce de protozoaires

Parasite (nombre d'articles)	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	Au total
<i>Eimeria</i> sp (28)	35	16	48
<i>Leishmania infantum</i> (25)	44	2	44
<i>Toxoplasma gondii</i> (14)	18	8	23
<i>Giardia duodenalis</i> (12)	34	0	34
<i>Histomonas meleagridis</i> (8)	7	1	7
<i>Trichomonas gallinae</i> (3)	3	3	3
<i>Tetratrichomonas gallinarum</i> (2)	4	0	4
<i>Babesia</i> sp (2)	97	0	97
<i>Cryptosporidium parvum</i> (1)	1	0	1

A l'exception de *Babesia duncani* pour qui nous manquons d'informations pour conclure à l'efficacité des 97 HE testées (voir plus haut), la partie précédente nous montre que toutes ces HE étaient jugées efficaces contre les protozoaires testées, hormis :

- Deux HE (issues de *C. odorata* et *P. cubeba*) *in vitro* pour *Eimeria* sp et une HE (issue d'*O. vulgare*) et un mélange d'HE (Orego-Stim) *in vivo*, sachant que l'HE d'*O. vulgare* a été jugée efficace par deux autres études.
- Une HE (issue de *R. officinalis*) *in vitro* pour *L. infantum*, mais qui a été jugée efficace par une autre étude.
- Quatre HE (issues de *C. aurantifolia*, *C. sempervirens*, *E. globulus* et *M. alternifolia*) *in vitro* pour *T. gondii*.
- Quatorze HE (issues de *Lavandula viridis*, *Crithmum maritimum*, *Distichoselinum tenuifolium*, *Eryngium maritimum*, *Juniperus oxycedrus*, *Syzygium aromaticum*, *Zingiber officinale*,

Alpinia galanga, *Illicium verum*, *Zanthoxylum rhetsa*, *Citrus hystrix*, *Citrus reticulata*, *Ocimum basilicum* et *Ocimum africanum*) *in vitro* pour *G. duodenalis* mais trois d'entre elles (*S. aromaticum*, *O. basilicum* et *Z. officinalis*) ont été jugées efficaces par d'autres études.

- Un mélange d'HE (Protophyt sous forme de poudre) *in vitro* pour *H. meleagridis* et deux mélanges d'HE (Protophyt) *in vivo*.

3.1.1.2. Synthèse sur les huiles essentielles testées sur des helminthes

Pour rappel, nous avons présenté dans cette thèse :

- Les 33 articles portant sur *Echinococcus sp* (31 *in vitro*, quatre *ex vivo* et six *in vivo*), dont deux études concernant *E. multilocularis*, le reste concernant *E. granulosus*.
- 15 articles portant sur les strongles digestifs de Ruminants (douze *in vitro* et six *in vivo*), sélectionnés parmi les environ 45 articles portant sur les strongles car les HE qui y sont testées sont issues de plantes du même genre que le sont les HE traditionnellement considérées comme antiparasitaires internes (voir partie 2.2.3.).
- Les dix articles portant sur *Anisakis sp* (dix *in vitro*, une *ex vivo* et deux *in vivo*)
- Les neuf articles portant sur *Fasciola sp* (huit *in vitro* et un *in vivo*)
- Les six articles portant sur les ascarides (cinq *in vitro* et un *in vivo*), dont deux concernant *Toxocara sp* (un sur *T. cati* et un sur *T. vitulorum*), trois concernant *Ascaris suum* et un concernant *Parascaris sp*
- Les deux articles portant sur *Strongyloides sp* (deux *in vitro* et zéro *in vivo*), un sur *S. ratti* et un sur *S. venezuelensis*
- L'unique étude portant sur *Paramphistomum sp*, *in vivo*

On voit ici que si toutes les grandes familles d'helminthes sont traitées (trématodes, cestodes, nématodes), il manque de nombreuses espèces de vers parasites comme par exemple : *Dicrocoelium lanceolatum* et les strongles respiratoires.

3.1.1.2.1. Efficacité *in vitro*

Les tableaux 69 à 74 récapitulent les huiles essentielles testées *in vitro* dans les différentes études présentées sur *Fasciola sp*, *Echinococcus sp*, les strongles digestifs des Ruminants, *Anisakis sp*, *Strongyloides sp* et *Toxocara sp*.

Tableau 69 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire *in vitro* sur *Echinococcus* sp

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante ; Case jaune : étude portant sur *E. multilocularis* et non *E. granulosus* et où l'HE est efficace

c : effet sur les cellules germinales de la larve ; p : effet sur les protozoaires ; m : effet sur les métacestodes ; X : effet lors d'utilisation *ex vivo*

Huile testée	Albani et al., 2013	Alyousif et al., 2021	Fabrizi et al., 2020	Hizem et al., 2019	Karimi Yazdi et al., 2020	Kowsari et al., 2019	Kozan et al., 2021	Lashkarizadeh et al., 2015	Maggiore et al., 2012	Mahmoudvand et al., (2014, 2016a, 2016b, 2016c)	Mahmoudvand et al., 2017, 2019, 2020	Meazeni et al., (2012a, 2012b, 2017, 2019)	Pensel et al., 2014	Sharifi-Rad et al., 2015	Tabari et al., 2019
<i>Bunium persicum</i>										p					
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>			P								p				
<i>Curcuma longa</i>										p, m					
<i>Curcuma zadoaria</i>										p, m					
<i>Eucalyptus globulus</i>												p			
<i>Ferula gummosa</i>															P
<i>Ferula macreola</i>		p, m													
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill								p							
<i>Mentha piperita</i>	c								p						
<i>Mentha pulegium</i>	c								p, X						
<i>Myrtus communis</i>										p					
<i>Nigella sativa</i>										p					
<i>Origanum vulgare</i>													p, X		
<i>Pelargonium roseum</i>															p
<i>Pinus nigra</i> subsp Pallasiana							p								
<i>Pistacia vera</i> var. Fandoghi										p					
<i>Rosmarinus officinalis</i>	c														

Nous rappelons que l'effet de l'HE de *T. vulgaris* était variable selon le milieu d'incubation des larves. En milieu isotonique salin, elle était inefficace tandis qu'en milieu simulant une marinade, elle était efficace.

Tableau 72 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire *in vitro* sur *Fasciola* sp

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

Huile testée	Jeyathilakan et al., 2010	Jeyathilakan et al., 2011	Machado Pereira da Silva et al., 2020	Massoud et al., 2012	Massoud et al., 2013	Singh et al., 2009	Singh et al., 2010
<i>Allium sativum</i>						adulte	adulte
<i>Azadirachta indica</i>	adulte						
<i>Commiphora molmol</i>				adulte	adulte		
Mirazid (à base d'HE de <i>C. momol</i>)				adulte	adulte		
<i>Cuminum cyminum</i> L.			oeufs				
<i>Cymbopogon citratus</i>		adulte					
<i>Cymbopogon nardus</i>	adulte						
<i>Ocimum sanctum</i>		adulte					
<i>Piper longum</i>						adulte	adulte

Tableau 73 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire *in vitro* sur *Toxocara* sp

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

Huile testée	Shalaby et El-Moghazy, 2013	Sinott et al., 2019
<i>Nigella sativa</i>	Adulte, <i>T. vitulorum</i>	
Propolis rouge brésilienne		Larves, <i>T. cati</i>

Tableau 74 : Récapitulatif des huiles essentielles ayant présenté un effet antiparasitaire *in vitro* sur *Strongyloides sp*

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

O : effet sur les oocystes ; L : effet sur les larves

Huile testée	Carvalho <i>et al.</i> , 2019	Olounladé <i>et al.</i> , 2012
<i>Newbouldia laevis</i>		S. ratti O, L
<i>Siparuna guianensis</i>	S. venezuelensis L	
<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i>		S. ratti O, L

3.1.1.2.2. Efficacité *in vivo*

Moins d'études *in vivo* ont été pratiqués avec des helminthes qu'avec des protozoaires :

- Une étude travaille sur l'HE de *Commiphora momol* contre *Fasciola sp* chez l'Homme. Toutefois, l'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de mettre en évidence un effet significatif de l'HE (Massoud *et al.*, 2001).
- Une étude par Kaplan *et al.* (2014) a montré l'efficacité de deux mélanges encapsulés d'HE (non précisées), composés d' α -pinène, linalyl acétate, p-cymène et thymol acétate (produit A) et d' α -pinène, linalyl acétate, p-cymène et thymol octanoate (produit B) sur des cochons infestés par *Ascaris suum*.
- Deux études montrent l'efficacité de l'HE de *Zataria multiflora* contre *Echinococcus granulosus* chez des souris (Moazeni *et al.* (2014, 2017))
- L'étude de Rault (2015) portant sur *Paramphistomum sp.* testait l'efficacité du Soluphyt P (produit commercial par le laboratoire Symbiopôle et dont la composition n'était pas précisée) et de l'HE de cannelle de Chine (*C. cassia*). Aucun des produits ne montrait d'effet significatif par rapport au groupe contrôle.

Plus d'HE ont été testées contre les strongles digestifs des Ruminants. Elles sont présentées dans le tableau 75.

Tableau 75 : Huiles essentielles testées *in vivo* contre les strongles digestifs des Ruminants

Case verte : efficacité de l'HE ; Case rouge : inefficacité de l'HE ; Case blanche : HE non testée dans l'étude correspondante

HE	Abidi <i>et al.</i> , 2018	Ferreira <i>et al.</i> , 2016	Grando <i>et al.</i> , 2016b	Katiki <i>et al.</i> , 2012	Macedo <i>et al.</i> , 2010	Squires <i>et al.</i> , 2011
<i>Artemisia annua</i>						
<i>Artemisia campestris</i>						
<i>Cymbopogon schoenanthus</i>						
<i>Eucalyptus staigeriana</i>						
<i>Melaleuca alternifolia</i>						
<i>Thymus vulgaris</i>						

3.1.1.2.3. Bilan

Le tableau 76 montre le nombre d'HE testées par helminthe. Il en ressort que :

- Très peu d'HE ont été testées *in vivo* (11 HE ou mélange d'HE, tout helminthe confondu), bien que plusieurs parasites comptabilisent plus de 10 HE testées (échinocoques, Anisakidés, strongles digestifs des Ruminants).
- Les parasites comptabilisant le plus d'HE testées sont ceux qui comptabilisent le plus d'études.

Tableau 76 : Nombre d'HE ou de mélanges d'HE testés par groupe d'helminthe

Parasite (nombre d'articles)	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	Au total
<i>Echinococcus</i> sp (33)	23	1	23
Strongles digestifs des Ruminants (14)	33	6	34
<i>Anisakis</i> sp (10)	12	0	12
<i>Fasciola</i> sp (9)	8	1	8
<i>Strongyloides</i> sp (2)	3	0	3
<i>Toxocara</i> sp (2)	2	0	2
<i>Ascaris suum</i> et <i>Parascaris</i> sp (4)	0	2	2
<i>Paramphistomum</i> sp (1)	0	2	2

La partie précédente nous montre que, hormis deux HE *in vivo* contre les strongles digestifs des Ruminants (issues d'*A. annua* et *C. shoenanthus*) et deux produits contre *Paramphistomum* sp (HE de *C. cassia* et Soluphyt) et une HE *in vivo* contre *Fasciola* sp (issue de *C. momol*, dont on ne dispose pas des moyens de déterminer les effets significatifs, voir plus haut), toutes les HE testées étaient efficaces contre les helminthes.

3.1.1.3. Synthèses des composants isolés d'huiles essentielles ayant des propriétés endoparasitocides

En plus des HE entières, de nombreux constituants isolés des HE ont été étudiés pour leurs effets antiparasitaires internes. Ils sont recensés dans le tableau 77. 37 composants isolés et deux mélanges de composants ont été testés par les études présentées dans cette thèse. On remarque que, si certains composants comme le (S)-cis-verbénol n'ont été testé qu'une fois sur un seul parasite, d'autres, comme le carvacrol, le thymol et l'eugénol ont été étudiés largement (une dizaine d'études chacun, et six à neuf parasites testés chacun).

Tableau 77 : Les composants isolés d'HE étudiés *in vitro* ou *in vivo* contre les parasites internes

Composant isolé	Parasites testés et études
(S)-cis-verbénol	<i>Leishmania infantum</i> (Yaluff <i>et al.</i> , 2017)
1,8-cinéol	<i>Leishmania infantum</i> (Machado <i>et al.</i> , 2019, 2012) ; <i>Eimeria</i> sp (Remmal <i>et al.</i> , 2013) ; Strongles (Zhu <i>et al.</i> , 2013) <i>Anisakis</i> sp (Navarro <i>et al.</i> , 2008)
7-hydroxycalaménène	<i>Leishmania infantum</i> (Rodrigues <i>et al.</i> , 2013)
Bornéol	<i>Leishmania infantum</i> (Machado <i>et al.</i> , 2019, 2012)
B-caryophyllène	<i>Echinococcus</i> sp (Hizem <i>et al.</i> , 2019)
Camphre	<i>Eimeria</i> sp (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016) Strongles (Zhu <i>et al.</i> , 2013)
Carvacrol	<i>Leishmania infantum</i> (Youssefi <i>et al.</i> , 2019) <i>Giardia duodenalis</i> (Pérez G <i>et al.</i> , 2012) <i>Histomonas meleagridis</i> (Grabensteiner <i>et al.</i> , 2007) <i>Tetratrichomonas gallinarum</i> (Grabensteiner <i>et al.</i> , 2007) <i>Eimeria</i> sp (Remmal <i>et al.</i> , 2013) (Lillehoj <i>et al.</i> , 2011) <i>Toxoplasma gondii</i> (Yao <i>et al.</i> , 2021b) <i>Echinococcus</i> sp (Fabbri <i>et al.</i> , 2016)(Hizem <i>et al.</i> , 2019) <i>Anisakis</i> sp (López <i>et al.</i> , 2018) (Hierro <i>et al.</i> , 2004) (Hierro <i>et al.</i> , 2006) Ascaridés (Trailović <i>et al.</i> , 2021, 2015) (Choudhary <i>et al.</i> , 2019)
Carvéol	<i>Eimeria</i> sp (Remmal <i>et al.</i> , 2013)
Carvone	<i>Eimeria</i> sp (Remmal <i>et al.</i> , 2013) Strongles (Bortoluzzi <i>et al.</i> , 2021) Ascaridés (Choudhary <i>et al.</i> , 2019)
Cinnamaldéhyde	<i>Eimeria</i> sp (Remmal <i>et al.</i> , 2013) (Lillehoj <i>et al.</i> , 2011) <i>Echinococcus</i> sp (Fabbri <i>et al.</i> , 2020)
Citral (néral 40% + géraniol 60%)	<i>Leishmania infantum</i> (Machado <i>et al.</i> , 2012) Strongles (Sousa <i>et al.</i> , 2021) <i>Anisakis</i> sp (Hierro <i>et al.</i> , 2004) (Hierro <i>et al.</i> , 2006)
Citronellol	<i>Echinococcus</i> sp (Tabari <i>et al.</i> , 2019) <i>Anisakis</i> sp (Hierro <i>et al.</i> , 2004) (Hierro <i>et al.</i> , 2006) Ascaridés (Choudhary <i>et al.</i> , 2019)
Cuminaldéhyde	<i>Anisakis</i> sp (Hierro <i>et al.</i> , 2004) (Hierro <i>et al.</i> , 2006)
Curcumine	<i>Fasciola</i> sp (Ullah <i>et al.</i> (2017)
Eugénol	<i>Giardia duodenalis</i> (Pérez G <i>et al.</i> , 2012) (Machado <i>et al.</i> , 2011) (de Almeida <i>et al.</i> , 2007) <i>Eimeria</i> sp (Remmal <i>et al.</i> , 2013) <i>Fasciola</i> sp (Maurice <i>et al.</i> , 2021) <i>Echinococcus</i> sp (Hizem <i>et al.</i> , 2019) Strongles (Pessoa <i>et al.</i> , 2002) (Sousa <i>et al.</i> , 2021) (Helal <i>et al.</i> , 2020) Ascaridés (Choudhary <i>et al.</i> , 2019)
Farnesol	<i>Echinococcus</i> sp (Youssefi <i>et al.</i> , 2020)
Géraniol	Strongles (Helal <i>et al.</i> , 2020) <i>Anisakis</i> sp (Hierro <i>et al.</i> , 2004)
Géranyl acétate	Strongles (Helal <i>et al.</i> , 2020) <i>Anisakis</i> sp (Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Isofuradiène	<i>Echinococcus</i> sp (Youssefi <i>et al.</i> , 2020)
Isopulégol	<i>Eimeria</i> sp (Remmal <i>et al.</i> , 2013)

Limonène	<i>Echinococcus</i> sp (Hizem <i>et al.</i> , 2019)
Linalol	<i>Leishmania infantum</i> (Machado <i>et al.</i> , 2019) (Youssefi <i>et al.</i> , 2019) <i>Giardia duodenalis</i> (Machado <i>et al.</i> , 2011) (de Almeida <i>et al.</i> , 2007) Strongles (Sousa <i>et al.</i> , 2021) (Helal <i>et al.</i> , 2020)
Menthol	<i>Echinococcus</i> sp (Yones <i>et al.</i> , 2011) Ascarididés (Choudhary <i>et al.</i> , 2019)
Méthyl chavicol	<i>Eimeria</i> sp (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016) Strongles (Sousa <i>et al.</i> , 2021)
Méthyl cinnamate	<i>Eimeria</i> sp (Jitviriyanon <i>et al.</i> , 2016)
Méthyl iso-eugénol	Strongles (Helal <i>et al.</i> , 2020)
Nérolidol	<i>Babesia</i> sp (Aboulaila <i>et al.</i> , 2010)
Ocimène	<i>Anisakis</i> sp (Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Oxyde de limonène	Ascarididés (Choudhary <i>et al.</i> , 2019)
Pulégone	Ascarididés (Choudhary <i>et al.</i> , 2019)
Terpinèn-4-ol	Strongles (Grando <i>et al.</i> 2016) <i>Anisakis</i> sp (Gómez-Rincón <i>et al.</i> , 2014)
Thymoquinone	<i>Leishmania infantum</i> (Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2015) <i>Fasciola</i> sp (Ullah <i>et al.</i> (2017) <i>Echinococcus</i> sp (Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2014)
Thymol	<i>Leishmania infantum</i> (Youssefi <i>et al.</i> , 2019) <i>Giardia duodenalis</i> (Pérez G <i>et al.</i> , 2012) <i>Eimeria</i> sp (Arafa <i>et al.</i> , 2020) (Remmal <i>et al.</i> , 2013) <i>Echinococcus</i> sp (Elissondo <i>et al.</i> , 2008) (Yones <i>et al.</i> , 2011)(Albani et Elissondo, 2014) (Pensel <i>et al.</i> , 2014) (Hizem <i>et al.</i> , 2019) (Maggiore <i>et al.</i> , 2015) Strongles (Ferreira <i>et al.</i> , 2016) <i>Anisakis</i> sp (López <i>et al.</i> , 2018)
α-bisabolol	<i>Leishmania infantum</i> (Hajaji <i>et al.</i> , 2018) <i>Echinococcus</i> sp (Youssefi <i>et al.</i> , 2020) <i>Strongyloides</i> sp (Carvalho <i>et al.</i> , 2019)
α-pinène	<i>Leishmania infantum</i> (Machado <i>et al.</i> , 2019) <i>Anisakis</i> sp (Navarro <i>et al.</i> , 2008)
β-pinène	<i>Echinococcus</i> sp (Tabari <i>et al.</i> , 2019) <i>Anisakis</i> sp (Navarro <i>et al.</i> , 2008)
β-myrcène	<i>Leishmania infantum</i> (Machado <i>et al.</i> , 2012) <i>Echinococcus</i> sp (Fabbri <i>et al.</i> , 2018) <i>Anisakis</i> sp (Navarro <i>et al.</i> , 2008)
Mélange d'α-pinène, linalyl acétate, p-cymène et thymol acétate	Ascarididés (Kaplan <i>et al.</i> , 2014)
Mélange d'α-pinène, linalyl acétate, p-cymène et thymol octanoate	Ascarididés (Kaplan <i>et al.</i> , 2014)

3.1.1.4. Synthèse des huiles essentielles les plus étudiées pour leurs propriétés endoparasitocides.

3.1.1.4.1. Synthèse

Les tableaux de synthèse précédents nous montrent qu'une grande partie des HE n'ont été testées qu'une seule fois sur chaque parasite. Afin d'identifier les HE qui ont été le plus étudiées dans les articles présentés, nous avons regroupés les HE entières et pures ayant été utilisées dans plus de deux études (tout parasite confondu) dans le tableau 78. Cela nous permet de mettre en évidence les HE sur lesquelles on dispose du plus d'informations par rapport à leurs effets endoparasitocides.

Ce tableau est issu du tableau présenté en annexe 8, qui recense l'ensemble des 143 HE entières et pures testées dans les articles présentés dans cette thèse pour leurs propriétés antiparasitaires internes, à l'exception de certaines HE testées sur *B. duncani* (voir annexe 8 pour les explications concernant la construction du tableau). Pour chaque HE, le nombre d'études correspondantes par parasite est rapporté, ce qui nous permet de calculer le nombre total d'articles ayant travaillé sur chaque HE.

Tableau 78 : Récapitulatif du nombre d'études présentées portant sur les huiles essentielles les plus souvent testées pour leurs propriétés antiparasitaires sur les différents endoparasites.

Case verte : HE issue d'une plante d'Europe continentale (voir partie 3.1.2.)

HE	Groupe de parasite testé (nombre d'études réalisées)						Total
	Flagellés	Coccidies	Hématozoaires	Trématodes	Cestodes	Nématodes	
Cannelle sans précision d'espèce		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
Origan sans précision d'espèce		<i>Cryptosporidium parvum</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
Girofle sans précision d'espèce		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Artemisia campestris</i>	<i>Leishmania</i> (1)					Strongles (1)	2
<i>Bunium persicum</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		2
<i>Citrus hystrix</i> DC	<i>Giardia</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)					2
<i>Citrus aurantifolia</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Toxoplasma</i> (1)					2
<i>Citrus limon</i>	<i>Tetratrichomonas</i> (1) <i>Histomonas</i> (1)						2
<i>Citrus sinensis</i>		<i>Eimeria</i> (2)					2
<i>Cocos nucifera</i>		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Commiphora momol</i>				<i>Fasciola</i> (2)			2
<i>Coriandrum sativum</i>	<i>Leishmania</i> (1)					Strongles (1)	2
<i>Cuminum cyminum</i>				<i>Fasciola</i> (1)		<i>Anisakis</i> (1)	2
<i>Crithmum maritimum</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2

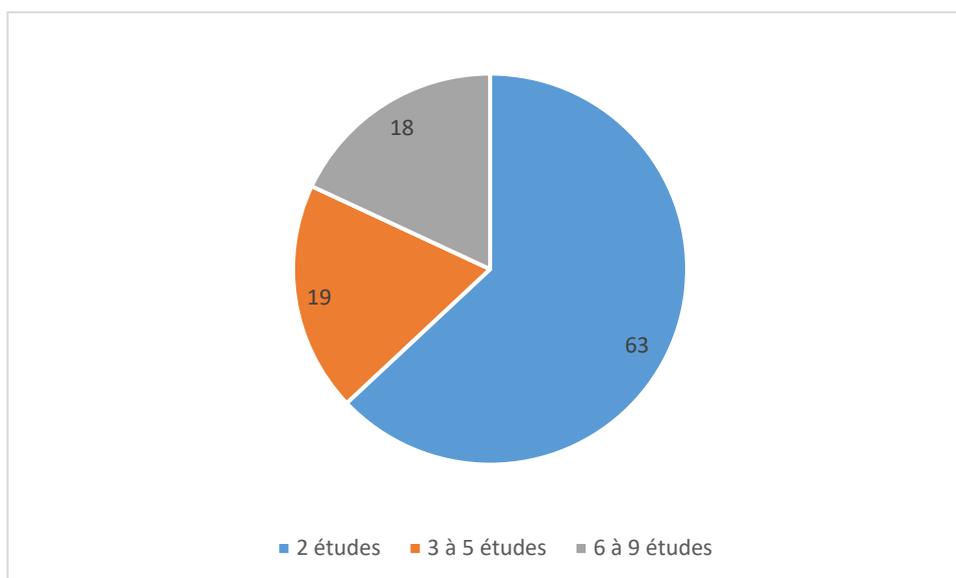
<i>Curcuma longa</i>		<i>Eimeria</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		2
<i>Cymbopogon martinii</i>						Strongles (2)	2
<i>Cymbopogon nardus</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)		<i>Fasciola</i> (1)			2
<i>Cymbopogon shoenanthus</i>						Strongles (2)	2
<i>Distichoselinum tenuifolium</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Eryngium maritimum</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Juniperus oxycedrus</i> (baies)	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Lavandula intermedia</i>	<i>Giardia</i> (2)						2
<i>Lavandula viridis</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Lippia sidoides</i>	<i>Leishmania</i> (2)						2
<i>Listea cubeba</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)					2
<i>Moringa oleifera</i>		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Ocimum gratissimum</i>	<i>Leishmania</i> (1)					Strongles (1)	2
<i>Ocimum sanctum</i>		<i>Eimeria</i> (1)		<i>Fasciola</i> (1)			2
<i>Origanum compactum</i>		<i>Eimeria</i> (1)				<i>Anisakis</i> (1)	2
<i>Origanum majorana</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)				<i>Anisakis</i> (1)	2
<i>Pelargonium asperum</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)				Strongles (1)	2
<i>Pelargonium roseum</i>	<i>Trichomonas</i> (1)				<i>Echinococcus</i> (1)		2
<i>Piper longum</i>				<i>Fasciola</i> (2)			2
<i>Piper nigrum</i>		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Psidium guajava</i>		<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (1)					2
<i>Satureja khuzistanica</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		2
<i>Thymus capitellatus</i>	<i>Leishmania</i> (2)						2
<i>Thymus zygis</i> chémotype géranjol	<i>Giardia</i> (1) <i>Leishmania</i> (1)						2
<i>Zinziber officinale</i>	<i>Giardia</i> (2)						2
<i>Lippia graveolens</i>	<i>Giardia</i> (2) <i>Leishmania</i> (1)						3
<i>Myrtus communis</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		3
<i>Nigella sativa</i>	<i>Leishmania</i> (1)				<i>Echinococcus</i> (1)	<i>Toxocara</i> (1)	3
<i>Origanum virens</i>	<i>Giardia</i> (2) <i>Leishmania</i> (1)						3
<i>Thymus zygis</i> chémotype thymol	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (2)						3
<i>Artemisia sieberi</i>	<i>Trichomonas</i> (1) <i>Giardia</i> (1)	<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (1)					4
<i>Cinnamomum verum</i> =		<i>Eimeria</i> (2)			<i>Echinococcus</i> (2)		4

<i>Cinnamomum zeylanicum</i>							
<i>Lavandula angustifolia</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (1)					4
<i>Mentha pulegium</i>	<i>Leishmania</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (2)		4
<i>Thymbra capitata</i> = <i>Thymus capitatus</i>	<i>Giardia</i> (2) <i>Leishmania</i> (1)				<i>Echinococcus</i> (1)		4
<i>Cinnamomum aromaticum</i> = <i>Cinnamomum cassia</i>	<i>Tetratrichomonas</i> (2) <i>Histomonas</i> (2)			<i>Paramphistomum</i> (1)			5
<i>Eucalyptus globulus</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)	Strongles (1)	6
<i>Melaleuca alternifolia</i>		<i>Eimeria</i> (2) <i>Toxoplasma</i> (1)				Strongles (2) <i>Anisakis</i> (1)	6
<i>Ocimum basilicum</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (1)				Strongles (2)	6
<i>Cymbopogon citratus</i>	<i>Leishmania</i> (3)	<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (1)		<i>Fasciola</i> (1)		Strongles (1)	7
<i>Origanum vulgare</i>		<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (3)			<i>Echinococcus</i> (1)	Strongles (1) <i>Anisakis</i> (1)	7
<i>Rosmarinus officinalis</i>	<i>Leishmania</i> (2)	<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (2)			<i>Echinococcus</i> (1)	<i>Anisakis</i> (1)	7
<i>Syzygium aromaticum</i>	<i>Giardia</i> (3) <i>Leishmania</i> (1)	<i>Eimeria</i> (2) <i>Toxoplasma</i> (1)					7
<i>Zataria multiflora</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (4)		7
<i>Mentha piperita</i>	<i>Giardia</i> (1) <i>Leishmania</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (2)	Strongles (3)	8
<i>Allium sativum</i>	<i>Giardia</i> (1) <i>Histomonas</i> (1) <i>Tetratrichomonas</i> (1)	<i>Eimeria</i> (2) <i>Toxoplasma</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)	<i>Fasciola</i> (2)			9
<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Eimeria</i> (3)			<i>Echinococcus</i> (1)	Strongles (2) <i>Anisakis</i> (2)	9

Ainsi, 61 HE ont été étudiées par plus de deux études et présentées dans ce travail de thèse. La figure 7 de visualiser le fait que la plupart des HE n'ont été étudiées que par un faible nombre d'études expérimentales. Parmi les 61 HE traitées par plus de deux études expérimentales, 63% ont été traitées par exactement deux études. Il y a presque autant d'HE traitées par 3 à 5 études (18%) que d'HE traitées par 6 à 9 études (18%). Les HE les plus étudiées sont celles de :

- *Thymus vulgaris*
- *Allium sativum*
- *Mentha piperita*
- *Zataria multiflora*
- *Syzygium aromaticum*
- *Rosmarinus officinalis*
- *Origanum vulgare*
- *Cymbopogon citratus*.

Figure 7 : Pourcentage d'huiles essentielles étudiées par deux articles et plus, selon le nombre d'articles qui leur est consacré



3.1.1.4.2. Comparaison avec les huiles essentielles traditionnellement présentées comme antiparasitaires

Comme nous l'avons dit en 2.2.3., il existe des guides d'aromathérapie (notamment ceux de par Labre, (2007), Heitz (2014) et May (2014) pour ce qui est de l'aromathérapie vétérinaire) qui présentent les propriétés traditionnellement attribuées à certaines HE, sans que ne soient rapportées d'études expérimentales permettant de prouver ces vertus. Nous avons listé les HE présentées comme possédant des propriétés antiparasitaires internes (voir tableau 18). Elles sont reprises dans le tableau 79, où l'on a compté le nombre d'articles recensés dans cette thèse qui ont étudié lesdites huiles essentielles. La figure 8 permet de mieux visualiser si ces HE ont été relativement beaucoup étudiées ou non.

Nous pouvons voir que, sur les 16 HE considérées :

- Cinq d'entre elles (issues de *Thymus satureioïdes*, *Satureja montana*, *Chamaemelum nobile*, *Tanacetum vulgare*, *Santolina chamaecyparissus*) ne présentent aucune étude expérimentale associée, c'est-à-dire aucune preuve fiable de leur efficacité sur les parasites internes. Pour deux d'entre elles (issues de *Tanacetum vulgare* et *Santolina chamaecyparissus*), il n'existe pas non plus d'étude concernant des HE issues du même genre botanique.
- 50% d'entre elles ont été étudiées par plus de deux études, ce qui est un meilleur ratio que celui obtenu lorsque l'on considère l'ensemble des HE étudiées dans cette thèse (moins de 40%). D'ailleurs, 31% ont été testées dans six à neuf études, contre 18% pour l'ensemble des HE de cette thèse. Cela suggère que ces HE traditionnellement considérées comme antiparasitaire interne ont fait l'objet d'un effort particulier d'étude par les chercheurs, ce qui n'est pas aberrant puisqu'elles sont réputées être efficaces. Toutefois, ce résultat est biaisé par la sélection effectuée dans cette thèse concernant les strongles. En effet, pour rappel, nous avons spécifiquement choisi de recenser les articles qui avaient travaillé sur des HE issues de plantes du même genre que les HE présentées dans les tableaux 18 et 78.

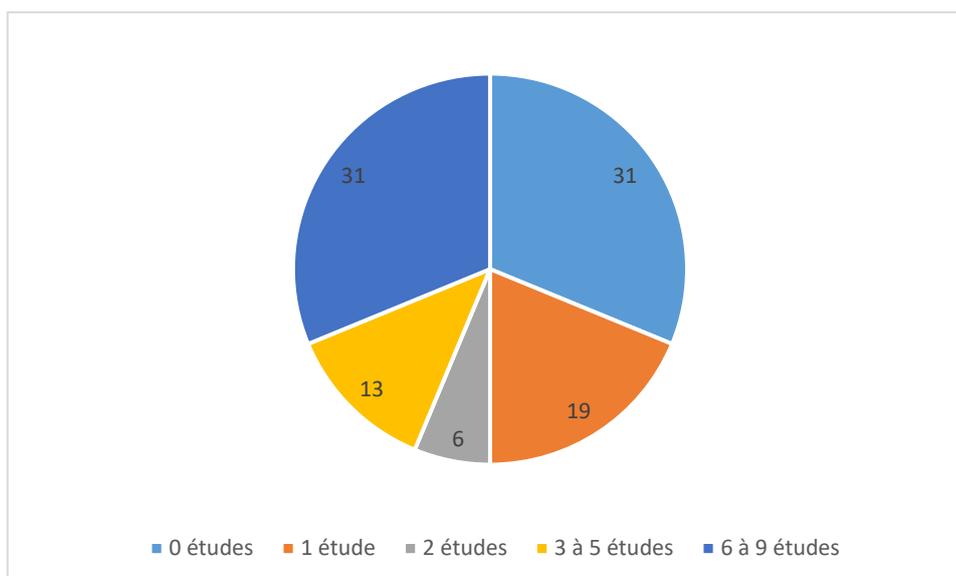
- 56% d'entre elles restent peu étudiées (moins de deux études), considérant la réputation d'efficacité de ces HE ainsi que l'effort de bibliographie rappelé au tiret précédent.

Ces résultats nous montrent que, si ces HE traditionnellement citées comme antiparasitaire interne sont globalement plus étudiées que la moyenne des HE, elles sont au final peu étudiées par rapport à la facilité qu'ont les guides d'aromathérapie à les présenter comme efficace. Il est donc nécessaire de réaliser plus d'études afin de confirmer ou d'infirmer leur efficacité, et de pouvoir actualiser les recommandations données par de tels guides.

Tableau 79 : Nombre d'études ayant étudié des HE traditionnellement considérées comme antiparasitaires internes.

HE présentées en 2.2.3.	Nombre d'études traitant des HE de la même espèce	Nombre d'études traitant des HE du même genre
Thym commun - <i>Thymus vulgaris</i>	9	23
Thym blanc à bornéol du Maroc – <i>Thymus satureioides</i>	0	
Origan compact – <i>Origanum compactum</i>	2	18
Basilic tropical – <i>Ocimum basilicum basilicum</i>	6 pour <i>O. basilicum</i>	12
Cannelle de Ceylan - <i>Cinnamom zeylanicum</i> ou <i>C. verum</i>	4	11
Cannelle de Chine - <i>Cinnamomum cassia</i>	5	
Absinthe – <i>Artemisia absinthium</i>	1	11
Girofle – <i>Eugenia caryophyllus</i> ou <i>Syzygium aromaticum</i>	7	10
Ail – <i>Allium sativum</i>	9	9
Tea tree – <i>Melaleuca alternifolia</i>	6	7
Sariette des montagnes – <i>Satureja montana</i>	0	2
Chénopode anthelminthique – <i>Chenopodium ambrosioides</i>	1	2
Camomille noble – <i>Chamaemelum nobile</i>	0	1
Ajowan - <i>Trachyspermum ammi</i>	1	1
Tanaisie - <i>Tanacetum vulgare</i>	0	0
Santoline - <i>Santolina chamaecyparissus</i>	0	0

Figure 8 : Pourcentage d'huiles essentielles traditionnellement considérées comme antiparasitaires internes étudiées selon le nombre d'articles qui leur est consacré



3.1.2. Les huiles essentielles issues de plantes d'Europe continentale possédant une activité antiparasitaire interne

Nous avons déjà évoqué l'importance de limiter l'impact environnemental qui découle de l'utilisation de l'aromathérapie, notamment en employant des huiles essentielles locales. Nous avons identifié les HE issues de plantes d'Europe continentales dans le tableau 78 (case colorée en vert). Ces HE sont récapitulées par parasite dans les tableaux 80 et 81. De cette analyse, nous observons que :

- 27 des 61 HE les plus étudiées par les articles présentés dans cette thèse sont des HE issues de plantes d'Europe continentale, soit 44%. Toutefois, plusieurs HE car relativement beaucoup étudiées sont exclues de cette sélection : les HE de *Z. multiflora*, *S. aromaticum*, *C. citratus*, *M. alternifolia*, *C. aromaticum*, *C. verum* et *A. sieberi*. Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité des variétés européennes de ces HE, lorsqu'elles existent, comme : *Artemisia vulgaris* au lieu d'*A. sieberi*.
- Plusieurs parasites n'ont pas été étudiés au contact d'HE provenant de plantes d'Europe continentale : *Trichomonas gallinae*, *Strongyloides* sp, *Paramphistomum* sp ou les Ascarididés (*Ascaris* sp et *Parascaris* sp).
- Si pour certains parasites comme *Fasciola* sp ou *Toxocara* sp l'offre en HE issues de plantes d'Europe continentale est très réduite (une seule HE), *L. infantum*, *G. duodenalis*, *Eimeria* sp et *Echinococcus* sp conservent un panel d'une dizaine d'HE étudiées à leur contact. Cela est encourageant pour parvenir à mettre au point des protocoles de traitements antiparasitaires internes avec des HE issues de plantes locales.

Tableau 80 : Les principales huiles essentielles issues de plantes d'Europe continentale jugées efficaces contre des protozoaires parasites.

Parasite		HE	Nombre d'HE
Rhizo-fagellés	<i>Leishmania infantum</i>	<i>Crithmum maritimum</i> <i>Distichoselinum tenuifolium</i> <i>Eryngium maritimum</i> <i>Juniperus oxycedrus</i> (baies) <i>Lavandula viridis</i> <i>Mentha piperita</i> <i>Mentha pulegium</i> <i>Nigella sativa</i> <i>Origanum virens</i> <i>Rosmarinus officinalis</i> <i>Thymbra capitata</i> = <i>Thymus capitatus</i> <i>Thymus capitellatus</i> <i>Thymus zygis</i> chémotype géranioïl <i>Thymus zygis</i> chémotype thymol	14
	<i>Giardia duodenalis</i>	<i>Allium sativum</i> <i>Crithmum maritimum</i> <i>Distichoselinum tenuifolium</i> <i>Eryngium maritimum</i> <i>Eucalyptus globulus</i> <i>Juniperus oxycedrus</i> (baies) <i>Lavandula angustifolia</i> <i>Lavandula intermedia</i> <i>Lavandula viridis</i> <i>Mentha piperita</i> <i>Myrtus communis</i> <i>Ocimum basilicum</i> <i>Origanum virens</i> <i>Thymbra capitata</i> = <i>Thymus capitatus</i> <i>Thymus vulgaris</i> <i>Thymus zygis</i> chémotype géranioïl <i>Thymus zygis</i> chémotype thymol	17
	<i>Tetratrichomonas gallinarum</i>	<i>Allium sativum</i> <i>Citrus limon</i>	2
	<i>Histomonas meleagridis</i>	<i>Allium sativum</i> <i>Citrus limon</i>	2
Apicomplexa	<i>Eimeria</i> sp	<i>Allium sativum</i> <i>Citrus sinensis</i> <i>Eucalyptus globulus</i> <i>Lavandula angustifolia</i> <i>Mentha piperita</i> <i>Mentha pulegium</i> <i>Ocimum basilicum</i> <i>Origanum compactum</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Rosmarinus officinalis</i> <i>Thymus vulgaris</i>	11
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Origan sans précision d'espèce	1
	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Allium sativum</i> <i>Eucalyptus globulus</i> <i>Lavandula angustifolia</i> <i>Myrtus communis</i> <i>Ocimum basilicum</i> <i>Origanum majorana</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Rosmarinus officinalis</i>	8
Hematozoa	<i>Babesia</i> sp	<i>Allium sativum</i> Origan sans précision d'espèce	2

Tableau 81 : Les principales huiles essentielles issues de plantes d'Europe continentale testées contre des helminthes

Parasite		HE	Nombre d'HE
Trématodes	<i>Fasciola sp</i>	<i>Allium sativum</i>	1
Cestodes	<i>Echinococcus sp</i>	<i>Eucalyptus globulus</i> <i>Mentha piperita</i> <i>Mentha pulegium</i> <i>Myrtus communis</i> <i>Nigella sativa</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Rosmarinus officinalis</i> <i>Thymbra capitata = Thymus capitatus</i> <i>Thymus vulgaris</i>	9
Nématodes	<i>Toxocara sp</i>	<i>Nigella sativa</i>	1
	Strongles digestifs	<i>Eucalyptus globulus</i> <i>Mentha piperita</i> <i>Ocimum basilicum</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Thymus vulgaris</i>	5
	<i>Anisakis sp</i>	<i>Origanum compactum</i> <i>Origanum majorana</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Rosmarinus officinalis</i> <i>Thymus vulgaris</i>	5

3.2. Vers une utilisation des huiles essentielles dans la lutte contre les parasites internes

Dans les parties précédentes, nous avons vu que la prise en charge des parasites internes est un enjeu de taille pour la médecine vétérinaire et que les huiles essentielles présentent des propriétés intéressantes à exploiter dans ce domaine. Afin d'aborder comment nous pourrions concrètement utiliser l'aromathérapie sur le terrain, nous présenterons l'avis d'une praticienne vétérinaire, qui utilise l'aromathérapie au quotidien, sur le potentiel antiparasitaire des huiles essentielles. Cela nous permettra de mieux identifier ce qu'il manque aujourd'hui à l'aromathérapie pour être utilisée dans le cadre de la gestion des parasites internes et de dégager des axes d'étude intéressants.

3.2.1. Retour terrain : échange avec la docteure vétérinaire Isabelle Lussot.

La docteure vétérinaire Isabelle Lussot est praticienne libérale et exerce exclusivement l'ostéopathie, la phyto-aromathérapie et l'acupuncture auprès des carnivores domestiques et des équidés. Sa formation en phyto-aromathérapie repose sur une formation en phytothérapie à l'AVETAO (centre de formation en médecines alternatives vétérinaires) et un DIU (diplôme interuniversitaire) de phytothérapie à l'université de Nantes. Ces formations lui ont permis d'accéder à d'autres formations (formations Pranarôm, formations avec l'institut Tisserand, ...) et de rencontrer des professionnels en médecine humaine et vétérinaire avec qui elle échange régulièrement sur des thématiques en lien avec la phyto-aromathérapie. Elle est actuellement la présidente de la Commission médecines complémentaires et intégratives de l'Association vétérinaire équine française (AVEF). Elle coordonne également le réseau RéPAAS : réseau de phyto-aromathérapie vétérinaire de l'AFVAC (Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie), AVEF, SNGTV (Société nationale des groupements techniques vétérinaires). Cette expertise nous a motivé à l'interroger sur ce qu'elle pense du potentiel de l'aromathérapie en tant que traitement antiparasitaire interne.

3.2.1.1. Réponses aux questions posées

3.2.1.1.1. L'aromathérapie vétérinaire est-elle bien développée en France ?

« C'est assez difficile à savoir car il n'y a pas de formation à part entière en aromathérapie. Il existe uniquement un module au sein du DIE de phytothérapie. De plus, les huiles essentielles sont en vente libre donc tout le monde peut s'en procurer, et nous manquons encore à ce jour d'informations scientifiques les concernant. »

Un Diplôme Inter-Ecole de phytothérapie a été mis en 2018. Chaque année le DIE a lieu dans une des quatre écoles vétérinaires participantes, comprenant quatre semaines réparties sur l'année de formation théorique et pratique. Une trentaine de vétérinaires par promotion ont déjà obtenus leur diplôme.

3.2.1.1.2. Selon vous, est-ce que les huiles essentielles ont un intérêt dans la lutte contre les parasites internes ? Les utilisez-vous pour cette indication dans votre pratique quotidienne ?

« Oui, je suis persuadée que les huiles essentielles peuvent être intéressantes dans ce domaine. Je ne les utilise personnellement pas encore dans ce but, ou bien en de rares occasions dans des contextes particuliers. En effet, je limite mon utilisation de l'aromathérapie aux pratiques pour

lesquelles je dispose de données scientifiques en faveur, et donc le plus souvent à des indications respiratoires ou dermatologiques. Certaines études présentées en congrès indiquent un potentiel des plantes et donc sûrement des huiles essentielles sur le plan antiparasitaire mais il reste nécessaire de mieux évaluer ces composés intéressants avant de les utiliser sur le terrain.

Je pense par ailleurs qu'il est nécessaire de travailler sur la technologie des préparations d'aromathérapie par voie orale. Au vu des faibles quantités d'huiles essentielles que l'on peut utiliser par voie orale chez l'animal avant d'atteindre des doses toxiques, il me paraît peu probable que l'huile essentielle parvienne à entrer suffisamment en contact avec le parasite si elle est administrée telle quelle. Les nanoémulsions me semblent être une piste intéressante, associées à des technologies gastro-résistantes. »

3.2.1.1.3. Qu'est-ce qu'il vous manque pour intégrer les huiles essentielles à votre arsenal antiparasitaire ?

« Il me manque de l'information scientifique : des protocoles, des voies d'administration, des LMR et des études de toxicité. »

3.2.1.2. Bilan de l'interview

Nous voyons bien dans cette interview que le facteur limitant majeur pour l'utilisation de l'aromathérapie à visée antiparasitaire interne est le manque de preuves scientifiques dans le domaine, du fait du faible nombre d'études expérimentales sur le sujet. Ces preuves devront concerner d'une part l'efficacité des HE mais aussi leur toxicité et leur pharmacodynamique. Il est donc primordial pour nous de bien identifier les perspectives de recherche à exploiter afin de permettre cette mise en pratique de l'aromathérapie. L'opinion d'Isabelle Lussot est évidemment subjective et il serait intéressant d'interroger largement les vétérinaires pratiquant l'aromathérapie régulièrement ou occasionnellement par l'intermédiaire d'un questionnaire.

3.2.2. Lignes directrices pour de futures études des propriétés antiparasitaires des huiles essentielles

3.2.2.1. Augmentation du nombre d'espèces de parasites étudiés

Nous l'avons déjà évoqué en 3.1. mais certains espèces de parasites ont été peu voire pas abordés lors d'études aromathérapeutiques. Le tableau 82 permet de bien visualiser l'intérêt qui a été porté à chaque endoparasite par ces études. Nous pouvons voir que :

- Trois groupes de parasites (les strongles digestifs des Ruminants, *Eimeria* sp et *Leishmania infantum*) concentrent environ 2/3 de toutes les études expérimentales publiées concernant les effets de l'aromathérapie sur les parasites internes des animaux.
- De l'autre côté, 40% des groupes de parasites que nous avons étudiés dans cette thèse (8/20) ne concentrent que 5 à 6% des études publiées concernant les effets de l'aromathérapie sur les parasites internes des animaux.

De plus, et comme évoqué auparavant, de nombreux parasites n'ont pas du tout été abordés dans le cadre d'études expérimentales d'aromathérapie, tant du côté des protozoaires (*Neospora caninum*, *Besnoitia besnoiti*, *Isospora* sp, par exemple), que des helminthes (tous les strongles

digestifs des Carnivores, Equidés, Porcs et Volailles, les strongles non digestifs, *Taenia* sp, *Anoplocephala* sp par exemple).

Tableau 82 : Nombre d'études ayant testé les propriétés antiparasitaires des huiles essentielles ou de leurs composants, par parasite, *in vitro* et *in vivo*

Nombre d'articles	1 ou 2	3 à 5	5 à 10	10 à 20	Plus de 20
Parasites (nombre d'articles)	<i>Tetratrichomonas gallinarum</i> (2) <i>Babesia</i> sp (2) <i>Toxocara</i> sp (2) <i>Strongyloides</i> sp (2) <i>Echinococcus multilocularis</i> (2) <i>Cryptosporidium parvum</i> (1) <i>Paramphistomum</i> sp (1) <i>Parascaris</i> sp (1)	<i>Trichomonas gallinae</i> (3) <i>Ascaris suum</i> (3)	<i>Histomonas meleagridis</i> (8) <i>Fasciola</i> sp (9)	<i>Toxoplasma gondii</i> (14) <i>Giardia duodenalis</i> (12) <i>Anisakis</i> sp (10)	Strongles digestifs des Ruminants (<i>H. contortus</i> , <i>Cooperia</i> sp, <i>Trichostrongylus</i> sp) (44)* <i>Echinococcus granulosus</i> (31) <i>Eimeria</i> sp (28) <i>Leishmania infantum</i> (24)
TOTAL	7 groupes de parasites pour 13 études	3 groupes de parasites pour 6 études	2 groupes de parasites pour 17 études	3 groupes de parasites pour 36 études	3 groupes de parasites pour 127 études

*d'après les résultats sur la plateforme PubMed aux entrées « gastrointestinal nematode essential oil » et « strongylida essential oil », tous les articles sur les strongles n'ayant pas été traités dans cette thèse, comme expliqué en partie 2.4.3.1.

3.2.2.2. Identification des huiles essentielles les plus intéressantes à étudier

Il est difficile de se prononcer sur les huiles essentielles possédant les meilleures propriétés antiparasitaires parmi toutes les HE que nous avons présentées. Il nous manque en effet trois éléments à ce stade :

- Une uniformisation des protocoles expérimentaux, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus d'une étude à l'autre : uniformisation des durées d'incubation des HE avec les parasites, des critères étudiés (léthalité des éléments parasite ou simple inhibition des mouvements), ou encore des méthodes d'analyses. Il faut définir des protocoles fiables pour chaque stade parasitaire d'intérêt, permettant de déterminer si une HE est efficace ou non, et de quantifier son efficacité.
- Une analyse systématique de la composition des HE testées par une méthode certifiée comme la chromatographie GC/MS. En effet, la composition de l'HE issue d'une même variété de plante peut varier. Il pourrait être intéressant d'utiliser des HE commerciales,

produites en laboratoire et préparées à partir d'un grand nombre de plants selon des procédés standardisés afin de diminuer ces variations de composition.

- Confirmer les résultats déjà obtenus par de nouvelles études.

Connaître les HE les plus efficaces en tant qu'antiparasitaires peut ensuite nous permettre de rechercher les composants les plus intéressants au sein des HE. Toutefois nous avons vu qu'il existe un effet synergique entre les différents composants d'une HE. Il n'est donc pas complètement avisé de chercher à développer des traitements avec des composants isolés. Cela reste cependant intéressant, notamment pour rechercher de nouvelles HE exploitables, en comparant les compositions des HE.

3.2.2.3. Identification des caractéristiques des huiles essentielles d'intérêt

Après avoir déterminé quelles étaient les HE intéressantes, il faut mieux comprendre leurs caractéristiques afin de pouvoir les utiliser de manière appropriée. Pour cela, il faut :

- Des études de toxicité, *in vitro* puis *in vivo*. De nombreuses études exposées dans cette thèse ont commencé ce travail, soit *in vitro* sur des cultures cellulaires, soit *in vivo*, par exemple sur des souris, avec suivi de morbidité et mortalité, voire avec suivi des paramètres sanguins.
- Des études afin de déterminer le mécanisme d'action de l'HE considérée. Travailler au départ avec les composants isolés peut être intéressant et a été initié par plusieurs études.
- Des études de pharmacodynamique pour comprendre le comportement de l'HE lors d'administration *in vivo*.

3.2.2.3.1. Toxicité des huiles essentielles présentées dans cette thèse

Les tableaux 53 et 54 récapitulent les HE entières ayant fait l'objet de tests de toxicité au cours des études expérimentales que nous avons présentées dans cette thèse (en parties 2.3 et 2.4), *in vitro* et *in vivo*. Nous n'avons pas effectué de revue bibliographique pour rechercher les études de toxicité des HE. Il est donc nécessaire de compléter les données présentées ici.

Tableau 83 : Huiles essentielles dont la toxicité a été testée *in vitro* par les études expérimentales présentées.

HE testée	Etude
<i>Cirus aurantifolia</i>	Huang <i>et al.</i> , 2021
<i>Coriandrum sativum</i> + linalol	Helal <i>et al.</i> , 2020
<i>Cupressus sempervirens</i>	Huang <i>et al.</i> , 2021
<i>Cymbopogon citratus</i>	Machado <i>et al.</i> , 2012 ; Elazab <i>et al.</i> , 2021
<i>Cymbopogon nardus</i>	Elazab <i>et al.</i> , 2021
<i>Dracocephalum kotschyi</i>	Khamesipour <i>et al.</i> , 2021
<i>Eucalyptus globulus</i>	Huang <i>et al.</i> , 2021

<i>Lavandula angustifolia</i>	Yao <i>et al.</i> , 2021
<i>Lavandula viridis</i>	Machado <i>et al.</i> , 2019
<i>Lavandula luiseri</i>	Machado <i>et al.</i> , 2019
<i>Matricaria recutita</i>	Hajaji <i>et al.</i> , 2018
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Huang <i>et al.</i> , 2021
<i>Myristia fragans</i>	Pillai <i>et al.</i> , 2012
<i>Nectandra amazonum</i>	Bosquirol <i>et al.</i> , 2017
<i>Nectandra gardneri</i>	Bosquirol <i>et al.</i> , 2017
<i>Nectandra hihua</i>	Bosquirol <i>et al.</i> , 2017
<i>Nectandra megapota mica</i>	Bosquirol <i>et al.</i> , 2017
<i>Newbouldia laevis</i>	Olounladé <i>et al.</i> , 2012
<i>Nigella sativa</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2015
<i>Origanum majorana</i>	Elazab <i>et al.</i> , 2021
<i>Origanum virens</i>	Machado <i>et al.</i> , 2010
<i>Origanum vulgare</i>	Yao <i>et al.</i> , 2021 ; Gaur <i>et al.</i> (2018)
<i>Pelargonium x asperum</i>	Huang <i>et al.</i> , 2021
<i>Piper aduncum</i>	Gutiérrez <i>et al.</i> , 2016
Propolis rouge brésilienne	Sinott <i>et al.</i> , 2019
<i>Psidium guajava</i>	Lee <i>et al.</i> , 2013
<i>Psidium myrsinites</i>	Cortez Sombra Vandesmet <i>et al.</i> , 2020
<i>Syzygium aromaticum</i>	Machado <i>et al.</i> , 2010
<i>Thymus capitatus</i>	Hizem <i>et al.</i> , 2019 ; Machado <i>et al.</i> , 2014 ; Machado <i>et al.</i> , 2010
<i>Thymus zygis</i>	Machado <i>et al.</i> , 2010
<i>Vernonia brasili ana</i>	Mondêgo-Oliveira <i>et al.</i> , 2021
<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i>	Olounladé <i>et al.</i> , 2012

Tableau 84 : Huiles essentielles dont la toxicité a été testée *in vivo* par les études expérimentales présentées.

HE testée	Etude
<i>Bunium persicum</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016
<i>Carapa guianensis Aublet</i>	Dhorm Pimentel de Moraes <i>et al.</i> , 2018
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2017
<i>Commiphora momol</i>	Massoud <i>et al.</i> , 2001
<i>Copaifera sp. Linnaeu</i>	Dhorm Pimentel de Moraes <i>et al.</i> , 2018
<i>Curcuma longa</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2019
<i>Curcuma zadoaria</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2020
<i>Cymbopogon schoenanthus</i>	Katiki <i>et al.</i> , 2012
<i>Dracocephalum kotschy</i>	Khamesipour <i>et al.</i> , 2021
<i>Eucalyptus globulus</i>	Hosseini <i>et al.</i> , 2020
<i>Eucalyptus staigeriana</i>	Macedo <i>et al.</i> , 2010
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Grando <i>et al.</i> , 2016
<i>Myrtus communis</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016
<i>Pistacia vera</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2016
<i>Zataria multiflora</i>	Mahmoudvand <i>et al.</i> , 2020
Mélange de menthe poivrée et d'eucalyptus	Barbour <i>et al.</i> , 2015

3.2.2.3.2. Mécanismes d'action antiparasitaires connus des huiles essentielles

Certains articles que nous avons présentés ne se limitaient pas à évaluer la capacité des huiles essentielles à tuer les parasites ou à diminuer l'excrétion d'éléments parasitaires et les lésions chez l'animal mais ont aussi investigué leur mode d'action. Ces recherches sont présentées dans la partie correspondante de chaque parasite mais nous faisons ici le point sur les divers modes d'action mis en évidence.

Les huiles essentielles étaient capables d'agir directement sur les parasites en :

- Stimulant l'entrée en apoptose des cellules des parasites (*Leishmania infantum*, protoscolex d'*Echinococcus granulosus*), notamment par des mécanismes d'oxydation (Aloui *et al.*, 2016; Alyousif *et al.*, 2021; Hajaji *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2019, 2014, 2012; Mondêgo-Oliveira *et al.*, 2021; Pensel *et al.*, 2014).
- Provoquant des dommages structurels au sein des parasites : déformation des leishmanies et des toxoplasmes, déformation des métacestodes, lésions tégumentaires chez les larves et les helminthes adultes (*Fasciola sp*, strongles, *Anisakis sp*, *Toxocara sp*). On retrouve aussi des lésions histologiques des appareils reproducteurs (*Fasiocla sp*) et digestifs chez

certaines espèces d'helminthes (*Toxocara sp*, *Anisakis sp*). (Dhorm Pimentel de Moraes *et al.*, 2018; Giarratana *et al.*, 2017a, 2017b, 2014; Hierro *et al.*, 2006, 2004; Huang *et al.*, 2021; Jeyathilakan *et al.*, 2010b, 2010a; Machado *et al.*, 2019, 2014, 2012; Massoud *et al.*, 2013, 2012; Navarro *et al.*, 2008; Oliveira *et al.*, 2009; Shalaby et El-Moghazy, 2013; Ullah *et al.*, 2017; Yao *et al.*, 2021a, 2021b)

- Empêchant certaines aptitudes des parasites, comme la capacité d'adhésion des *Giardia duodenalis* à la muqueuse intestinale (Machado *et al.*, 2010a, 2010c), la capacité d'infection ou d'invasion des cellules hôtes par *Toxoplasma gondii* et *Eimeria sp infantum* (Huang *et al.*, 2021; Jitviriyanon *et al.*, 2016; Sidiropoulou *et al.*, 2020; Yao *et al.*, 2021a, 2021b) ou la capacité des larves à se nourrir dans le milieu (larves de *Fasciola sp* et de strongles)(Katiki *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2010). Cela peut passer par une modification de l'expression génétique du parasite, comme l'inhibition de l'expression de la cathepsine L chez les helminthes du genre *Fasciola*. (Ullah *et al.*, 2017)
- Inhibant le développement de différents stades parasitaires (sporulation des oocystes de coccidies (Jitviriyanon *et al.*, 2016), développement des cryptosporidies (Gaur *et al.*, 2018), multiplication des toxoplasmes (Elazab *et al.*, 2021), éclosion des œufs de strongles et de *Fasciola sp*) (Katiki *et al.*, 2011; Machado Pereira da Silva *et al.*, 2020)).
- Inhibant l'acétylcholine estérase, ce qui est prouvé chez *Anisakis sp* et *Parascaris sp*. (Choudhary *et al.*, 2019; Gómez-Rincón *et al.*, 2014; López *et al.*, 2019, 2018; Trailović *et al.*, 2021, 2015)

Les huiles essentielles agissent également sur l'hôte. Ainsi elles peuvent :

- Présenter des propriétés antioxydantes (Bozkurt *et al.*, 2016)
- Stimuler la production de monoxyde d'azote chez les macrophages lors d'infection par des leishmanies ou par *Giardia duodenalis*. (de Almeida *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2013)

3.2.2.3.3. Pharmacodynamique des huiles essentielles

Les études traitant de la pharmacodynamique de composés isolés d'HE sont relativement nombreuses (123 résultats à l'entrée « pharmacokinetics thymol » dans le moteur de recherche Pubmed, 300 résultats pour l'entrée « pharmacokinetics limonene »). Ce n'est pas le cas pour les HE entières (sept résultats à l'entrée « pharmacokinetics rosmarinus essential oil » dans le moteur de recherche Pubmed). Etudier les composants isolés ne permet cependant pas d'évaluer les interactions entre les différents constituants de l'HE considérée.

Les principales voies d'absorption utilisées pour les HE sont la voie transcutanée, la voie aérosol et la voie orale. Koyama et Heinbockel (2020) ont fait une revue de l'interaction des HE avec les récepteurs olfactifs, présents dans les voies respiratoires supérieures mais aussi dans d'autres organes (peau, tube digestif, testicules...) et qui pourraient être impliqués dans certaines propriétés des HE. En effet, la stimulation de ces récepteurs pourrait avoir des conséquences neurologiques, influençant notamment les capacités cognitives, ou des effets locaux selon l'organe impliqué (production de mélanine par exemple).

Les composants des huiles essentielles, en majorité des composants terpéniques, sont capables de traverser facilement la peau en leur qualité de petites molécules lipophiles. Toutefois, les molécules possédant un pôle polaire (monoterpénoïdes) traversent plus rapidement la barrière

cutanée que les carbures comme les sesquiterpènes. Les monoterpénoïdes pourraient accélérer le passage de composés moins polaires, par entraînement. (Sadgrove *et al.*, 2021) Le pic plasmatique est atteint chez l'être humain dans les dix minutes après application, et dépend de la qualité de la peau, de la surface d'application, de la concentration en HE de la préparation et de sa composition et du temps d'exposition.

Les monoterpènes sont aussi absorbés par voie inhalée. Cela est notamment confirmé pour le camphre, le menthol et l' α -pinène, qui atteignent bien la circulation sanguine. Il se pourrait toutefois que seul 4 à 6 % de la dose administrée atteigne réellement le compartiment sanguin. Cela dépend à la fois de caractéristiques intrinsèques du patient (mécanique respiratoire, qualité de l'arbre respiratoire *etc*) et extrinsèque (température de l'eau utilisée pour les inhalations *etc*) (Kohlert *et al.*, 2000) Comme pour la peau, la voie respiratoire permet une absorption en moins de 20 minutes, et persistant jusqu'à 90 minutes dans le sang. Par comparaison, la voie orale nécessite 20 minutes à 3 heures pour atteindre le pic plasmatique. (Sadgrove *et al.*, 2021)

Depuis le sang, les composés terpéniques peuvent soit circuler en se fixant à l'albumine (cétones notamment), soit être rapidement absorbés par les tissus, en particulier le tissu grasseux. La plupart des composés sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. L'utilisation de la voie orale provoque souvent un effet de premier passage hépatique, ce qui peut être bénéfique (activation des composés) ou délétère pour l'action des HE. En général, il faut moins de trois heures pour que la majorité des composés de l'HE soient éliminés du sang. Lors de l'utilisation de fortes concentrations, la concentration plasmatique peut rester haute plusieurs jours, du fait de la libération progressive des composés stockés dans les différents tissus, notamment les muscles et le tissu adipeux. (Sadgrove *et al.*, 2021)

Les composés d'HE disparaissent du sang soit parce qu'ils sont métabolisés, soit car ils sont éliminés. Les principales voies d'élimination sont les urines, sous forme transformée, et par voie respiratoire sous forme de CO₂. Certains composés sont aussi excrétés dans l'intestin, majoritairement sous forme transformée. Certains composés, comme le menthol, possèdent un cycle entéro-hépatique (Kohlert *et al.*, 2000). Il est aussi possible de retrouver des dérivés terpéniques dans le lait. La métabolisation des composés terpéniques se fait en deux étapes : formation d'un dérivé polaire, puis formation d'un conjugué de type sulfate, glutathion ou glucuronide. Ces conjugués peuvent eux-mêmes posséder des propriétés biologiques intéressantes et participer aux propriétés de l'HE. Il faut aussi savoir que certains composés terpéniques peuvent moduler l'activité du cytochrome P450, ralentissant ou accélérant par là leur métabolisation. (Sadgrove *et al.*, 2021)

L'étude du comportement *in vivo* des huiles essentielles est donc très complexe puisqu'il s'agit de processus biologiques contrôlés par des voies multiples et que les HE sont des systèmes complexes pouvant agir sur de multiples cibles à la fois. Leurs propres constituants peuvent interagir pour modifier leur comportement dans l'organisme. De plus, Kohlert *et al* (2000) soulignent le peu d'études permettant la validation des techniques de dosages des HE et de leurs composants dans les différents tissus, pourtant indispensables à l'obtention de résultats exploitables. Plusieurs études sur le sujet ont paru depuis (Friedl *et al.*, 2010). Comprendre la pharmacodynamique des HE est importante pour ensuite optimiser l'acheminement des HE à leurs cibles par des technologies de galénique spécifiques, par exemple en limitant l'évaporation de l'HE appliquée sur la peau.

Dans notre problématique de lutte contre les endoparasites, la voie orale est cruciale pour l'administration des traitements, bien qu'il existe des spécialités à absorption transcutanée. De nombreuses technologies sont disponibles pour améliorer l'absorption des composés par voie digestive, ou permettre leur acheminement à certaines portions du tube digestif (présentations gastrorésistantes par exemple). Nous avons notamment présenté plusieurs études faisant usage de nanoémulsions, qui est une forme d'encapsulation des HE.

L'encapsulation des HE permet à la fois d'améliorer leur stabilité face aux contraintes, mécaniques, thermiques et chimiques lors du stockage et du transit digestif, d'améliorer leur bioactivité mais aussi de masquer leurs propriétés organoleptiques qui pourraient révolter les patients. (Dajic Stevanovic *et al.*, 2020) Elle peut aussi permettre une libération prolongée du principe actif. Il existe différentes méthodes d'encapsulation (atomisation, extrusion, coacervation, lyophilisation) présentant toutes des intérêts et limites spécifiques. Le composé porteur est en général lipidique (huile végétale, liposome) ou bien une macromolécule naturelle protéique ou polysaccharide. En plus des contraintes techniques, le choix du composé repose sur le site d'action recherché et la voie d'administration. Par exemple, pour une administration par voie respiratoire, il convient de prendre un composé chargé positivement, plus à même de se fixer au mucus de l'arbre respiratoire, chargé négativement. La taille des particules importe également, puisque seules de petites particules parviennent à atteindre les voies respiratoires les plus profondes. (Dajic Stevanovic *et al.*, 2020)

3.2.2.4. Développer les études cliniques

Une étape préliminaire cruciale pour utiliser l'aromathérapie sur le terrain est évidemment de réaliser des études *in vivo* afin de sélectionner les HE les plus efficaces et sûres, et de déterminer les doses auxquelles les utiliser. Il est intéressant de tester les propriétés des HE tant en curatif (après infection par le parasite), qu'en préventif (avant rencontre du parasite). Certaines études dont nous avons discuté l'ont fait. Utiliser les huiles essentielles en prévention pourrait permettre de diminuer les doses utilisées et donc de limiter la toxicité des produits. La World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) a produit des guides de recommandations par espèce animale afin de mettre au point plus facilement des études de qualité sur l'efficacité des antiparasitaires *in vivo* (Coles *et al.*, 1992; Hennessy *et al.*, 2006; Holdsworth *et al.*, 2004; Joachim *et al.*, 2018; Nielsen, 2022; Wood *et al.*, 1995; Yazwinski *et al.*, 2022).

Conclusion

Ce travail de thèse nous a permis de montrer que l'aromathérapie présente un intérêt pour la lutte antiparasitaire interne chez les animaux domestiques en France métropolitaine. La majorité des huiles essentielles qui ont été testées expérimentalement à l'encontre des endoparasites se sont révélées capables de tuer ou d'inhiber le développement des parasites *in vitro*. Relativement peu d'études ont travaillé *in vivo* mais celles qui ont été réalisées sont prometteuses : l'administration d'huiles essentielles en prévention des endoparasites comme les coccidies, ou en traitement curatif permet en général de diminuer l'excrétion du parasite et les lésions chez l'animal hôte, ou encore d'améliorer les performances de croissance de l'animal.

L'aromathérapie est une pratique thérapeutique ancienne mais qui a été bien peu étudiée scientifiquement. Il y a donc un véritable manque de données scientifiques qui permettraient dès aujourd'hui l'utilisation sur le terrain des huiles essentielles à visée antiparasitaire. Ainsi, de nombreux endoparasites n'ont pas du tout été testés au cours d'études d'aromathérapie, et encore moins au cours d'expériences *in vivo*. Chaque huile essentielle a été testée un faible nombre de fois puisqu'uniquement onze d'entre elles l'ont été dans plus de six études, tout parasite confondu. Ensuite, la conception des protocoles expérimentaux rend difficile la comparaison des résultats d'une étude à l'autre, et donc la détermination des huiles essentielles les plus efficaces contre chaque parasite. Il serait donc intéressant d'uniformiser les tests pratiqués pour chaque espèce de parasite.

Ensuite, il est important d'identifier le mode d'action ainsi que la pharmacodynamique des huiles essentielles. La nature complexe et variable de la composition d'une huile essentielle rend ce travail plus difficile. Plusieurs articles se sont penchés sur l'étude pharmacodynamique de composants isolés d'huiles essentielles, comme le thymol. Il est toutefois important d'aborder les huiles essentielles dans leur ensemble, et pas uniquement comme la somme de constituants isolés, car ceux-ci interagissent, ce qui modifie en conséquence le comportement de l'huile essentielle dans l'organisme. Au niveau du mécanisme, les huiles essentielles possèdent à la fois des propriétés antiparasitaires directes (destruction du parasite, inhibition du développement...) et des propriétés indirectes, par immunomodulation chez l'hôte (stimulation de la synthèse de monoxyde d'azote par les macrophages par exemple).

Enfin, il faut plus d'études concernant la toxicité des huiles essentielles. Ce savoir, associé à la connaissance de la pharmacodynamique des huiles essentielles, permettra alors de réfléchir à la réglementation autour de l'utilisation de l'aromathérapie en médecine vétérinaire, en particulier chez les animaux de production. La réglementation est en effet pour l'instant très restrictive pour ces espèces.

Liste des références bibliographiques

- ABIDI, A., SEBAI, E., DHIBI, M., *et al.* (2018) Chemical analyses and anthelmintic effects of *Artemisia campestris* essential oil. *Veterinary Parasitology* vol. 263, p. 59-65. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.10.003]
- ABOUHOSSEINI TABARI, M., YOUSSEFI, M.R. (2018) In vitro and in vivo evaluations of *Pelargonium roseum* essential oil activity against *Trichomonas gallinae*. *Avicenna Journal of Phytomedicine* vol. 8, n° 2, p. 136-142.
- ABOULAILA, M., SIVAKUMAR, T., YOKOYAMA, N., *et al.* (2010) Inhibitory effect of terpene nerolidol on the growth of *Babesia* parasites. *Parasitology International* vol. 59, n° 2, p. 278-282. [https://doi.org/10.1016/j.parint.2010.02.006]
- ABU EL EZZ, N.M.T., ABOELSOUED, D., HASSAN, S.E., *et al.* (2020) Therapeutic effect of *Moringa oleifera* and *Thymus vulgaris* oils against hepatic coccidiosis in experimentally infected rabbits. *Tropical Biomedicine* vol. 37, n° 4, p. 1018-1028. [https://doi.org/10.47665/tb.37.4.1018]
- AHMADI, A., MOAZENI, M., SHADDEL, M. (2020) Subcutaneous hydatid cyst in laboratory mice: Is it a suitable method for evaluating therapeutic agents against hydatid cyst? *Archives of Razi Institute* vol. 75, n° 1, p. 75-81. [https://doi.org/10.22092/ari.2018.123382.1245]
- AIEMV (2021) Marché 2020 France - Chiffres clés. *In Syndicat de l'industrie du médicament et vétérinaires*. [https://www.simv.org/sites/default/files/marche_2020_france_chiffres_aiemv_publics_-_annuel_2020.pdf] (consulté le 06/12/2021).
- ALBANI, C.M., DENEGRI, G.M., ELISSONDO, M.C. (2014) Effect of different terpene-containing essential oils on the proliferation of *Echinococcus granulosus* larval cells. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* vol. 2014, p. 746931. [https://doi.org/10.1155/2014/746931]
- ALBANI, C.M., ELISSONDO, M.C. (2014) Efficacy of albendazole in combination with thymol against *Echinococcus multilocularis* protoscoleces and metacestodes. *Acta Tropica* vol. 140, p. 61-67. [https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.08.007]
- ALNOMASY, S., AL-AWSI, G.R.L., RAZIANI, Y., *et al.* (2021) Systematic review on medicinal plants used for the treatment of *Giardia* infection. *Saudi Journal of Biological Sciences* vol. 28, n° 9, p. 5391-5402. [https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.05.069]
- ALNOMASY, S.F. (2021) In vitro and in vivo anti-Toxoplasma effects of *Allium sativum* essential oil against *Toxoplasma gondii* RH strain. *Infection and Drug Resistance* vol. 14, p. 5057-5068. [https://doi.org/10.2147/IDR.S337905]
- ALOUI, Z., MESSAOUD, C., HAOUES, M., *et al.* (2016) Asteraceae *Artemisia campestris* and *Artemisia herba-alba* essential oils trigger apoptosis and cell cycle arrest in *Leishmania infantum* promastigotes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* vol. 2016, p. 9147096. [https://doi.org/10.1155/2016/9147096]
- ALYOUSIF, M.S., AL-ABODI, H.R., ALMOHAMMED, H., *et al.* (2021) Chemical composition, apoptotic activity, and antiparasitic effects of *Ferula macrecolea* essential oil against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 26, n° 4, p. 888. [https://doi.org/10.3390/molecules26040888]
- AMARAL, F.M.M., RIBEIRO, M.N.S., BARBOSA-FILHO, J.M., *et al.* (2006) Plants and chemical constituents with giardicidal activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia* vol. 16, p. 696-720. [https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500017]
- ANSES (2012) Hiérarchisation de 103 maladies animales présentes dans les filières ruminants, équidés, porcs, volailles et lapins en France métropolitaine. *In Interbev*. [https://www.interbev.fr/wp-content/uploads/2018/07/ANSES_Avis-de-hierarchisation-de-103-maladies-animales.pdf] (consulté le 01/06/2022).
- ANSM (2022) Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. *In Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. [https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-

perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles]
(consulté le 23/05/2022).

- ANTHONY, J.-P., FYFE, L., SMITH, H. (2005) Plant active components - a resource for antiparasitic agents? *Trends in Parasitology* vol. 21, n° 10, p. 462-468. [https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.08.004]
- ANTOINE, D. (2014) L'élevage biologique des bovins. Paris, Editions France Agricole.
- APOSTOLOPOULOS, N., MITROPOULOU, A., THOM, N., *et al.* (2018) Aktuelle Kenntnisse zu Therapie und Prävention der kaninen Leishmaniose. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere* vol. 46, n° 05, p. 315-322. [https://doi.org/10.15654/TPK-180089]
- ARAFA, W.M., ABOLHADID, S.M., MOAWAD, A., *et al.* (2020) Thymol efficacy against coccidiosis in pigeon (*Columba livia domestica*). *Preventive Veterinary Medicine* vol. 176, p. 104914. [https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.104914]
- ARAFA, W.M., SHOKEIR, K.M., KHATEIB, A.M. (2015) Comparing an in vivo egg reduction test and in vitro egg hatching assay for different anthelmintics against *Fasciola* species, in cattle. *Veterinary Parasitology* vol. 214, n° 1-2, p. 152-158. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.09.023]
- ARRIGONI, P. (2012) RCP Tricholyse. *In Anses.* [http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TRICHOLYSE] (consulté le 17/01/2022).
- AZADBAKHT, M., CHABRA, A., SAEEDI AKBARABADI, A., *et al.* (2020) Anti-parasitic activity of some medicinal plants essential oils on *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica*, in vitro. *Research Journal of Pharmacognosy* vol. 7, n° 1, p. 41-47. [https://doi.org/10.22127/rjp.2019.168142.1462]
- BACCEGA, B., WAHAST ISLABÃO, Y., BRAUNER DE MELLO, A., *et al.* (2020) In vitro and in vivo activity of the essential oil and nanoemulsion of *Cymbopogon flexuosus* against *Trichomonas gallinae*. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. [https://doi.org/10.22038/ajp.2020.15662]
- BAKKALI, F., AVERBECK, S., AVERBECK, D., *et al.* (2008) Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology* vol. 46, n° 2, p. 446-475. [https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106]
- BANETH, G., SOLANO-GALLEGO, L. (2020) Protozoal and Protozoa-Like Infections. *In Clinical Small Animal Internal Medicine*. Hoboken, John Wiley & Sons, p. 1003-1021. [https://doi.org/10.1002/9781119501237.ch110]
- BARBOUR, E.K., BRAGG, R.R., KARROUF, G., *et al.* (2015) Control of eight predominant *Eimeria* spp. involved in economic coccidiosis of broiler chicken by a chemically characterized essential oil. *Journal of Applied Microbiology* vol. 118, n° 3, p. 583-591. [https://doi.org/10.1111/jam.12731]
- BATZ, M.B., HOFFMANN, S., MORRIS, J.G. (2011) Ranking the Risks: The 10 pathogen-food combinations with the greatest burden on public health. Emerging pathogens institute, University of Florida.
- BETANCOURT, L., HUME, M., RODRÍGUEZ, F., *et al.* (2019) Effects of Colombian oregano essential oil (*Lippia organoides* Kunth) and *Eimeria* species on broiler production and cecal microbiota. *Poultry Science* vol. 98, n° 10, p. 4777-4786. [https://doi.org/10.3382/ps/pez193]
- BLAGA, R., AUBERT, D., PERRET, C., *et al.* (2015) Animaux réservoirs de *Toxoplasma gondii*: état des lieux en France. *Revue francophone des laboratoires* n° 477, p. 31-48.
- BLAKE, D.P., MARUGAN-HERNANDEZ, V., TOMLEY, F.M. (2021) Spotlight on avian pathology: *Eimeria* and the disease coccidiosis. *Avian Pathology: Journal of the W.V.P.A* p. 1-5. [https://doi.org/10.1080/03079457.2021.1912288]
- BOEHRINGER INGELHEIM (2020) RCP Pirodog. *In Anses.* [http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=PIRODOG] (consulté le 17/01/2022).
- BORTOLUZZI, B.B., BUZATTI, A., CHAABAN, A., *et al.* (2021) *Mentha villosa* Hubs., *M. x piperita* and their bioactives against gastrointestinal nematodes of ruminants and the potential as drug enhancers. *Veterinary Parasitology* vol. 289, p. 109317. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109317]

- BOSQUIROLI, L.S.S., DOS SANTOS FERREIRA, A.C., FARIAS, K.S., *et al.* (2017) In Vitro antileishmania activity of sesquiterpene-rich essential oils from *Nectandra* species. *Pharmaceutical Biology* vol. 55, n° 1, p. 2285-2291. [https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1407803]
- BOURDOISEAU, G. (2017) Particularités et limites des vaccins en parasitologie vétérinaire. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* vol. 170, n° 1, p. 37-42. [https://doi.org/10.4267/2042/62244]
- BOUYAHYA, A., ET-TOUYS, A., BAKRI, Y., *et al.* (2017) Chemical composition of *Mentha pulegium* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and their antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities. *Microbial Pathogenesis* vol. 111, p. 41-49. [https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.015]
- BOZKURT, M., AYSUL, N., KÜÇÜKYILMAZ, K., *et al.* (2014) Efficacy of in-feed preparations of an anticoccidial, multienzyme, prebiotic, probiotic, and herbal essential oil mixture in healthy and *Eimeria* spp.-infected broilers. *Poultry Science* vol. 93, n° 2, p. 389-399. [https://doi.org/10.3382/ps.2013-03368]
- BOZKURT, M., EGE, G., AYSUL, N., *et al.* (2016) Effect of anticoccidial monensin with oregano essential oil on broilers experimentally challenged with mixed *Eimeria* spp. *Poultry Science* vol. 95, n° 8, p. 1858-1868. [https://doi.org/10.3382/ps/pew077]
- BOZKURT, M., GIANNENAS, I., KÜÇÜKYILMAZ, K., *et al.* (2013) An update on approaches to controlling coccidia in poultry using botanical extracts. *British Poultry Science* vol. 54, n° 6, p. 713-727. [https://doi.org/10.1080/00071668.2013.849795]
- BOZKURT, M., SELEK, N., KÜÇÜKYILMAZ, K., *et al.* (2012) Effects of dietary supplementation with a herbal extract on the performance of broilers infected with a mixture of *Eimeria* species. *British Poultry Science* vol. 53, n° 3, p. 325-332. [https://doi.org/10.1080/00071668.2012.699673]
- BREWER, M.T., GREVE, J.H. (2019) Internal Parasites. In *Diseases of Swine*, Zimmerman J. J., Karriker L.A., Ramirez A. Hoboken, John Wiley & Sons, p. 1028-1040. [https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch67]
- BUSSIÉRAS, J., CHERMETTE, R. (2015a) Les parasites d'importance vétérinaire. Biologie et éléments de diagnose. Tome 1 : Protozoaires. Polycopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de Parasitologie.
- BUSSIÉRAS, J., CHERMETTE, R. (2015b) Les parasites d'importance vétérinaire. Biologie et éléments de diagnose. Tome 2 : Helminthes. Polycopié. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de Parasitologie.
- CAMUSET, P. (2007) Comprendre et maîtriser les strongyloses digestives des bovins. *Hors-série Parasitisme des bovins* p. 61-67.
- CARVALHO, V.F., RAMOS, L.D.A., DA SILVA, C.A., *et al.* (2019) In vitro anthelmintic activity of *Siparuna guianensis* extract and essential oil against *Strongyloides venezuelensis*. *Journal of Helminthology* vol. 94, p. e50. [https://doi.org/10.1017/S0022149X19000282]
- CEVA SANTÉ ANIMALE (2018) RCP Gabbrovet. In *Anses*. [https://www.medvet.fr/export_pdf_fiche.php?id=3679&type=medicament] (consulté le 17/01/2022).
- CEVA SANTÉ ANIMALE (2016) RCP Sultrian. In *Anses*. [http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=SULTRIAN+100] (consulté le 17/01/2022).
- CHANG, L.-Y., DI, K.-Q., XU, J., *et al.* (2021) Effect of natural garlic essential oil on chickens with artificially infected *Eimeria tenella*. *Veterinary Parasitology* vol. 300, p. 109614. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109614]
- CHAPMAN, H.D. (1997) Biochemical, genetic and applied aspects of drug resistance in *Eimeria* parasites of the fowl. *Avian Pathology* vol. 26, n° 2, p. 221-244. [https://doi.org/10.1080/03079459708419208]
- CHAPMAN, H.D., JEFFERS, T.K. (2015) Restoration of sensitivity to salinomycin in *Eimeria* following 5 flocks of broiler chickens reared in floor-pens using drug programs and vaccination to control coccidiosis. *Poultry Science* vol. 94, n° 5, p. 943-946. [https://doi.org/10.3382/ps/pev077]

- CHOSSAT, L. (2002) L'histomonose en production AOC « Dinde fermière de Bresse » Essai de prévention par phytothérapie. Thèse de médecine vétérinaire. Lyon, VetAgroSup.
- CHOUDHARY, S., MARJIANOVIĆ, D.S., WONG, C.R., *et al.* (2019) Menthol acts as a positive allosteric modulator on nematode levamisole sensitive nicotinic acetylcholine receptors. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* vol. 9, p. 44-53. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2018.12.005>]
- CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE (2007) Décret n°2007-1221 du 3 août 2007 modifiant l'article D. 4211-13 du code de la santé publique relatif à la liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens. *In Légifrance*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000470070/>] (consulté le 07/01/2022).
- COLES, G.C., BAUER, C., BORGSTEEDE, F.H., *et al.* (1992) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* vol. 44, n° 1-2, p. 35-44. [[https://doi.org/10.1016/0304-4017\(92\)90141-u](https://doi.org/10.1016/0304-4017(92)90141-u)]
- COLES, G.C., JACKSON, F., POMROY, W.E., *et al.* (2006) The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* vol. 136, n° 3-4, p. 167-185. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.11.019>]
- COLLINS, J.B., JORDAN, B., BALDWIN, L., *et al.* (2019) Resistance to fenbendazole in *Ascaridia dissimilis*, an important nematode parasite of turkeys. *Poultry Science* vol. 98, n° 11, p. 5412-5415. [<https://doi.org/10.3382/ps/pez379>]
- COMMISSION EUROPÉENNE (2021) European Union register of feed additives pursuant to Regulation (EC) No 1831/2003. Annex I, List of additives (Released date 06.12.2021). *In Commission Européenne*. [<https://data.europa.eu/doi/10.2875/316772>] (consulté le 04/01/2022).
- COMMISSION EUROPÉENNE (2009) Règlement (UE) no 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. *In Anses*. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/reglement%2037-2010-France.pdf>] (consulté le 02/01/2022).
- COMMISSION EUROPÉENNE (2008) Commission Regulation (EC) No 889/2008 of 5 September 2008 laying down detailed rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 834/2007 on organic production and labelling of organic products with regard to organic production, labelling and control, OJ L.
- CORTEZ SOMBRA VANDESMET, L., ALMEIDA DE MENEZES, S., MACHADO PORTELA, B.Y., *et al.* (2020) Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC. *Natural Product Research* p. 1-5. [<https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1844688>]
- COUDERC, V. (2001) Toxicité des huiles essentielles. Thèse de médecine vétérinaire. Toulouse, Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.
- DAHBI, A., BELLETE, B., FLORI, P., *et al.* (2010) The effect of essential oils from *Thymus broussonetii* Boiss on transmission of *Toxoplasma gondii* cysts in mice. *Parasitology Research* vol. 107, n° 1, p. 55-58. [<https://doi.org/10.1007/s00436-010-1832-z>]
- DAJIC STEVANOVIĆ, Z., SIENIAWSKA, E., GLOWNIAK, K., *et al.* (2020) Natural macromolecules as carriers for essential oils: from extraction to biomedical application. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* vol. 8, p. 1-24. [<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00563>]
- DANIEL, R., VAN DIJK, J., JENKINS, T., *et al.* (2012) Composite faecal egg count reduction test to detect resistance to triclabendazole in *Fasciola hepatica*. *The Veterinary Record* vol. 171, n° 6, p. 153, 1-5. [<https://doi.org/10.1136/vr.100588>]
- DA SILVA, M.A. da, PESSOTTI, B.M. de S., ZANINI, S.F., *et al.* (2009) Intestinal mucosa structure of broiler chickens infected experimentally with *Eimeria tenella* and treated with essential oil of oregano. *Ciência Rural* vol. 39, n° 5, p. 1471-1477. [<https://doi.org/10.1590/S0103-84782009005000135>]
- DE ALMEIDA, I., ALVIANO, D.S., VIEIRA, D.P., *et al.* (2007) Antigiardial activity of *Ocimum basilicum* essential oil. *Parasitology Research* vol. 101, n° 2, p. 443-452. [<https://doi.org/10.1007/s00436-007-0502-2>]

- DEHGHANI-SAMANI, Azam, MADRESEH-GHAHFAROKHI, S., DEHGHANI-SAMANI, Amir, *et al.* (2019) In-vitro anti-giardial activity and GC-MS analysis of Eucalyptus globulus and Zingiber officinalis essential oils against Giardia lamblia cysts in simulated condition to human's body. *Annals of Parasitology* vol. 65, n° 2, p. 129-138.
- DELERUE, M. (2016) Pratiques d'élevage et infestation parasitaire. In *Equipédia - IFCE*. [<https://equipedia.ifce.fr/sante-et-bien-etre-animal/soin-prevention-et-medication/prevention/importance-des-mesures-sanitaires-et-des-pratiques-d-elevage-dans-le-controle-du-parasitisme>] (consulté le 16/12/2021).
- DGCCRF (2018) Les huiles essentielles. In *Ministère de l'économie, des finances et de la relance*. [<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>] (consulté le 16/12/2021).
- DHORM PIMENTEL DE MORAES, A.R., TAVARES, G.D., SOARES ROCHA, F.J., *et al.* (2018) Effects of nanoemulsions prepared with essential oils of copaiba- and andiroba against Leishmania infantum and Leishmania amazonensis infections. *Experimental Parasitology* vol. 187, p. 12-21. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.03.005>]
- DOS SANTOS SALES, V., MONTEIRO, Á.B., DELMONDES, G. de A., *et al.* (2018) Antiparasitic activity and essential oil chemical analysis of the Piper tuberculatum jacq fruit. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* vol. 17, n° 1, p. 268-275.
- DOUANNE, N., WAGNER, V., ROY, G., *et al.* (2020) MRPA-independent mechanisms of antimony resistance in Leishmania infantum. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* vol. 13, p. 28-37. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.03.003>]
- DRĂGAN, L., GYÖRKE, A., FERREIRA, J.F., *et al.* (2014) Effects of Artemisia annua and Foeniculum vulgare on chickens highly infected with Eimeria tenella (Phylum Apicomplexa). *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 56, n° 1, p. 22. [<https://doi.org/10.1186/1751-0147-56-22>]
- ELANCO (2021) Médicament BAYCOX MULTI® 50 mg/mL Suspension buvable pour bovins, ovins et porcins. In *Med'Vet*. [<https://www.med-vet.fr/medicament-baycox-multi-50-mg-ml-suspension-buvable-p3537>] (consulté le 30/05/2022).
- ELAZAB, S.T., SOLIMAN, A.F., NISHIKAWA, Y. (2021) Effect of some plant extracts from Egyptian herbal plants against Toxoplasma gondii tachyzoites in vitro. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 83, n° 1, p. 100-107. [<https://doi.org/10.1292/jvms.20-0458>]
- ELISSONDO, M.C., ALBANI, C.M., GENDE, L., *et al.* (2008) Efficacy of thymol against Echinococcus granulosus protoscoleces. *Parasitology International* vol. 57, n° 2, p. 185-190. [<https://doi.org/10.1016/j.parint.2007.12.005>]
- EMDOKA (2021) Médicament HALAGON® 0,5 mg/mL Solution buvable pour veaux. In *Med'Vet*. [<https://www.med-vet.fr/medicament-halagon-0-5-nbsp-mg-ml-nbsp-solution-buvablepour-v-p3365>] (consulté le 30/05/2022).
- ESCCAP EUROPE (2018) Traitement et prévention des maladies parasitaires et fongiques des petits mammifères de compagnie. In *ESCCAP France*. [<https://www.esccap.fr/telechargez-le-guide-en-pdf.html>] (consulté le 07/01/2022).
- ESCCAP EUROPE (2013) Protozoaires parasites digestifs du chien et du chat. In *ESCCAP France*. [<https://www.esccap.fr/le-guide-5-en-pdf.html>] (consulté le 07/01/2022).
- ESCCAP FRANCE (2022a) Toxoplasmose et santé publique : risques pour la femme enceinte et les personnes fragiles - Les précautions à prendre. In *ESCCAP France*. [<https://www.esccap.fr/sante-publique/toxoplasmose-risque-enceinte-grossesse.html>] (consulté le 07/01/2022).
- ESCCAP FRANCE (2022b) La leishmaniose chez le chien - Leishmania infantum - Phlébotome. [<https://www.esccap.fr/maladies-vectorielles/leishmaniose.html>] (consulté le 07/01/2022).
- ESCCAP FRANCE (2022c) Les ascarides (ascaris) du chien et du chat - vers parasites chien chat. In *ESCCAP France*. [<https://www.esccap.fr/vers-parasites-chien-chat/les-ascarides-ascaris.html>] (consulté le 07/01/2022).
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY (2009) Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/2009, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. In *Anses*. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/List%20of%20out%20of%20scope%20of%20Reg%20470-2009%20rev.pdf>] (consulté le 02/01/2022).

- FABBRI, J., MAGGIORE, M.A., PENSEL, P.E., *et al.* (2020) In vitro efficacy study of Cinnamomum zeylanicum essential oil and cinnamaldehyde against the larval stage of Echinococcus granulosus. *Experimental Parasitology* vol. 214, p. 107904. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107904]
- FABBRI, J., MAGGIORE, M.A., PENSEL, P.E., *et al.* (2018) Could beta-myrcene be an alternative to albendazole for the treatment of experimental cystic echinococcosis? *Acta Tropica* vol. 187, p. 5-12. [https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.07.013]
- FABBRI, J., MAGGIORE, M.A., PENSEL, P.E., *et al.* (2016) In vitro and in vivo efficacy of carvacrol against Echinococcus granulosus. *Acta Tropica* vol. 164, p. 272-279. [https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.09.001]
- FERRAZ, C.A., PASTORINHO, M.R., PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A., *et al.* (2022) Ecotoxicity of plant extracts and essential oils: A review. *Environmental Pollution* vol. 292, p. 118319. [https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118319]
- FERREIRA, L.E., BENINCASA, B.I., FACHIN, A.L., *et al.* (2016) Thymus vulgaris L. essential oil and its main component thymol: Anthelmintic effects against Haemonchus contortus from sheep. *Veterinary Parasitology* vol. 228, p. 70-76. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.08.011]
- FLANAGAN, A., EDGAR, H.W.J., GORDON, A., *et al.* (2011) Comparison of two assays, a faecal egg count reduction test (FECRT) and a coproantigen reduction test (CRT), for the diagnosis of resistance to triclabendazole in Fasciola hepatica in sheep. *Veterinary Parasitology* vol. 176, n° 2-3, p. 170-176. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.10.057]
- FRIEDL, S.M., OEDENDORFER, K., KITZER, S., *et al.* (2010) Comparison of Liquid-Liquid Partition, HS-SPME and Static HS GC/MS Analysis for the Quantification of (-)-Linalool in Human Whole Blood Samples. *Natural Product Communications* vol. 5, n° 9, p. 1934578X1000500920. [https://doi.org/10.1177/1934578X1000500920]
- GAUR, S., KUHLENSCHMIDT, T.B., KUHLENSCHMIDT, M.S., *et al.* (2018) Effect of oregano essential oil and carvacrol on Cryptosporidium parvum infectivity in HCT-8 cells. *Parasitology International* vol. 67, n° 2, p. 170-175. [https://doi.org/10.1016/j.parint.2017.11.001]
- GDS FRANCE (2022) La besnoitiose bovine -Traitement en phase aiguë. In *GDS Creuse*. [http://www.gdscreuse.fr/wp-content/uploads/2021/01/07g2-Besnoitiose-traitement.pdf] (consulté le 04/01/2022).
- GIANNENAS, I., FLOROU-PANERI, P., PAPAZHARIADOU, M., *et al.* (2003) Effect of dietary supplementation with oregano essential oil on performance of broilers after experimental infection with eimeria tenella. *Archives of Animal Nutrition* vol. 57, n° 2, p. 99-106. [https://doi.org/10.1080/0003942031000107299]
- GIARRATANA, F., MUSCOLINO, D., BENINATI, C., *et al.* (2014) Activity of Thymus vulgaris essential oil against Anisakis larvae. *Experimental Parasitology* vol. 142, p. 7-10. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.03.028]
- GIARRATANA, F., MUSCOLINO, D., ZIINO, G., *et al.* (2017a) Activity of Catmint (Nepeta cataria) essential oil against Anisakis larvae. *Tropical Biomedicine* vol. 34, n° 1, p. 22-31.
- GIARRATANA, F., MUSCOLINO, D., ZIINO, G., *et al.* (2017b) Activity of Tagetes minuta Linnaeus (Asteraceae) essential oil against L3 Anisakis larvae type 1. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* vol. 10, n° 5, p. 461-465. [https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.05.005]
- GOMES VIDAL SAMPAIO, M., BEZERRA DOS SANTOS, C.R., CORTEZ SOMBRA VANDESMET, L., *et al.* (2021) Chemical composition, antioxidant and antiprotozoal activity of Eugenia gracillima Kiaersk. leaves essential oil. *Natural Product Research* vol. 35, n° 11, p. 1914-1918. [https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1644506]
- GÓMEZ-MATEOS PÉREZ, M., NAVARRO MOLL, C., MERINO ESPINOSA, G., *et al.* (2017) Evaluation of different Mediterranean essential oils as prophylactic agents in anisakidosis. *Pharmaceutical Biology* vol. 55, n° 1, p. 456-461. [https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1247880]
- GÓMEZ-RINCÓN, C., LANGA, E., MURILLO, P., *et al.* (2014) Activity of tea tree (Melaleuca alternifolia) essential oil against L3 larvae of Anisakis simplex. *BioMed Research International* vol. 2014, p. 549510. [https://doi.org/10.1155/2014/549510]
- GONÇALVES, G., CAMPOS, M.P., GONÇALVES, A.S., *et al.* (2021) Increased Leishmania infantum resistance to miltefosine and amphotericin B after treatment of a dog with

- miltefosine and allopurinol. *Parasites & Vectors* vol. 14, p. 599. [https://doi.org/10.1186/s13071-021-05100-x]
- GORDILLO JARAMILLO, F.X., KIM, D.-H., LEE, S.H., *et al.* (2021) Role of oregano and Citrus species-based essential oil preparation for the control of coccidiosis in broiler chickens. *Journal of Animal Science and Biotechnology* vol. 12, n° 1, p. 47. [https://doi.org/10.1186/s40104-021-00569-z]
- GRANDI, G., KRAMER, L.H., QUARANTELLI, A., *et al.* (2016) Influence of Oregano Essential Oil (Oeo) on Prevalence and Oocyst Shedding Dynamics of Naturally Acquired Eimeria Spp. Infection in Replacement Dairy Heifers - ProQuest. *Annals of Animal Science* vol. 16, n° 1, p. 171-179.
- GRANDO, BALDISSERA, M.D., GRESSLER, L.T., *et al.* (2016) Melaleuca alternifolia anthelmintic activity in gerbils experimentally infected by Haemonchus contortus. *Experimental Parasitology* vol. 170, p. 177-183. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.09.004]
- GRANDO, T.H., DE SÁ, M.F., BALDISSERA, M.D., *et al.* (2016) In vitro activity of essential oils of free and nanostructured Melaleuca alternifolia and of terpinen-4-ol on eggs and larvae of Haemonchus contortus. *Journal of Helminthology* vol. 90, n° 3, p. 377-382. [https://doi.org/10.1017/S0022149X15000401]
- GROSMOND, G. (2012) Santé animale et solutions alternatives. Paris, France Agricole.
- GUILLOT, J. (2018) Cours 2 - Généralités sur les coccidies, cryptosporidioses des mammifères et des oiseaux. Maisons-Alfort, Présentation Powerpoint. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de Parasitologie, Mycologie, Dermatologie.
- GUILLOT, J., BOURDOISEAU, G. (2012) Les parasitoses internes des carnivores domestiques : quoi de neuf ? La Dépêche Technique supplément n°127.
- GUILLOT, J., POLACK, B. (2018) Gastroentérites parasitaires du jeune. Maisons-Alfort, Présentation Powerpoint. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de Parasitologie, Mycologie, Dermatologie.
- GUTIÉRREZ, Y., MONTES, R., SCULL, R., *et al.* (2016) Chemodiversity Associated with Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of Piper aduncum var. ossanum. *Chemistry & Biodiversity* vol. 13, n° 12, p. 1715-1719. [https://doi.org/10.1002/cbdv.201600133]
- HAFEEZ, A., ULLAH, Z., KHAN, R.U., *et al.* (2020) Effect of diet supplemented with coconut essential oil on performance and villus histomorphology in broiler exposed to avian coccidiosis. *Tropical Animal Health and Production* vol. 52, n° 5, p. 2499-2504. [https://doi.org/10.1007/s11250-020-02279-6]
- HAFEZ, M., HAUCK, R. (2006) Efficacy of a herbal product against Histomonas meleagridis after experimental infection of turkey poults. *Archives of Animal Nutrition* vol. 60, n° 5, p. 436-442. [https://doi.org/10.1080/17450390600884500]
- HAJAJI, S., SIFAOU, I., LÓPEZ-ARENCEBIA, A., *et al.* (2018) Leishmanicidal activity of α -bisabolol from Tunisian chamomile essential oil. *Parasitology Research* vol. 117, n° 9, p. 2855-2867. [https://doi.org/10.1007/s00436-018-5975-7]
- HAMED, E.F.A., MOSTAFA, N.E., FAWZY, E.M., *et al.* (2021) The delayed death-causing nature of Rosmarinus officinalis leaf extracts and their mixture within experimental chronic toxoplasmosis: Therapeutic and prophylactic implications. *Acta Tropica* vol. 221, p. 105992. [https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105992]
- HAUCK, R., HAFEZ, H.M. (2007) Effect of Coated Plant Extracts on Histomonas Meleagridis and Growth of Bacteria in Vitro. *Avian Diseases* vol. 51, n° 4, p. 880-883. [https://doi.org/10.1637/7957-022707-REGR.1]
- HAUTALA, K., NÄREÄHO, A., KAUPPINEN, O., *et al.* (2019) Risk factors for equine intestinal parasite infections and reduced efficacy of pyrantel embonate against Parascaris sp. *Veterinary Parasitology* vol. 273, p. 52-59. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.08.004]
- HEITZ, F. (2014) La Bible des soins naturels pour le cheval, le poney et l'âne. Paris, Editions Ulmer.
- HELAL, M.A., ABDEL-GAWAD, A.M., KANDIL, O.M., *et al.* (2020) Nematocidal Effects of a Coriander Essential Oil and Five Pure Principles on the Infective Larvae of Major Ovine Gastrointestinal Nematodes In Vitro. *Pathogens* vol. 9, n° 9, p. E740. [https://doi.org/10.3390/pathogens9090740]

- HENNESSY, D.R., BAUER, C., BORAY, J.C., *et al.* (2006) World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP): second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in swine. *Veterinary Parasitology* vol. 141, n° 1-2, p. 138-149. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.04.038>]
- HIERRO, I., VALERO, A., NAVARRO, M.C. (2006) In vivo larvicidal activity of monoterpene derivatives from aromatic plants against L3 larvae of *Anisakis simplex* s.l. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* vol. 13, n° 7, p. 527-531. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.05.001>]
- HIERRO, I., VALERO, A., PÉREZ, P., *et al.* (2004) Action of different monoterpene compounds against *Anisakis simplex* s.l. L3 larvae. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* vol. 11, n° 1, p. 77-82. [<https://doi.org/10.1078/0944-7113-00375>]
- HIZEM, A., LUNDSTRÖM-STADELMANN, B., M'RAD, S., *et al.* (2019) Activity of *Thymus capitatus* essential oil components against in vitro cultured *Echinococcus multilocularis* metacestodes and germinal layer cells. *Parasitology* vol. 146, n° 7, p. 956-967. [<https://doi.org/10.1017/S0031182019000295>]
- HOLDSWORTH, P.A., CONWAY, D.P., MCKENZIE, M.E., *et al.* (2004) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for evaluating the efficacy of anticoccidial drugs in chickens and turkeys. *Veterinary Parasitology* n° 121, p. 189-212. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.03.006>]
- HORSEFLIGHT (2021) The importing and exporting process. *In Horseflight*. [<https://www.horseflight.com/importexport.html>] (consulté le 17/12/2021).
- HOSSEINI, S.V., AL-QANBAR, M.H., KHAZRAEI, H., *et al.* (2020) Evaluation the Effects of Eucalyptus Essential Oil and Hypertonic Saline as Scolicidal Agents in Induction of Sclerosing Cholangitis in Rabbits. *Advanced Biomedical Research* vol. 9, p. 9. [https://doi.org/10.4103/abr.abr_210_19]
- HOSTE, H., CABARET, J., GROSMOND, G., *et al.* (2009) Alternatives aux traitements anthelminthiques en élevage biologique des ruminants. *INRAE Productions Animales* vol. 22, n° 3, p. 245-254. [<https://doi.org/10.20870/productions-animales.2009.22.3.3351>]
- HUANG, S.-Y., YAO, N., HE, J.-K., *et al.* (2021) In vitro Anti-parasitic Activity of *Pelargonium X. asperum* Essential Oil Against *Toxoplasma gondii*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* vol. 9, p. 616340. [<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.616340>]
- HUVEPHARMA SA (2021) Médicament AMPROLINE® 400 mg/mL. *In Med'Vet*. [<https://www.med-vet.fr/medicament-amproline-400-mg-ml-p2700>] (consulté le 30/05/2022).
- IGUCHI, A., SOMA, T., XUAN, X. (2020) Further epidemiological survey for atovaquone resistant related gene of *Babesia gibsoni* in Japan during 2015-2018. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 82, n° 11, p. 1700-1703. [<https://doi.org/10.1292/jvms.20-0382>]
- INTERVET (2022) RCP Paracox. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=PARACOX-8+SUSPENSION+POUR+SUSPENSION+ORALE+POUR+POULETS>] (consulté le 29/05/2022).
- INTERVET (2020a) Médicament PANACUR® 10 %. *In Med'Vet*. [<https://www.med-vet.fr/medicament-panacur-10-p297>] (consulté le 30/05/2022).
- INTERVET (2020b) Médicament CARBESIA®. *In Med'Vet*. [<https://www.med-vet.fr/medicament-carbesia-p219>] (consulté le 30/05/2022).
- INTERVET (2012) RCP Ovilis Toxovax. *In Anses*. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=OVILIS+TOXOVAX>] (consulté le 17/01/2022).
- INTERVET (2004) RCP Nobivac Piro. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nobivac-piro-epar-product-information_fr-0.pdf] (consulté le 17/01/2022).
- ISAKAKROUDI, N., TALEBI, A., ALLYMEHR, M., *et al.* (2018) Effects of Essential Oils Combination on Sporulation of Turkey (*Meleagris gallopavo*) *Eimeria* Oocysts. *Archives of Razi Institute* vol. 73, n° 2, p. 113-120. [<https://doi.org/10.22092/ari.2017.109255.1102>]

- JEYATHILAKAN, N., MURALI, K., ANANDARAJ, A., *et al.* (2010a) Anthelmintic activity of essential oils of *Cymbopogon nardus* and *Azadirachta indica* on *Fasciola gigantica*. *Tamilnadu J. Veterinary & Animal Sciences* vol. 6, n° 5, p. 204-209.
- JEYATHILAKAN, N., MURALI, K., ANANDRAJ, A., *et al.* (2010b) Anthelmintic activity of essential oils of *Cymbopogon citratus* and *Ocimum sanctum* on *Fasciola gigantica*, in vitro. *Journal of Veterinary Parasitology* vol. 24, n° 2, p. 151-154.
- JIMENEZ CASTRO, P.D., VENKATESAN, A., REDMAN, E., *et al.* (2021) Multiple drug resistance in hookworms infecting greyhound dogs in the USA. *International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance* vol. 17, p. 107-117. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.08.005>]
- JIMÉNEZ-MELÉNDEZ, A., RICO-SAN ROMÁN, L., HEMPHILL, A., *et al.* (2018) Repurposing of commercially available anti-coccidials identifies diclazuril and decoquinatate as potential therapeutic candidates against *Besnoitia besnoiti* infection. *Veterinary Parasitology* vol. 261, p. 77-85. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.08.015>]
- JIMÉNEZ-PENAGO, G., GONZÁLEZ-GARDUÑO, R., MARTÍNEZ-BOLAÑOS, L., *et al.* (2021) In vitro anthelmintic activity of *Pimenta dioica* and *Origanum vulgare* essential oils on gastrointestinal nematodes from sheep and cattle. *Journal of Parasitic Diseases* vol. 45, n° 3, p. 583-591. [<https://doi.org/10.1007/s12639-021-01401-1>]
- JITVIRIYANON, S., PHANTHONG, P., LOMARAT, P., *et al.* (2016) In vitro study of anti-coccidial activity of essential oils from indigenous plants against *Eimeria tenella*. *Veterinary Parasitology* vol. 228, p. 96-102. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.08.020>]
- JOACHIM, A., ALTREUTHER, G., BANGOURA, B., *et al.* (2018) W A A V P guideline for evaluating the efficacy of anticoccidials in mammals (pigs, dogs, cattle, sheep). *Veterinary Parasitology* vol. 253, p. 102-119. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.02.029>]
- KAPLAN, R.M., STOREY, B.E., VIDYASHANKAR, A.N., *et al.* (2014) Antiparasitic efficacy of a novel plant-based functional food using an *Ascaris suum* model in pigs. *Acta Tropica* vol. 139, p. 15-22. [<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.06.008>]
- KARIMI YAZDI, M., HANILOO, A., GHAFFARI, A., *et al.* (2020) Antiparasitic effects of *Zataria multiflora* essential oil nano-emulsion on larval stages of *Echinococcus granulosus*. *Journal of Parasitic Diseases* vol. 44, n° 2, p. 429-435. [<https://doi.org/10.1007/s12639-020-01193-w>]
- KATIKI, L.M., CHAGAS, A.C.S., BIZZO, H.R., *et al.* (2011) Anthelmintic activity of *Cymbopogon martinii*, *Cymbopogon schoenanthus* and *Mentha piperita* essential oils evaluated in four different in vitro tests. *Veterinary Parasitology* vol. 183, n° 1-2, p. 103-108. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.07.001>]
- KATIKI, L.M., CHAGAS, A.C.S., TAKAHIRA, R.K., *et al.* (2012) Evaluation of *Cymbopogon schoenanthus* essential oil in lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology* vol. 186, n° 3-4, p. 312-318. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.12.003>]
- KAUFMANN, H. (2020) Etude de l'efficacité et de la chimio-résistance au fenbendazole lors de giardiose canine. Thèse de médecine vétérinaire. Lyon, VetAgroSup.
- KHAMESIPOUR, F., RAZAVI, S.M., HEJAZI, S.H., *et al.* (2021) In vitro and in vivo Anti-Toxoplasma activity of *Dracocephalum kotschyi* essential oil. *Food Science & Nutrition* vol. 9, n° 1, p. 522-531. [<https://doi.org/10.1002/fsn3.2021>]
- KOHLERT, C., RENSEN, I. van, MÄRZ, R., *et al.* (2000) Bioavailability and Pharmacokinetics of Natural Volatile Terpenes in Animals and Humans. *Planta Medica* vol. 66, n° 6, p. 495-505. [<https://doi.org/10.1055/s-2000-8616>]
- KOWSARI, N., MOAZENI, M., MOHAMMADI, A. (2021) Effects of *Zataria multiflora* essential oil on the germinative cells of *Echinococcus granulosus*. *Parasites & Vectors* vol. 14, n° 1, p. 257. [<https://doi.org/10.1186/s13071-021-04765-8>]
- KOYAMA, S., HEINBOCKEL, T. (2020) The Effects of Essential Oils and Terpenes in Relation to Their Routes of Intake and Application. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21, n° 5, p. 1558. [<https://doi.org/10.3390/ijms21051558>]
- KOZAN, E., ILHAN, M., TÜMEN, I., *et al.* (2019) The scolical activity of the essential oil obtained from the needles of *Pinus nigra* Arn. subsp. *pallasiana* (Lamb.) Holmboe on hydatid cyst.

- Journal of Ethnopharmacology* vol. 235, p. 243-247. [https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.018]
- LABORATORIOS LETI (2021) RCP Letifend. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/letifend-epar-product-information_en.pdf] (consulté le 17/01/2022).
- LABRE, P. (2007) Médecines naturelles en élevage. Tome 2. Phytothérapie et Aromathérapie chez les ruminants et le cheval. Thônes, Femenvet.
- LASHKARIZADEH, M.R., ASGARIPOUR, K., SAEDI DEZAKI, E., *et al.* (2015) Comparison of Scolicidal Effects of Amphotricin B, Silver Nanoparticles, and Foeniculum vulgare Mill on Hydatid Cysts Protoscolec. *Iranian Journal of Parasitology* vol. 10, n° 2, p. 206-212.
- LAUGIER, C., SEVIN, C., MÉNARD, S., *et al.* (2012) Prevalence of Parascaris equorum infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant P. equorum populations in France. *Veterinary Parasitology* vol. 188, n° 1-2, p. 185-189. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.02.022]
- LEE, J.-W., KIM, D.-H., KIM, Y.-B., *et al.* (2020) Dietary encapsulated essential oils improve production performance of coccidiosis-vaccine-challenged Broiler chickens. *Animals* vol. 10, n° 3, p. 481. [https://doi.org/10.3390/ani10030481]
- LEE, W.C., MAHMUD, R., NOORDIN, R., *et al.* (2013) Free Radicals Scavenging Activity, Cytotoxicity and Anti-parasitic Activity of Essential Oil of Psidium guajava L. Leaves against Toxoplasma gondii. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* vol. 16, n° 1, p. 32-38. [https://doi.org/10.1080/0972060X.2013.764196]
- LILLEHOJ, H.S., KIM, D.K., BRAVO, D.M., *et al.* (2011) Effects of dietary plant-derived phytonutrients on the genome-wide profiles and coccidiosis resistance in the broiler chickens. *BMC Proceedings* vol. 5, n° 4, p. S34. [https://doi.org/10.1186/1753-6561-5-S4-S34]
- LINDSAY, D.S., DUBEY, J.P., SANTÍN-DURÁN, M. (2019) Coccidia and Other Protozoa. *In Diseases of Swine*, Zimmerman J. J., Karriker L.A., Ramirez A., 11ème éd. Hoboken, John Wiley & Sons, p. 1015-1027. [https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch66]
- LÓPEZ, V., CASCELLA, M., BENELLI, G., *et al.* (2018) Green drugs in the fight against Anisakis simplex-larvicidal activity and acetylcholinesterase inhibition of Origanum compactum essential oil. *Parasitology Research* vol. 117, n° 3, p. 861-867. [https://doi.org/10.1007/s00436-018-5764-3]
- LÓPEZ, V., PAVELA, R., GÓMEZ-RINCÓN, C., *et al.* (2019) Efficacy of Origanum syriacum Essential Oil against the Mosquito Vector Culex quinquefasciatus and the Gastrointestinal Parasite Anisakis simplex, with Insights on Acetylcholinesterase Inhibition. *Molecules* vol. 24, n° 14, p. 2563. [https://doi.org/10.3390/molecules24142563]
- MACEDO, I.T.F., BEVILAQUA, C.M.L., DE OLIVEIRA, L.M.B., *et al.* (2010) Anthelmintic effect of Eucalyptus staigeriana essential oil against goat gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology* vol. 173, n° 1, p. 93-98. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.06.004]
- MACHADO, M., DINIS, A.M., SALGUEIRO, L., *et al.* (2011) Anti-Giardia activity of Syzygium aromaticum essential oil and eugenol: effects on growth, viability, adherence and ultrastructure. *Experimental Parasitology* vol. 127, n° 4, p. 732-739. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.01.011]
- MACHADO, M., DINIS, A.M., SALGUEIRO, L., *et al.* (2010a) Anti-Giardia activity of phenolic-rich essential oils: effects of Thymus capitata, Origanum virens, Thymus zygis subsp. sylvestris, and Lippia graveolens on trophozoites growth, viability, adherence, and ultrastructure. *Parasitology Research* vol. 106, n° 5, p. 1205-1215. [https://doi.org/10.1007/s00436-010-1800-7]
- MACHADO, M., DINIS, A.M., SANTOS-ROSA, M., *et al.* (2014) Activity of Thymus capitellatus volatile extract, 1,8-cineole and borneol against Leishmania species. *Veterinary Parasitology* vol. 200, n° 1-2, p. 39-49. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.11.016]
- MACHADO, M., MARTINS, N., SALGUEIRO, L., *et al.* (2019) Lavandula luisieri and Lavandula viridis essential oils as upcoming anti-protozoal agents: a key focus on leishmaniasis. *Applied Sciences* vol. 9, n° 15, p. 3056. [https://doi.org/10.3390/app9153056]
- MACHADO, M., PIRES, P., DINIS, A.M., *et al.* (2012) Monoterpenic aldehydes as potential anti-Leishmania agents: activity of Cymbopogon citratus and citral on L. infantum, L. tropica and

- L. major. *Experimental Parasitology* vol. 130, n° 3, p. 223-231. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.12.012]
- MACHADO, M., SANTORO, G., SOUSA, M.C., *et al.* (2010b) Activity of essential oils on the growth of *Leishmania infantum* promastigotes. *Flavour and Fragrance Journal* vol. 25, n° 3, p. 156-160. [https://doi.org/10.1002/ffj.1987]
- MACHADO, M., SOUSA, M. do C., SALGUEIRO, L., *et al.* (2010c) Effects of essential oils on the growth of *Giardia lamblia* trophozoites. *Natural Product Communications* vol. 5, n° 1, p. 137-141.
- MACHADO PEREIRA DA SILVA, M.A., ZEHETMEYR, F.K., PEREIRA, K.M., *et al.* (2020) Ovicidal in vitro activity of the fixed oil of *Helianthus annuus* L. and the essential oil of *Cuminum cyminum* L. against *Fasciola hepatica* (Linnaeus, 1758). *Experimental Parasitology* vol. 218, p. 107984. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107984]
- MAGGIORE, M., PENSEL, P.E., DENEGRI, G., *et al.* (2015) Chemoprophylactic and therapeutic efficacy of thymol in murine cystic echinococcosis. *Parasitology International* vol. 64, n° 5, p. 435-440. [https://doi.org/10.1016/j.parint.2015.06.005]
- MAGGIORE, M.A., ALBANESE, A.A., GENDE, L.B., *et al.* (2012) Anthelmintic effect of *Mentha* spp. essential oils on *Echinococcus granulosus* protoscoleces and metacestodes. *Parasitology Research* vol. 110, n° 3, p. 1103-1112. [https://doi.org/10.1007/s00436-011-2595-x]
- MAHMOUDVAND, H., BEYRANVAND, M., NAYEBZADEH, H., *et al.* (2017a) Chemical composition and prophylactic effects of *Satureja khuzestanica* essential oil on acute toxoplasmosis in mice. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* vol. 14, n° 5, p. 49-55. [https://doi.org/10.4314/ajtcam.v14i5.]
- MAHMOUDVAND, H., DEZAKI, E.S., KHEIRANDISH, F., *et al.* (2014) Scolicidal effects of black cummin seed (*Nigella sativa*) essential oil on hydatid cysts. *The Korean Journal of Parasitology* vol. 52, n° 6, p. 653-659. [https://doi.org/10.3347/kjp.2014.52.6.653]
- MAHMOUDVAND, H., KHEIRANDISH, F., DEZAKI, E.S., *et al.* (2016a) Chemical composition, efficacy and safety of *Pistacia vera* (var. *Fandoghi*) to inactivate protoscoleces during hydatid cyst surgery. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* vol. 82, p. 393-398. [https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.012]
- MAHMOUDVAND, H., PAKRAVANAN, M., AFLATOONIAN, M.R., *et al.* (2019) Efficacy and safety of *Curcuma longa* essential oil to inactivate hydatid cyst protoscoleces. *BMC Complementary and Alternative Medicine* vol. 19, n° 1, p. 187. [https://doi.org/10.1186/s12906-019-2527-3]
- MAHMOUDVAND, H., PAKRAVANAN, M., KHEIRANDISH, F., *et al.* (2020a) Efficacy and safety *Curcuma zadoaria* L. to inactivate the hydatid cyst protoscoleces. *Current Clinical Pharmacology* vol. 15, n° 1, p. 64-71. [https://doi.org/10.2174/1574884714666190918155147]
- MAHMOUDVAND, H., TAVAKOLI KARESHK, A., NABI MORADI, M., *et al.* (2020b) Efficacy and safety of *Zataria multiflora* Boiss essential oil against acute toxoplasmosis in mice. *Iranian Journal of Parasitology* vol. 15, n° 1, p. 22-30.
- MAHMOUDVAND, H., TAVAKOLI, R., SHARIFIFAR, F., *et al.* (2015) Leishmanicidal and cytotoxic activities of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Pharmaceutical Biology* vol. 53, n° 7, p. 1052-1057. [https://doi.org/10.3109/13880209.2014.957784]
- MAHMOUDVAND, Hossein, FALLAHI, S., MAHMOUDVAND, Hormoz, *et al.* (2016b) Efficacy of *Myrtus communis* L. to inactivate the hydatid cyst protoscoleces. *Journal of Investigative Surgery* vol. 29, n° 3, p. 137-143. [https://doi.org/10.3109/08941939.2015.1088601]
- MAHMOUDVAND, Hossein, MAHMOUDVAND, Hormoz, OLIAEE, R.T., *et al.* (2017b) In vitro protoscolicidal effects of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil and its toxicity in mice. *Pharmacognosy Magazine* vol. 13 Suppl 3, p. 652-S657. [https://doi.org/10.4103/pm.pm_280_16]
- MAHMOUDVAND, Hossein, TAVAKOLI OLIAEI, R., MIRBADIE, S.R., *et al.* (2016c) Efficacy and safety of *Bunium persicum* (Boiss) to inactivate protoscoleces during hydatid cyst operations. *Surgical Infections* vol. 17, n° 6, p. 713-719. [https://doi.org/10.1089/sur.2016.010]
- MASSOUD, A., EL SISI, S., SALAMA, O., *et al.* (2001) Preliminary study of therapeutic efficacy of a new fasciolicidal drug derived from *Commiphora molmol* (myrrh). *The American Journal of*

- Tropical Medicine and Hygiene* vol. 65, n° 2, p. 96-99. [https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.65.96]
- MASSOUD, A.M., SHALABY, H.A., EL KHATEEB, R.M., *et al.* (2012) Effects of Mirazid® and myrrh volatile oil on adult *Fasciola gigantica* under laboratory conditions. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* vol. 2, n° 11, p. 875-884. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60246-9]
- MASSOUD, A.M., SHALABY, H.A.M., EL KHATEEB, R.M., *et al.* (2013) Tegumental histological effects of Mirazid® and myrrh volatile oil on adult *Fasciola gigantica*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* vol. 3, n° 6, p. 501-504. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60104-5]
- MAURICE, M.N., HUSEEIN, E.A.M., MONIB, M.E.-S.M.M., *et al.* (2021) Evaluation of the scolicidal activities of eugenol essential oil and its nanoemulsion against protoscoleces of hydatid cysts. *PloS One* vol. 16, n° 11, p. e0259290. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259290]
- MAY, P. (2014) Guide pratique de phyto-aromathérapie pour les animaux de compagnie. Paris, Med'Com Editions.
- MINISTRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION (2018) Question n°10716 - Assemblée nationale. *In Assemblée nationale*. [https://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-10716QE.htm] (consulté le 16/12/2021).
- MOAZENI, M., BORJI, H., SABOOR DARBANDI, M., *et al.* (2017) In vitro and in vivo antihydatid activity of a nano emulsion of *Zataria multiflora* essential oil. *Research in Veterinary Science* vol. 114, p. 308-312. [https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.06.003]
- MOAZENI, M., HOSSEINI, S.V., AL-QANBAR, M.H., *et al.* (2019) In vitro evaluation of the protoscolicidal effect of *Eucalyptus globulus* essential oil on protoscolices of hydatid cyst compared with hypertonic saline, povidone iodine and silver nitrate. *Journal of Visceral Surgery* vol. 156, n° 4, p. 291-295. [https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.01.002]
- MOAZENI, M., LARKI, S., SAHARKHIZ, M.J., *et al.* (2014) In vivo study of the efficacy of the aromatic water of *Zataria multiflora* on hydatid cysts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 58, n° 10, p. 6003-6008. [https://doi.org/10.1128/AAC.02963-14]
- MOAZENI, M., SAHARKHIZ, M.J., HOSEINI, A.A., *et al.* (2012a) In vitro scolicidal effect of *Satureja khuzistanica* (Jamzad) essential oil. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* vol. 2, n° 8, p. 616-620. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60107-5]
- MOAZENI, M., SAHARKHIZ, M.J., HOSSEINI, A.A. (2012b) In vitro lethal effect of ajowan (*Trachyspermum ammi* L.) essential oil on hydatid cyst protoscoleces. *Veterinary Parasitology* vol. 187, n° 1, p. 203-208. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.12.025]
- MOHITI-ASLI, M., GHANAATPARAST-RASHTI, M. (2015) Dietary oregano essential oil alleviates experimentally induced coccidiosis in broilers. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 120, n° 2, p. 195-202. [https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.03.014]
- MONCADA, J., TAMAYO, J.A., CARDONA, C.A. (2016) Techno-economic and environmental assessment of essential oil extraction from Oregano (*Origanum vulgare*) and Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in Colombia. *Journal of Cleaner Production* vol. 112, p. 172-181. [https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2015.09.067]
- MONDÉGO-OLIVEIRA, R., DE SÁ SOUSA, J.C., MORAGAS-TELLIS, C.J., *et al.* (2021) *Vernonia brasiliensis* (L.) Druce induces ultrastructural changes and apoptosis-like death of *Leishmania infantum* promastigotes. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* vol. 133, p. 111025. [https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111025]
- MONIOT, J.F. (2000) Comment soigner autrement votre animal de compagnie. Paris, Editions Dervy.
- MONTAZERI, M., MEHRZADI, S., SHARIF, M., *et al.* (2018) Drug Resistance in *Toxoplasma gondii*. *Frontiers in Microbiology* vol. 9, p. 2587. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02587]
- MONZOTE, L., GARCÍA, M., PASTOR, J., *et al.* (2014) Essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and main components: activity against *Leishmania*, their mitochondria and other microorganisms. *Experimental Parasitology* vol. 136, p. 20-26. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2013.10.007]
- MOON, T., WILKINSON, J.M., CAVANAGH, H.M.A. (2006) Antiparasitic activity of two *Lavandula* essential oils against *Giardia duodenalis*, *Trichomonas vaginalis* and *Hexamita inflata*.

- Parasitology Research* vol. 99, n° 6, p. 722-728. [<https://doi.org/10.1007/s00436-006-0234-8>]
- MOREIRA, R.R.D., MARTINS, G.Z., VARANDAS, R., *et al.* (2017) Composition and leishmanicidal activity of the essential oil of *Vernonia polyanthes* Less (Asteraceae). *Natural Product Research* vol. 31, n° 24, p. 2905-2908. [<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1299723>]
- MUTHAMILSELVAN, T., KUO, T.-F., WU, Y.-C., *et al.* (2016) Herbal Remedies for Coccidiosis Control: A Review of Plants, Compounds, and Anticoccidial Actions. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. [<https://doi.org/10.1155/2016/2657981>]
- NAVARRO, M.C., NOGUERA, M.A., ROMERO, M.C., *et al.* (2008) Anisakis simplex s.l.: Larvicidal activity of various monoterpenic derivatives of natural origin against L3 larvae in vitro and in vivo. *Experimental Parasitology* vol. 120, n° 4, p. 295-299. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2008.07.014>]
- NIELSEN, M.K. (2022) World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP): Third edition of guideline for evaluating the efficacy of equine anthelmintics. *Veterinary Parasitology* vol. 303, p. 109676. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109676>]
- OLIVEIRA, V.C.S., MOURA, D.M.S., LOPES, J.A.D., *et al.* (2009) Effects of essential oils from *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf., *Lippia sidoides* Cham., and *Ocimum gratissimum* L. on growth and ultrastructure of *Leishmania chagasi* promastigotes. *Parasitology Research* vol. 104, n° 5, p. 1053-1059. [<https://doi.org/10.1007/s00436-008-1288-6>]
- OLOUNLADÉ, P.A., AZANDO, E.V.B., HOUNZANGBÉ-ADOTÉ, M.S., *et al.* (2012) In vitro anthelmintic activity of the essential oils of *Zanthoxylum zanthoxyloides* and *Newbouldia laevis* against *Strongyloides ratti*. *Parasitology Research* vol. 110, n° 4, p. 1427-1433. [<https://doi.org/10.1007/s00436-011-2645-4>]
- OVIEDO-RONDÓN, E.O., HUME, M.E., HERNÁNDEZ, C., *et al.* (2006) Intestinal microbial ecology of broilers vaccinated and challenged with mixed *Eimeria* species, and supplemented with essential oil blends. *Poultry Science* vol. 85, n° 5, p. 854-860. [<https://doi.org/10.1093/ps/85.5.854>]
- PENSEL, P.E., MAGGIORE, M.A., GENDE, L.B., *et al.* (2014) Efficacy of essential oils of *Thymus vulgaris* and *Origanum vulgare* on *Echinococcus granulosus*. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* vol. 2014, p. 693289. [<https://doi.org/10.1155/2014/693289>]
- PÉREZ, RAMOS-LÓPEZ, SÁNCHEZ-MIRANDA, *et al.* (2012) Antiprotozoa activity of some essential oils. *Journal of Medicinal Plants Research* vol. 6, n° 15, p. 2901-2908. [<https://doi.org/10.5897/JMPR11.1572>]
- PESSOA, L.M., MORAIS, S.M., BEVILAQUA, C.M.L., *et al.* (2002) Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn. and eugenol against *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology* vol. 109, n° 1-2, p. 59-63. [[https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(02\)00253-4](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(02)00253-4)]
- PETTERSSON, E., HALVARSSON, P., SJÖLUND, M., *et al.* (2021) First report on reduced efficacy of ivermectin on *Oesophagostomum* spp. on Swedish pig farms. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* vol. 25, p. 100598. [<https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2021.100598>]
- PILLAI, S., MAHMUD, R., LEE, W.C., *et al.* (2012) Anti-parasitic activity of *Myristica Fragrans* Houtt. essential oil against *Toxoplasma gondii* parasite. Présenté à 3rd International Conference on Biotechnology and Food Science (ICBFS 2012), 7-8 Avril 2012, Bangkok, APCBEE Procedia, p. 92-96. [<https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.06.017>]
- PINTONG, A.-R., RUANGSITTICHAJ, J., AMPAWONG, S., *et al.* (2020) Efficacy of *Ageratum conyzoides* extracts against *Giardia duodenalis* trophozoites: an experimental study. *BMC Complementary Medicine and Therapies* vol. 20, n° 1, p. 63. [<https://doi.org/10.1186/s12906-020-2860-6>]
- POPRUK, S., THIMA, K., UDONSOM, R., *et al.* (2017) Activity of plant essential oils against *Giardia duodenalis*. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* vol. 48, n° 4, p. 756-761.
- PUGH, D.G. (2012) *Sheep and goat medicine*, 2ème éd. Philadelphia, Saunders.
- RAULT, J.-A. (2015) Analyse des risques de paramphistomose bovine dans les élevages biologiques de Loire-Atlantique et évaluation de l'efficacité de traitements d'aromathérapie.

- Thèse de médecine vétérinaire. Nantes, Oniris Ecole Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique.
- RAUT, J.S., KARUPPAYIL, S.M. (2014) A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products* vol. 62, p. 250-264. [https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.05.055]
- REED, S.M., BAYLY, W.M., SELTON, D.C. (2017) *Equine internal medicine*, 4ème éd. St Louis, Elsevier.
- REMMAL, A., ACHAHBAR, S., BOUDDINE, L., *et al.* (2013) Oocysticidal effect of essential oil components against chicken *Eimeria* oocysts. *International Journal of Veterinary Medicine: Research & Reports*. [https://doi.org/10.5171/2013.599816]
- REMMAL, A., ACHAHBAR, S., BOUDDINE, L., *et al.* (2011) In vitro destruction of *Eimeria* oocysts by essential oils. *Veterinary Parasitology* vol. 182, n° 2, p. 121-126. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.06.002]
- RODRIGUES, I.A., AZEVEDO, M.M.B., CHAVES, F.C.M., *et al.* (2013) In vitro cytotoxic effects of the essential oil from *Croton cajucara* (red sacaca) and its major constituent 7-hydroxycalamenene against *Leishmania chagasi*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* vol. 13, p. 249. [https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-249]
- RONDON, F.C.M., BEVILAQUA, C.M.L., ACCIOLY, M.P., *et al.* (2012) In vitro efficacy of *Coriandrum sativum*, *Lippia sidoides* and *Copaifera reticulata* against *Leishmania chagasi*. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria* vol. 21, n° 3, p. 185-191. [https://doi.org/10.1590/s1984-29612012000300002]
- ROSE VINEER, H., MORGAN, E.R., HERTZBERG, H., *et al.* (2020) Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. *Parasite* vol. 27, p. 69. [https://doi.org/10.1051/parasite/2020062]
- RUELLE, X. (2004) Prophylaxie et traitement de l'histomonose de la dinde : état des lieux et essai in vitro d'huiles essentielles. Thèse de médecine vétérinaire. Lyon, VetAgroSup.
- SAADÉ ABOU-JAOUDE, C. (2005) Effet de l'huile essentielle de la *Salvia libanotica* sur la coccidiose des poulets. *Annales de Recherche Scientifique* n° 6, p. 33-45.
- SADGROVE, N.J., PADILLA-GONZÁLEZ, G.F., LEUNER, O., *et al.* (2021) Pharmacology of natural volatiles and essential oils in food, therapy, and disease prophylaxis. *Frontiers in Pharmacology* vol. 12, p. 740302. [https://doi.org/10.3389/fphar.2021.740302]
- SAEMI SOUDKOLAEI, A., KALIDARI, G.A., BORJI, H. (2021) Anthelmintic efficacy of fenbendazole and levamisole in native fowl in northern Iran. *Parasites & Vectors* vol. 14, n° 1, p. 104. [https://doi.org/10.1186/s13071-021-04605-9]
- SAHA, S., LACHANCE, S. (2019) Effect of essential oils on cattle gastrointestinal nematodes assessed by egg hatch, larval migration and mortality testing. *Journal of Helminthology* vol. 94, p. e111. [https://doi.org/10.1017/S0022149X19001081]
- SAIF, Y.M., FADLY, A.M., GLISSON, J.R., *et al.* (2020) *Diseases of poultry*, 14ème éd. Hoboken, Wiley Blackwell.
- SAINI, R. (2003) Oregano essential oil reduces the expression of coccidiosis in broilers. Présenté à 52nd western poultry disease conference, 8-11 Mars, Sacramento, California, Ephraim, Dr D. FRAME, p. 97-98.
- SALLÉ, G., CORTET, J., KOCH, C., *et al.* (2016) Ivermectin failure in the control of *Oxyuris equi* in a herd of ponies in France. *Veterinary Parasitology* vol. 229, p. 73-75. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.09.020]
- SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, R., VÁZQUEZ, P., FERRE, I., *et al.* (2018) Treatment of Toxoplasmosis and Neosporosis in Farm Ruminants: State of Knowledge and Future Trends. *Current Topics in Medicinal Chemistry* vol. 18, n° 15, p. 1304-1323. [https://doi.org/10.2174/1568026618666181002113617]
- SAWAMURA, M., SON, U.-S., CHOI, H.-S., *et al.* (2004) Compositional changes in commercial lemon essential oil for aromatherapy. *International Journal of Aromatherapy* vol. 14, n° 1, p. 27-36. [https://doi.org/10.1016/j.ijat.2004.02.001]
- SHAAPAN, R.M., AL-ABODI, H.R., ALANAZI, A.D., *et al.* (2021) *Myrtus communis* essential oil; anti-parasitic effects and induction of the innate immune system in mice with *Toxoplasma gondii* infection. *Molecules* vol. 26, n° 4, p. 819. [https://doi.org/10.3390/molecules26040819]

- SHALABY, H.A., EL-MOGHAZY, F.M. (2013) In vitro effect of *Nigella sativa* oil on adult *Toxocara vitulorum*. *Pakistan Journal of Biological Sciences* vol. 16, n° 22, p. 1557-1562. [https://doi.org/10.3923/pjbs.2013.1557.1562]
- SHARIFI-RAD, M., SALEHI, B., SHARIFI-RAD, J., *et al.* (2018) *Pulicaria vulgaris* Gaertn. essential oil: an alternative or complementary treatment for Leishmaniasis. *Cellular and Molecular Biology* vol. 64, n° 8, p. 18-21. [https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.8.3]
- SHRESTHA, A., FREUDENSCHUSS, B., JANSEN, R., *et al.* (2017) Experimentally confirmed toltrazuril resistance in a field isolate of *Cystoisospora suis*. *Parasites & Vectors* vol. 10, n° 1, p. 317. [https://doi.org/10.1186/s13071-017-2257-7]
- SIDIROPOULOU, E., SKOUFOS, I., MARUGAN-HERNANDEZ, V., *et al.* (2020) In vitro anticoccidial study of oregano and garlic essential oils and effects on growth performance, fecal oocyst output, and intestinal microbiota in vivo. *Frontiers in Veterinary Science*. [https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00420]
- SINGH, T.U., KUMAR, D., TANDAN, S.K., *et al.* (2009) Inhibitory effect of essential oils of *Allium sativum* and *Piper longum* on spontaneous muscular activity of liver fluke, *Fasciola gigantica*. *Experimental Parasitology* vol. 123, n° 4, p. 302-308. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.08.002]
- SINGH, T.U., KUMAR, D., TANDON, S.K., *et al.* (2010) Inhibitory effects of essential oil of *Allium sativum* and *Piper longum* on gross visual motility and glucose uptake of *Fasciola gigantica* and *Gigantocotyle explanatum*. *Journal of Veterinary Parasitology* vol. 24, n° 1, p. 45-49.
- SINOTT, F.A., SENA-LOPES, Â., LEAL, K.S., *et al.* (2019) Essential oil from Brazilian Red Propolis exhibits anthelmintic activity against larvae of *Toxocara cati*. *Experimental Parasitology* vol. 200, p. 37-41. [https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.03.014]
- SIQUEIRA, C.A.T., SERAIN, A.F., PASCOAL, A.C.R.F., *et al.* (2015) Bioactivity and chemical composition of the essential oil from the leaves of *Gutteria australis* A.St.-Hil. *Natural Product Research* vol. 29, n° 20, p. 1966-1969. [https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1015017]
- SOROUR, S.S., ABOU ASA, S., ELHAWARY, N.M., *et al.* (2018) Anticoccidial and hepatoprotective effects of artemisinin liquid extract, cinnamon essential oil and clove essential oil against *Eimeria stiedae* infection in rabbits. *Tropical Biomedicine* vol. 35, n° 4, p. 926-943.
- SOUSA, A.I.P., SILVA, C.R., COSTA-JÚNIOR, H.N., *et al.* (2021) Essential oils from *Ocimum basilicum* cultivars: analysis of their composition and determination of the effect of the major compounds on *Haemonchus contortus* eggs. *Journal of Helminthology* vol. 95, p. e17. [https://doi.org/10.1017/S0022149X21000080]
- SQUIRES, J.M., FERREIRA, J.F.S., LINDSAY, D.S., *et al.* (2011) Effects of artemisinin and *Artemisia* extracts on *Haemonchus contortus* in gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Veterinary Parasitology* vol. 175, n° 1-2, p. 103-108. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.09.011]
- TABARI, M.A., YOUSSEFI, M.R., NASIRI, M., *et al.* (2019) Towards green drugs against cestodes: Effectiveness of *Pelargonium roseum* and *Ferula gummosa* essential oils and their main component on *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Veterinary Parasitology* vol. 266, p. 84-87. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.12.019]
- TAVAKOLI KARESHK, A., KEYHANI, A., MAHMOUDVAND, H., *et al.* (2015) Efficacy of the *Bunium persicum* (Boiss) essential oil against acute toxoplasmosis in mice model. *Iranian Journal of Parasitology* vol. 10, n° 4, p. 625-631.
- TISSERAND, R., YOUNG, R. (2014) *Essential Oil Safety - A guide for health care professionals*, 2ème éd. Edinburgh, Churchill Livingstone/Elsevier.
- TRAILOVIĆ, S.M., MARJANOVIĆ, D.S., NEDELJKOVIĆ TRAILOVIĆ, J., *et al.* (2015) Interaction of carvacrol with the *Ascaris suum* nicotinic acetylcholine receptors and gamma-aminobutyric acid receptors, potential mechanism of antinematodal action. *Parasitology Research* vol. 114, n° 8, p. 3059-3068. [https://doi.org/10.1007/s00436-015-4508-x]
- TRAILOVIĆ, S.M., RAJKOVIC, M., MARJANOVIC, D.S., *et al.* (2021) Action of carvacrol on *Parascaris* sp. and antagonistic effect on nicotinic acetylcholine receptors. *Pharmaceuticals* vol. 14, n° 6, p. 505. [https://doi.org/10.3390/ph14060505]

- TRAVERSA, D., CASTAGNA, G., VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G., *et al.* (2012) Efficacy of major anthelmintics against horse cyathostomins in France. *Veterinary Parasitology* vol. 188, n° 3-4, p. 294-300. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.03.048>]
- ULLAH, R., REHMAN, A., ZAFEER, M.F., *et al.* (2017) Anthelmintic potential of thymoquinone and curcumin on *Fasciola gigantica*. *PLoS One* vol. 12, n° 2, p. e0171267. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171267>]
- UNITÉ PÉDAGOGIQUE DE PHARMACIE ET DE TOXICOLOGIE DE L'ENVA (2018) Pharmacologie et toxicologie des médicaments anthelminthiques et lactones macrocycliques en médecine vétérinaire.
- UPADHAYA, S.D., CHO, S.H., CHUNG, T.K., *et al.* (2019) Anti-coccidial effect of essential oil blends and vitamin D on broiler chickens vaccinated with purified mixture of coccidian oocyst from *Eimeria tenella* and *Eimeria maxima*. *Poultry Science* vol. 98, n° 7, p. 2919-2926. [<https://doi.org/10.3382/ps/pez040>]
- VAN DER GIESSEN, J., DEKSNE, G., GÓMEZ-MORALES, M.A., *et al.* (2021) Surveillance of foodborne parasitic diseases in Europe in a One Health approach. *Parasite Epidemiology and Control* vol. 13, p. e00205. [<https://doi.org/10.1016/j.parepi.2021.e00205>]
- VAN DER HEIJDEN, H.M.J.F., LANDMAN, W.J.M. (2008) In vitro effect of herbal products against *Histomonas meleagridis*. *Veterinary Parasitology* vol. 154, n° 1, p. 1-7. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.02.033>]
- VAN DER HEIJDEN, H.M.J.F. van der, LANDMAN, W.J.M. (2008) In vivo effect of herbal products against *Histomonas meleagridis* in turkeys. *Avian Pathology* vol. 37, n° 1, p. 45-50. [<https://doi.org/10.1080/03079450701784883>]
- VETOQUINOL (2021) Médicament AVÉMIX® N°150. *In Med'Vet.* [<https://www.med-vet.fr/medicament-avemix-no150-p104>] (consulté le 30/05/2022).
- VIRBAC (2020) Médicament BORGAL® 24 %. *In Med'Vet.* [<https://www.med-vet.fr/medicament-borgal-24-p2249>] (consulté le 30/05/2022).
- VIRBAC (2011) RCP Canileish. *In European Medicines Agency.* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/canileish-epar-product-information_fr.pdf] (consulté le 01/01/2022).
- VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G., THOMPSON, R.A., KRÜCKEN, J., *et al.* (2021) Spread of anthelmintic resistance in intestinal helminths of dogs and cats is currently less pronounced than in ruminants and horses - Yet it is of major concern. *International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance* vol. 17, p. 36-45. [<https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.07.003>]
- WALDENSTEDT, L. (2003) Effect of vaccination against coccidiosis in combination with an antibacterial oregano (*Origanum vulgare*) compound in organic broiler production. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A — Animal Science* vol. 53, n° 2, p. 101-109. [<https://doi.org/10.1080/09064700310007977>]
- WOLF, D., HERMOSILLA, C., TAUBERT, A. (2014) Oxyuris equi: lack of efficacy in treatment with macrocyclic lactones. *Veterinary Parasitology* vol. 201, n° 1-2, p. 163-168. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.009>]
- WOLSTENHOLME, A.J., EVANS, C.C., JIMENEZ, P.D., *et al.* (2015) The emergence of macrocyclic lactone resistance in the canine heartworm, *Dirofilaria immitis*. *Parasitology* vol. 142, n° 10, p. 1249-1259. [<https://doi.org/10.1017/S003118201500061X>]
- WOOD, I.B., AMARAL, N.K., BAIRDEN, K., *et al.* (1995) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Veterinary Parasitology* vol. 58, n° 3, p. 181-213. [[https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00806-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00806-2)]
- WOODS, A.L., TYNES, V.V., MOZZACHIO, K. (2019) Special Considerations for Show and Pet Pigs. *In Diseases of Swine*, Zimmerman J. J., Karriker L.A., Ramirez A., 11ème éd. Hoboken NJ, John Wiley & Sons, p. 211-220. [<https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch13>]
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, NATIONS, F. and A.O. of the U. (2012) Multicriteria-based ranking for risk management of food-borne parasites: report of a Joint FAO/WHO expert meeting, 3-7 September 2012, FAO Headquarters, Rome, Italy. FAO, World Health Organization.

- YALUFF, G., VEGA, C., ALVARENGA, N. (2017) In vitro antiprotozoal activity of (S)-cis-verbenol against *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica* vol. 168, p. 41-44. [https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.12.013]
- YAO, N., HE, J.-K., PAN, M., *et al.* (2021a) In vitro evaluation of *Lavandula angustifolia* essential oil on anti-Toxoplasma activity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* vol. 11, p. 755715. [https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.755715]
- YAO, N., XU, Q., HE, J.-K., *et al.* (2021b) Evaluation of *Origanum vulgare* essential oil and its active ingredients as potential drugs for the treatment of toxoplasmosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* vol. 11, p. 793089. [https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.793089]
- YASUR-LANDAU, D., JAFFE, C.L., DORON-FAIGENBOIM, A., *et al.* (2017) Induction of allopurinol resistance in *Leishmania infantum* isolated from dogs. *PLoS Neglected Tropical Diseases* vol. 11, n° 9, p. e0005910. [https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005910]
- YAZWINSKI, T.A., HÖGLUND, J., PERMIN, A., *et al.* (2022) World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP): Second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in poultry. *Veterinary Parasitology* vol. 305, p. 109711. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109711]
- YONES, D.A., TAHER, G.A., IBRAHEIM, Z.Z. (2011) In vitro effects of some herbs used in Egyptian traditional medicine on viability of protoscolices of hydatid cysts. *The Korean Journal of Parasitology* vol. 49, n° 3, p. 255-263. [https://doi.org/10.3347/kjp.2011.49.3.255]
- YOUSSEFI, M.R., ABOUHOSSEINI TABARI, M., MOGHADAMNIA, A.A. (2017) In vitro and in vivo activity of *Artemisia sieberi* against *Trichomonas gallinae*. *Iranian Journal of Veterinary Research* vol. 18, n° 1, p. 25-29.
- YOUSSEFI, M.R., MOGHADDAS, E., TABARI, M.A., *et al.* (2019) In vitro and in vivo effectiveness of carvacrol, thymol and linalool against *Leishmania infantum*. *Molecules* vol. 24, n° 11, p. E2072. [https://doi.org/10.3390/molecules24112072]
- YOUSSEFI, M.R., NIKPAY, A., HASSANPOUR, N., *et al.* (2020) In vitro scolicidal activity of the sesquiterpenes isofuranodiene, α -bisabolol and farnesol on *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Molecules* vol. 25, n° 16, p. E3593. [https://doi.org/10.3390/molecules25163593]
- ZENNER, L., CALLAIT, GRANIER, *et al.* (2003) In vitro effect of essential oils from *Cinnamomum aromaticum*, *Citrus limon* and *Allium sativum* on two intestinal flagellates of poultry, *Tetratrichomonas gallinarum* and *Histomonas meleagridis*. *Parasite* vol. 10, p. 153-157.
- ZHANG, Yumin, BAI, C., SHI, W., *et al.* (2020) Identification of essential oils including garlic oil and black pepper oil with high activity against *Babesia duncani*. *Pathogens* vol. 9, n° 6. [https://doi.org/10.3390/pathogens9060466]
- ZHU, L., DAI, J.L., YANG, L., *et al.* (2013) In vitro ovicidal and larvicidal activity of the essential oil of *Artemisia lancea* against *Haemonchus contortus* (Strongylida). *Veterinary Parasitology* vol. 195, n° 1-2, p. 112-117. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.050]
- ZIMMERMAN, J.J., KARRIKER, L.A., RAMIREZ, A., *et al.* (2019) *Diseases of swine*, 11ème éd. Hoboken, Wiley Blackwell.

Annexe 1 : Liste des additifs alimentaires anticoccidiens et histomonostatiques autorisés par l'Union européenne.

(Commission européenne, 2021)

Nom de la molécule additive	Liste des préparations et espèces de destination	Date d'autorisation	Date d'expiration de l'autorisation	Date d'entrée dans le Registre européen
Monensin	Coxidin (poulets de ponte et de chair, dinde) 2007 (poulets de chair et dindes)	2012 (poulets de ponte)	En attente de décision	2007
	Elancoban Elancogran (poulet de chair, de ponte, dinde)	2004	En attente de décision	2007
Decoquinat	Deccox Avi-Deccox (poulets de chair)	2004 2021	Jusqu'à épuisement des stocks produits avant juin 2022 pour l'ancien produit. 2031 pour Avi-Deccox	2005 ancien produit 2021 pour Avi-Deccox
Robenidine	Robinz (poulets de chair)	2020	2030	2020
	Cycostat (lapins de chair et reproducteurs)	2011	En attente de décision	2011
Lasalocid	Avatec (poulet de chair, de ponte, dinde, faisan, perdrix, quaille, pintade)	2010 (dinde) 2011 (autres volailles) Non spécifié pour les poulets	En attente de décision	2005 (poulets) 2010 (autres volailles)
Halofuginone	/ (poulets de chair, dindes)	/	En attente de décision	2006
Narasin	Monteban (poulet de chair)	/	En attente de décision	2006
Salinomycine	Sacox (poulet de chair et de ponte)	2017	2027	2017
Diclazuril	Clinocox (poulet de chair, de ponte) 2010 (poulet de chair)	2013 (ponte) En attente de décision	2010 (poulet de chair)	2013 (ponte)

	Coxiril (poulet de chair et de ponte, dinde de chair, pintade reproductrice et de chair, lapin)	2014 2015 (lapin)	En attente de décision	2015
Narasin et Nicarbazine	Maxiban (poulet de chair)	2010	En attente de décision	2010
Nicarbazine	/ (poulet de chair)	2010	En attente de décision	2010
Senduramycine	Aviax (poulet de chair)	2006	En attente de décision	2006
Monensin et Nicarbazine	Monimax (poulet de chair et de ponte, dinde de chair)	2020	2030	2020
Amprolium	Coxam (poulets de chair et de ponte)	2021	2031	2021

Annexe 2 : Liste des huiles essentielles à éviter lors de la gestation ou de la lactation, par toute voie d'administration, selon Tisserand et Young (2014)

Essential oil	Toxic constituent	Concentration in oil	Essential oil	Toxic constituent	Concentration in oil
Anise	(E)-Anethole	<96.1%	Mugwort (common, camphor/thujone CT)	α -Thujone	11.4%
Anise (star)	(E)-Anethole	91.8%	Mugwort (common, chrysanthemyl acetate CT)	α - + β -Thujone	<2.6%
Araucaria	β -Eudesmol	25.9%	Mugwort (great)	β -Thujone	34.0%
Artemisia vestita	α - + β -Thujone	2.5%	Myrrh	β -Elemene + furanodiene	28.4%
Atractylis	β -Elemene + β -Eudesmol	44%	Myrtle (aniseed)	(E)-Anethole	95.0%
Birch (sweet)	Methyl salicylate	90.4%	Oregano	Not identified	–
Black seed	Thymoquinone	<54.8%	Parsley leaf	Apiole (dill), possibly <i>p</i> -menthatrene	<50%
Buchu (diosphenol CT)	α - + β -Pulegone	<9.1%	Parsleyseed	Apiole (parsley)	<67.5%
Buchu (pulegone CT)	β -Pulegone	<73.2%	Pennyroyal	β -Pulegone	<86.7%
Calamint (lesser)	β -Pulegone	<76.1%	Rue	Not identified	–
Carrot seed	Not identified	–	Sage (Dalmatian)	α - + β -Thujone	<60%
Cassia	Not identified	–	Sage (Spanish)	Sabinyl acetate	<9.0%
Chaste tree	Not identified	–	Savin	Sabinyl acetate	<53.1%
Cinnamon bark	Not identified	–	Tansy	α - + β -Thujone	<46%
Costus	Costunolide + dehydrocostus lactone	17%	Thuja	α - + β -Thujone	<60%
Cypress (blue)	β -Eudesmol	14.4%	Western red cedar	α - + β -Thujone	<99%
Dill seed (Indian)	Apiole (dill)	<52.5%	Wintergreen	Methyl salicylate	<99.5%
Fennel (bitter)	(E)-Anethole	<84.3%	Wormwood (all chemotypes)	Thujones and sabinyl acetate	Varying amounts
Fennel (sweet)	(E)-Anethole	<92.5%	Wormwood (sea)	α -Thujone	63.3%
Feverfew	Camphor	<44.2%	Wormwood (white)	α - + β -Thujone + camphor	<95%
Genipi	α -Thujone	79.8%	Yarrow (green)	Sabinyl acetate	3.7%
Hibawood	β -Thujaplicin	Major constituent	Zedary	Not identified	–
Ho leaf (camphor CT)	Camphor	<84.1%			
Hysop (pinocamphone CT)	Pinocamphones	<80%			
Lanyana	α - + β -Thujone	<32%			
Lavender (Spanish)	Camphor	<56.2%			

Annexe 3 : Liste des huiles essentielles relevant du monopole pharmaceutique d'après l'article D 4211-13 du Code de la Santé Publique, modifié par le Décret n°2007-1198 du 3 août 2007

(Code de la santé publique, 2007)

La liste des huiles essentielles mentionnées au 6° de l'article L. 4211-1 est fixée ainsi qu'il suit :
Huiles essentielles de :

- grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.) ;
- petite absinthe (*Artemisia pontica* L.) ;
- armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.) ;
- armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso) ;
- armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.) ;
- thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*Thuya Koraenensis* Nakai), dits "cèdre feuille" ;
- hysope (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) ;
- tanaïsie (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- thuya (*Thuya plicata* Donn ex D. Don.) ;
- sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ;
- sabine (*Juniperus sabina* L.) ;
- rue (*Ruta graveolens* L.) ;
- chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.) ;
- moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

Annexe 4 : Les substances plantes dont l'administration est autorisée chez les animaux producteurs de denrées.

Liste des substances plantes figurant sur la liste « out of scope » du règlement 470/2009. (European Medicine Agency, 2009)

Amidon normalement trouvé dans l'alimentation et l'amidon de qualité alimentaire

Avena (oats)

Carboxyméthyle amidon sodique

Céréales

Coffea arabica

Huile d'olive

Huile de cacahouète

Huile de sésame

Huile de soja incluant huile de soja époxydée

Huile de soja oxydée par chauffage ayant réagi avec des mono-et di-glycérides d'acides gras

Huile de graine de coton

Huile de maïs

Huile de coco

Matériel fibreux d'origine végétale

Soja (moulu & décortiqué)

Petroselinum crispum

Plantes légumineuses

Listes des substances plantes figurant dans le tableau 1 regroupant les substances autorisées chez les animaux producteurs de denrées du règlement 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 (Commission européenne, 2009)

Substance pharmacologiquement active	Espèce animale	Autres dispositions
Additifs alimentaires (substances avec un nombre E valide autorisées comme additifs dans les aliments destinés à la consommation humaine)	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement les substances autorisées comme additifs dans les aliments destinés à la consommation humaine, à l'exception des conservateurs énumérés à l'annexe III, partie C, de la directive 95/2/CE du Parlement européen et du Conseil
<i>Adonis vernalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Agnus castus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Alanthus altissima</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Allium cepa</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Aloe vera gel et extrait des feuilles entières d' <i>Aloe vera</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Aloès, des Barbades (aloès ordinaire) et du Cap, leur extrait à sec standardisé et les préparations de celui-ci	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Angelica radix aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Anisi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Anisi stellati fructus</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Apocynum cannabinum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent Uniquement à usage oral
<i>Aqua levici</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques
<i>Arnica montana (arnicae flos et arnicae planta tota)</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Arnicae radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Artemisia abrotanum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Atropa belladonna</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Balsamum peruvianum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Belis perennis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Boldo folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Calendula officinalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix

<i>Calendulae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Camphora	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
Camphre	Toutes les espèces productrices d'aliments	Usage externe uniquement
<i>Capsici fructus acer</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Cardiospermum halicacabum	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Carinae radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Carvi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Caryophylli aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Centellae asiaticae extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Chrysanthemi cinerariifolii flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	À usage local uniquement
<i>Cimicifugae racemosae rhizoma</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine
<i>Cinchonae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi cassiae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi cassiae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi ceylanici aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi ceylanici cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Citri aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Citronellae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Condurango cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Convallaria majalis	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour utilisation dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Coriandri aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Crataegus	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Cupressi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Echinacea	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci. Pour usage topique uniquement. Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix.
<i>Echinacea purpurea</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Eucalypti aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Eucalyptus globulus	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Euphrasia officinalis	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Extrait d'absinthe	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Extrait de cardamome	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Extrait de pyrèthre	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Foeniculi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Frangulae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Gentianae radix</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Ginkgo biloba	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
Ginseng	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

<i>Ginseng</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Hamamelis virginiana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Hamamelis virginiana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Harungia madagascariensis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Hippocastani semen</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Hyperici oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Hypericum perforatum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Jecoris oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Juniperi fructus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lachnanthes tinctoria</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Lauri folii aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Lauri fructus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lavandulae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Lectine extraite des haricots rouges (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	Porcins	Uniquement par voie orale
<i>Lespedeza capitata</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lini oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lobelia pulmonaria</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Majoranae herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Matricaria recutita</i> et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Matricariae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Medicago sativa extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Melissae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Melissae folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Menthae arvensis aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Menthae piperitae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

	productrices d'aliments	
Menthol	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Millefolii herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Myristicae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	À n'utiliser que sur l'animal nouveau-né
<i>Orubakka aubreviata</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Phytolacca americana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Piceae turionis recentes extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement à usage oral
Polyoxyde-huile de ricin avec 30 à 40 unités d'oxyéthylène	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
Polyoxyde-huile de ricin hydrogénée avec 40 à 60 unités d'oxyéthylène	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
Produits d'oxydation de <i>Terebinthinae oleum</i>	Bovins, ovins, caprins, porcins	NÉANT
<i>Prunus laurocerasus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Quercus cortex</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Rhei radix</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Ricini oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
<i>Rosmarini aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Rosmarini folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Ruscus aculeatus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Ruta graveolens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine
<i>Salviae folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Sambuci flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Saponines de quillaja	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Selenicereus grandiflorus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Serenoa repens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Silybum marianum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Sinapis nigrae semen</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Solidago virgaurea</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Strychni semen</i>	Bovins, ovins, caprins	Jusqu'à l'équivalent de 0,1 mg/kg p.c. de strychnine par voie orale uniquement
<i>Symphyti radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage topique sur peau saine
<i>Syzgium cumini</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Terebinthinae aetheroleum* rectificatum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Terebinthinae larcina</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Thuja occidentalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Thymi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Tiliae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Turnera diffusa</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Urtica maritima</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent Uniquement à usage oral
<i>Urticae herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Viola Sebilera</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Viburnum album</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

Annexe 5 : Molécules à effet thérapeutique et prophylactique contre les avortements à *T. gondii* et *N. caninum* chez les Ruminants (d'après Sánchez-Sánchez et al., 2018)

Tableau 85 : Récapitulatif des molécules à effet thérapeutique et prophylactique contre l'infection à *T. gondii* chez les Ovins.

Famille	Molécule	Mode d'utilisation	Effets
Macrolides	Spiramycine	100 mg/kg en fin de gestation, après infestation artificielle	Réduction de la réponse humorale chez les brebis gestante et de la séropositivité des agneaux.
Antibiotiques ionophores	Monensin	A partir du 80 ^{ème} jour de gestation jusqu'à parturition. Infestation le 90 ^{ème} jour de gestation.	Amélioration de la survie des agneaux jusqu'à la mise-bas et 72h après, réduction des états fébriles chez les agneaux, ainsi que de la réponse humorale des brebis et des foeti.
Inhibiteurs des folates	Sulfaméthazine et pyriméthamine	Trois cures (à J100, J115 et J130 des gestation) de trois jours de sulfaméthazine et de pyriméthamine, respectivement 166 mg/kg et 2 mg/kg le 1 ^{er} jour puis demi-dose les deux autres jours. Infestation au 89 ^{ème} jour de gestation.	Pas de mortalité fœtale après 130 jours de gestation. Réduction de la réponse humorale des agneaux et de la sévérité des lésions placentaires.
	Sulfamidine	33 mg/kg tous les 48 heures, quatre fois, sur un troupeau avec un haut taux d'avortements	Passage de 60% d'avortements à 7%.
Quinolones	Decoquinatate	Infestation le 90 ^{ème} jour. Traitement du 80 ^{ème} jour à la parturition à 1 ou 2 mg/kg.	Réduction des réponses humorales et fébriles des agneaux, amélioration de la viabilité, de la masse des agneaux et de la durée de gestation.
Triazinones	Toltrazuril	Infestation d'agneaux et traitement une fois par semaine avec deux doses de 20 à 40 mg/kg, à partir de deux semaines post-infestation.	Réduction du titre en anticorps 90 jours après infestation et diminution du nombre de kystes dans les tissus.

Tableau 86 : Récapitulatif des molécules à effet thérapeutique et prophylactique contre l'infection à *N. caninum* chez les Ruminants. (d'après Sánchez-Sánchez *et al.*, 2018))

Famille	Molécule	Mode d'utilisation	Effets
Antibiotiques ionophores	Monensin	335 mg/vache non gestante/jour, de trois semaines avant infection à 3 mois après infection artificielle	Réduction de la réponse humorale 4 semaines après infection
Quinolones	Decoquinate	Génisses gestantes d'un mois et demi, infectées chroniquement ou primo-infectées, recevant 2 mg/kg de decoquinate jusqu'au 8 ^{ème} mois de gestation	Diminution des avortements et du nombre de veaux infectés à la naissance
Triazinones	Toltrazuril	20 mg/kg chez des veaux congénitalement infectés, trois fois tous les deux jours après naissance. 20 mg/kg chez des agneaux congénitalement infectés, à 0, 7, 14 et 21 jours après naissance	Chez les veaux, hausse de la réponse humorale quatre à six mois après traitement, alors que la réponse est réduite chez les agneaux. Pas d'amélioration des lésions chez les agneaux.
	Ponazuril	Veaux infectés puis traités par une prise à 20 mg/kg 24 heures après	Réduction des symptômes et de la réponse humorale, absence de détection du parasite par PCR dans les tissus
Triazinones + Inhibiteurs des folates	Toltrazuril + sulfadiazine et triméthoprime	Dans un élevage avec beaucoup d'avortements, traitement de tous les veaux nouveau-nés par trois injections de toltrazuril à 20 mg/kg sur des jours consécutifs, et traitement des vaches à partir de 3 mois tous les ans avec une prise de sulfadiazine/triméthoprime.	Réduction des avortements (de 188 à 9).

Annexe 6 : Extrait de la liste des produits naturels figurant sur le Registre européen des additifs alimentaires.

(Commission européenne, 2021)

Category	Functional Group	Subclassification	Code	Additive	Reference(s) of Community legal act	Reference In CU	Date of authorisation	Expiry date of authorisation(s)	Date of first entry in the Register
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Melaleuca cajuputi</i> How ell = <i>M. leucadendron</i> L.: Melaleuca cajuputi oil CoE 276	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Melaleuca viridiflora</i> Soland ex Gaertn.: Niaouli oil	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Melissa officinalis</i> L.: Balm leaves oil CAS 8014-71-9 FEMA 2113 CoE 280 EINECS 282-007-0 / Melissa balm tincture CoE 280	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Melissa officinalis</i> L.: Balm leaves extract CAS 84082-61-1 FEMA 2112 CoE 280 EINECS 282-007-0	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Mentha arvensis</i> L.: Mentha arvensis oil CAS 68917-18-0 CoE 492 EINECS 290-058-5	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Mentha spicata</i> L.: Spearmint oil native CAS 8008-79-5 FEMA 3032 CoE 286 (=CoE CoE 284b, 285a, 285c) EINECS 283-656-2 / Spearmint oil terpenoids CAS 8008-79-5 CoE 285 EINECS 283-656-2	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Mentha x piperita</i> L. = <i>M. aquatica</i> x <i>M. spicata</i> L.: Peppermint oil CAS 8006-90-4 FEMA 2848 CoE 282 EINECS 308-770-2 / Peppermint tincture CoE 282	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Momordica charantia</i> L.: Bitter melon tincture	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Myristica fragrans</i> Houff.: Nutmeg oil CAS 8008-45-5 FEMA 2793 CoE 296 EINECS 282-013-3 / Nutmeg oleoresin CAS 84082-68-8 CoE 296 EINECS 282-013-3	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05
2	b	Natural products – botanically defined		<i>Myroxylon balsanum</i> (L.) Harms var. <i>pereirae</i> : / Balsam Peru oil CAS 8007-00-9 FEMA 2117 CoE 298 EINECS 232-352-6	Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs – List of authorised additives in feedingstuffs (2004/C 50/01)	CU C 50, 25.02.2004, p. 1	-	Following the provisions of Art. 10 § 2 of Reg. (EC) No 1831/2003, an application, in accordance with Article 7, has been submitted	07.11.05

Annexe 7 : Evaluation du développement de *B. duncani* au contact d'un panel de 97 huiles essentielles ou mélanges d'huiles essentielles à 0,001% de concentration (Zhang *et al.*, 2020)

No.	EOs (0.001%)	Growth (%)
1	Garlic	13
2	Black pepper	36
3	Tarragon	43
4	Palo santo	44
5	Coconut oil	45
6	Pine oil	47
7	Meditation	47
8	Cajeput	47
9	Moringa oil	48
10	Stress relief	49
11	Ginger	51
12	Rosemary	52
13	Mandarin	52
14	Pink grapefruit	52
15	Alive	53
16	Spruce	53
17	Geranium bourbon	53
18	Neroli	53
19	Sandalwood oil	54
20	Bandit	54
21	Perilla essential oil	55
22	Ravensara	56
23	Cypress	57
24	Vanilla	57
25	Yarrow	58
26	Myrtle	59
27	Bergamot	59
28	Breathe	60
29	Tangerine	61
30	Basil	62
31	Agarwood oil	62
32	Allspice	63
33	Lavender	63
34	Helichrysum oil	64
35	Turmeric	65
36	Nutmeg	65
37	Lemongrass	67

No.	EOs (0.001%)	Growth (%)
38	Ylang ylang	67
39	Pennyroyal oil	69
40	Anise star	69
41	Oregano	69
42	Hydacheim	69
43	Deep forest	70
44	Eucalyptus	70
45	Davana oil	71
46	Clove bud 2	72
47	Copaiba	73
48	Frankincense	74
49	Lemon	75
50	Dillweed	75
51	Caraway	76
52	Balsam fir	77
53	Cedarwood atlas	78
54	Orange (Sweet)	78
55	Chamomile (German)	78
56	Lime	79
57	Rosewood oil	80
58	Peppermint	81
59	Hyssop	82
60	Coriander oil	82
61	Fir needle	83
62	Star anise oil	83
63	Amyris	85
64	Cumin	85
65	Bay oil	85
66	Citrus blast	87
67	Elemi	88
68	Sage oil	88

HE sélectionnées pour détermination de la CI₅₀

No.	EOs (0.001%)	Growth (%)
69	Vetiver	88
70	Patchouli (Dark)	90
71	Deep muscle	90
72	Juniper Berry	90
73	Fennel sweet	92
74	Citronella	93
75	Lemongrass	94
76	Palmarosa	95
77	Myrrh	96
78	Birch	98
79	Cinnamon bark	98
80	Petitgrain	98
81	Litsea cubeba	99
82	Parsley seed	100
83	Commint	101
84	Thyme white	101
85	Wintergreen	104
86	Head ease	106
87	Happy	107
88	Ho wood	109
89	Clary sage	109
90	New beginning	111
91	Tea tree	111
92	Marjoram (Sweet)	113
93	Carrot seed	114
94	Spearmint	114
95	Camphor	124
96	Sleep tight	126
97	Lemon eucalyptus	130

Annexe 8 : Nombre d'études recensées par HE

Sont recensées dans le tableau ci-dessous l'ensemble des HE entières et pures testées dans les études présentées dans cette thèse pour leurs propriétés antiparasitaires internes, hormis certaines HE testées sur *Babesia duncani* par Zhang *et al.* (2020), par soucis de lisibilité. En effet, 97 HE et mélanges d'HE ont été testées dans cette étude, or nous ne disposons de l'espèce exacte des plantes sources des HE que pour les dix HE les plus efficaces. Toutes les autres HE auraient donc constitué une ligne supplémentaire dans le tableau. En conséquence, n'ont été prises en compte dans le tableau que les HE dont on dispose du nom latin de la plante d'origine, ainsi que les HE issues de plantes dont d'autres études ne précisaient pas l'espèce précise (ici : cannelle, origan et girofle). On peut se référer à l'annexe 7 pour la liste des autres HE étudiées par Zhang *et al.* (2020).

143 HE sont donc présentées dans le tableau ci-dessous. Pour chaque HE, le nombre d'études correspondantes par parasite est rapporté, ce qui nous permet de calculer le nombre total d'articles ayant travaillé sur chaque HE.

Les différentes variétés d'une même espèce de plantes dont sont issues les HE sont traitées séparément, sauf lorsque chaque variété utilisée pour une espèce n'était pas connue car nous ne pouvons pas affirmer qu'il s'agissait de variétés différentes.

HE	Groupe de parasite testé (nombre d'études réalisées)						Total
	Flagellés	Coccidies	Hématozoaires	Trématodes	Cestodes	Nématodes	
<i>Abies sibirica</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Ageratum conyzoides</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Allium sativum</i>	<i>Giardia</i> (1) <i>Histomonas</i> (1) <i>Tetratrichomonas</i> (1)	<i>Eimeria</i> (2) <i>Toxoplasma</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)	<i>Fasciola</i> (2)			9
<i>Alpina galanga</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Artemisia absinthium</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Artemisia annua</i>						Strongles (1)	1
<i>Artemisia campestris</i>	<i>Leishmania</i> (1)					Strongles (1)	2
<i>Artemisia dracunculus</i>			<i>Babesia</i> (1)				1
<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Artemisia lancea</i>						Strongles (1)	1
<i>Artemisia sieberi</i>	<i>Trichomonas</i> (1) <i>Giardia</i> (1)	<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (1)					4
<i>Azadirachta indica</i>				<i>Fasciola</i> (1)			1
<i>Bunium persicum</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		2

<i>Bursera graveolens</i>			<i>Babesia</i> (1)				1
<i>Boesenbergia pandurata</i> (Roxb) Schltr		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Cananga odorata</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Carapa guainensis</i> Aublet	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Chenopodium botrys</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Cinnamomum aromaticum</i> = <i>Cinnamomum cassia</i>	<i>Tetratrichomonas</i> (2) <i>Histomonas</i> (2)			<i>Paramphistomum</i> (1)			5
<i>Cinnamomum verum</i> = <i>Cinnamomum zeylanicum</i>		<i>Eimeria</i> (2)			<i>Echinococcus</i> (2)		4
Cannelle sans précision d'espèce		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Citrus hystrix</i> DC	<i>Giardia</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)					2
<i>Citrus aurantifolia</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Toxoplasma</i> (1)					2
<i>Citrus limon</i>	<i>Tetratrichomonas</i> (1) <i>Histomonas</i> (1)						2
<i>Citrus paradisi</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Citrus reticulata</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Citrus sinensis</i>		<i>Eimeria</i> (2)					2
<i>Cocos nucifera</i>		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Commiphora momol</i>				<i>Fasciola</i> (2)			2
<i>Copaifera</i> sp Linnaeu	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Coriandrum sativum</i>	<i>Leishmania</i> (1)					Strongles (1)	2
<i>Cuminum cyminum</i>				<i>Fasciola</i> (1)		<i>Anisakis</i> (1)	2
<i>Crithmum maritimum</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Croton cajucara</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Cupressus sempervirens</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)					1
<i>Curcuma longa</i>		<i>Eimeria</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		2
<i>Curcuma zoadaria</i>					<i>Echinococcus</i> (1)		1
<i>Cymbopogon citratus</i>	<i>Leishmania</i> (3)	<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (1)		<i>Fasciola</i> (1)		Strongles (1)	7

<i>Cymbopogon flexuosus</i>	<i>Trichomonas</i> (1)						1
<i>Cymbopogon martinii</i>						Strongles (2)	2
<i>Cymbopogon nardus</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)		<i>Fasciola</i> (1)			22
<i>Cymbopogon shoenanthus</i>						Strongles (2)	2
<i>Distichoselinum tenuifolium</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Dracocephalum kotschyi</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)					1
<i>Eryngium maritimum</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Eucalyptus globulus</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)	Strongles (1)	6
<i>Eucalyptus staigeriana</i>						Strongles (1)	1
<i>Eucalyptus</i> sp		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Eugenia gracilima</i> Kiaersk	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Ferula assa-feotida</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Ferula gummosa</i>					<i>Echinococcus</i> (1)		1
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill					<i>Echinococcus</i> (1)		1
<i>Guatteria australis</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Illicium verum</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Juniperus communis</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Juniperus oxycedrus</i> (baies)	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Juniperus oxycedrus</i> (feuilles)	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Lavandula angustifolia</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (1)					4
<i>Lavandula intermedia</i>	<i>Giardia</i> (2)						2
<i>Lavandula luiseri</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Lavandula spica</i>						<i>Anisakis</i> (1)	1
<i>Lavandula stoechas</i>						<i>Anisakis</i> (1)	1
<i>Lavandula viridis</i>	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (1)						2
<i>Lippia graveolens</i>	<i>Giardia</i> (2) <i>Leishmania</i> (1)						3
<i>Lippia origanoides</i> Kunth		<i>Eimeria</i> (1)					1

<i>Lippia sidoides</i>	<i>Leishmania</i> (2)						2
<i>Listea cubeba</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)					2
<i>Melaleuca cajuputi</i>			<i>Babesia</i> (1)				1
<i>Matricaria recutita</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Melaleuca alternifolia</i>		<i>Eimeria</i> (2) <i>Toxoplasma</i> (1)				Strongles (2) <i>Anisakis</i> (1)	6
<i>Mentha cervina</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Mentha piperita</i>	<i>Giardia</i> (1) <i>Leishmania</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (2)	Strongles (3)	8
<i>Mentha pulegium</i>	<i>Leishmania</i> (1)	<i>Eimeria</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (2)		4
<i>Mentha villaosa</i> Hubs						Strongles (1)	1
<i>Moringa oleifera</i>		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Myristica fragans</i> Hoult		<i>Toxoplasma</i> (1)					1
<i>Myrtus communis</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		3
<i>Nasturtium officinale</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)					1
<i>Nectandra amazonum</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Nectandra gardneri</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Nectandra hihua</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Nectandra megapotamica</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Nepeta cataria</i>						<i>Anisakis</i> (1)	1
<i>Newboulda laevis</i>						<i>Strongyloides</i> (1)	1
<i>Nigella sativa</i>	<i>Leishmania</i> (1)				<i>Echinococcus</i> (1)	<i>Toxocara</i> (1)	3
<i>Ocimum africanum</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Ocimum basilicum</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (1)				Strongles (2)	6
<i>Ocimum gratissimum</i>	<i>Leishmania</i> (1)					Strongles (1)	2
<i>Ocimum sanctum</i>		<i>Eimeria</i> (1)		<i>Fasciola</i> (1)			2
<i>Origanum compactum</i>		<i>Eimeria</i> (1)				<i>Anisakis</i> (1)	2
<i>Origanum majorana</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)				<i>Anisakis</i> (1)	2
<i>Origanum minutiflorum</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Origanum syriacum</i>						<i>Anisakis</i> (1)	1
<i>Origanum virens</i>	<i>Giardia</i> (2) <i>Leishmania</i> (1)						3
<i>Origanum vulgare</i>		<i>Toxoplasma</i> (1) <i>Eimeria</i> (3)			<i>Echinococcus</i> (1)	Strongles (1) <i>Anisakis</i> (1)	7
Origan sans précision d'espèce		<i>Cryptosporidium parvum</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2

<i>Pelargonium asperum</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)				Strongles (1)	2
<i>Pelargonium roseum</i>	<i>Trichomonas</i> (1)				<i>Echinococcus</i> (1)		2
<i>Pelargonium graveolens</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Picea abies</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Pimenta dioica</i>						Strongles (1)	1
<i>Pinus nigra</i> subsp <i>Pallasiana</i>					<i>Echinococcus</i> (1)		1
<i>Pinus sylvestris</i>							1
<i>Piper aduncum</i> var. <i>ossanum</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Piper betie</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Piper cubeba</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Piper longum</i>				<i>Fasciola</i> (2)			2
<i>Piper nigrum</i>		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Piper tuberculatum</i> Jacq	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Pistia vera</i> var. <i>Fandoghi</i>					<i>Echinococcus</i> (1)		1
Propolis rouge brésilienne						<i>Toxocara</i> (1)	1
<i>Psidium guajava</i>		<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (1)					2
<i>Psidium myrsinites</i> DC	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Pterocarpus santalinus</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Pulicaria vulgaris</i> Gaerth	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Rosmarinus officinalis</i>	<i>Leishmania</i> (2)	<i>Eimeria</i> (1) <i>Toxoplasma</i> (2)			<i>Echinococcus</i> (1)	<i>Anisakis</i> (1)	7
<i>Satureja khuzistanica</i>		<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (1)		2
<i>Seseli tortuosum</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Salvia libanotic</i>		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Siparuna guianensis</i>						Strongyloides (1)	1
<i>Solidago canadensis</i>						Strongles (1)	1
<i>Syzygium aromaticum</i>	<i>Giardia</i> (3) <i>Leishmania</i> (1)	<i>Eimeria</i> (2) <i>Toxoplasma</i> (1)					7
Girofle sans précision d'espèce		<i>Eimeria</i> (1)	<i>Babesia</i> (1)				2
<i>Tagetes minuta</i> Linnaeus						<i>Anisakis</i> (1)	1
<i>Thymus broussonetti</i> Boiss		<i>Toxoplasma</i> (1)					1

<i>Thymbra capitata = Thymus capitatus</i>	<i>Giardia</i> (2) <i>Leishmania</i> (1)				<i>Echinococcus</i> (1)		4
<i>Thymus capitellatus</i>	<i>Leishmania</i> (2)						2
<i>Thymus mastichina</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Thymus vulgaris</i>	<i>Giardia</i> (1)	<i>Eimeria</i> (3)			<i>Echinococcus</i> (1)	<i>Strongles</i> (2) <i>Anisakis</i> (2)	9
<i>Thymus zygis</i> chémotype géraniole	<i>Giardia</i> (1) <i>Leishmania</i> (1)						2
<i>Thymus zygis</i> chémotype thymol	<i>Leishmania</i> (1) <i>Giardia</i> (2)						3
<i>Trachyspermum ammi</i>					<i>Echinococcus</i> (1)		1
<i>Vernonia brasiliensis</i>	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Vernonia polyanthes</i> Less	<i>Leishmania</i> (1)						1
<i>Xanthium strumarium</i>					<i>Echinococcus</i> (1)		1
<i>Zanthoxylum rhetsa</i>	<i>Giardia</i> (1)						1
<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i>						<i>Strongyloides</i> (1)	1
<i>Zataria multiflora</i>	<i>Giardia</i> (2)	<i>Toxoplasma</i> (1)			<i>Echinococcus</i> (4)		7
<i>Zingiber cassumunar</i> Roxb		<i>Eimeria</i> (1)					1
<i>Zingiber officinale</i>	<i>Giardia</i> (2)						2

INTÉRÊT DE L'AROMATHÉRAPIE DANS LA LUTTE CONTRE LES PRINCIPAUX PARASITES INTERNES DES ANIMAUX DOMESTIQUES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

AUTRICE : Quiterie NICOLAS--SOURDOT

RÉSUMÉ :

La gestion des parasites internes constitue un pan important de la médecine vétérinaire, tant pour participer au bien-être des animaux en prévenant le développement d'endoparasitoses ou en les soignant, que d'un point de vue économique ou de santé publique. Les moyens actuellement disponibles pour gérer les parasites internes sont amenés à évoluer. En effet, d'une part, certains traitements sont inefficaces, indisponibles, potentiellement toxiques ou sont l'objet de développement de résistances. D'autre part, le grand public développe un intérêt grandissant pour les médecines alternatives telles que l'aromathérapie.

Nos connaissances au sujet de l'efficacité de l'aromathérapie pour prendre en charge les parasites internes des animaux sont limitées et aucun protocole validé n'a été développé pour les utiliser en pratique. Pourtant, certaines huiles essentielles sont traditionnellement utilisées dans ce but, le plus souvent en automédication par les propriétaires d'animaux. Cette thèse permet de faire le bilan sur les résultats scientifiques concernant l'intérêt d'utiliser les huiles essentielles dans un objectif de lutte antiparasitaire. Elle met en évidence des résultats encourageants de l'aromathérapie pour participer à la gestion des endoparasitoses. Toutefois, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour une utilisation pratique des huiles essentielles à ce stade. Nous présentons donc les axes de recherche à développer pour permettre d'établir des protocoles aromathérapeutiques à visée antiparasitaire interne.

MOTS CLÉS :

ANTIPARASITAIRE, AROMATHÉRAPIE, HUILE ESSENTIELLE, ENDOPARASITE, ANIMAL, VÉTÉRINAIRE

JURY :

Président : Dr KOHLHAUER Matthias

Directeur de thèse : Dr BLAGA Radu

Examinatrice : Pr GRIMARD-BALLIF Bénédicte

Invitée : Dr LUSSOT Isabelle

INTEREST OF AROMATHERAPY TO FIGHT THE MAIN ENDOPARASITES OF DOMESTIC ANIMALS IN METROPOLITAN FRANCE

AUTHOR: Quiterie NICOLAS--SOURDOT

SUMMARY:

Endoparasites management is an important topic in veterinary medicine to ensure animals welfare, economic issues and public health. We should improve our tools to perform pest control. On the one hand, some treatments are inefficient, unavailable or even toxic while parasites are becoming resistant to them. On the other hand, people value more and more alternative medicine such as aromatherapy

We only have little knowledge on how efficient aromatherapy is to tackle endoparasites in domestic animals. No treatment protocol has been scientifically established. Yet some essential oils are traditionally used to treat endoparasites, most of the time by pet owners, without any veterinary advice. This thesis overviews the scientific results about the efficiency of essential oils to treat endoparasites and shows that they could be potential valuable tools. However, we are still lacking information to be able to use aromatherapy in veterinary practice. Areas of research are proposed in order to develop aromatherapeutic protocols against endoparasites.

KEYWORDS:

PEST CONTROL, AROMATHERAPY, ESSENTIAL OIL, ENDOPARASITE, ANIMAL, VETERINARY

JURY:

Chairperson: Dr KOHLHAUER Matthias

Thesis Director: Dr BLAGA Radu

Reviewer: Pr GRIMARD-BALLIF Bénédicte

Guest: Dr LUSSOT Isabelle