



HAL
open science

Apport de la phytothérapie dans la gestion de troubles du comportement chez le chien

Chloé Dornier

► **To cite this version:**

Chloé Dornier. Apport de la phytothérapie dans la gestion de troubles du comportement chez le chien. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04785699

HAL Id: dumas-04785699

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04785699v1>

Submitted on 15 Nov 2024

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.

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 087

**APPORT DE LA PHYTOTHERAPIE
DANS LA GESTION DE TROUBLES DU COMPORTEMENT
CHEZ LE CHIEN**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 25 octobre 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DORNIER Chloé

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 087

**APPORT DE LA PHYTOTHERAPIE
DANS LA GESTION DE TROUBLES DU COMPORTEMENT
CHEZ LE CHIEN**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 25 octobre 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DORNIER Chloé

Liste des enseignants (29/08/2024)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maître de conférences

Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGEANT	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au Jury

À Monsieur le Professeur François MION
De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon Jury de thèse,
Pour l'intérêt porté à mon travail.
Hommages respectueux.

Au Docteur Thierry DO CHI,
Pour avoir accepté de diriger ce travail,
Sincères remerciements.

À Madame le Professeur Caroline PROUILLAC
De VetAgroSup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté de diriger ce travail,
Pour sa disponibilité, ses conseils, son implication et sa bienveillance tout au long de sa
réalisation,
Sincères remerciements.

À Madame le Professeur Vanessa LOUZIER,
De VetAgroSup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer au Jury de thèse.
Sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures	15
Table des tableaux	17
Liste des abréviations	19
Introduction	21
PARTIE 1 LE COMPORTEMENT DU CHIEN	23
I Mise en place du comportement chez le chien et comportement canin normal	23
1) Étapes du développement comportemental	23
a) Période prénatale et période néonatale	23
b) Période de transition	24
c) Période de socialisation et période juvénile	24
d) Puberté	25
2) Vieillesse	25
3) Une espèce sociale avec de nombreux modes de communication	26
4) L'agression, un comportement particulier	27
II Facteurs intervenant dans le développement du comportement	27
1) Déterminants internes	27
a) L'espèce	27
b) La race	27
c) L'individu	28
2) Déterminants externes	28
a) Socialisation, familiarisation, habituation	28
b) Apprentissages et renforcement	29
i) Deux grands types d'apprentissage	29
ii) Contrôle des comportements	30
c) Contraintes environnementales	30
III Rappels de neurologie	31
1) Rappel anatomique des différentes structures impliquées dans le comportement	31
a) L'encéphale	32
b) Le cortex cérébral	32
c) Le système limbique	33
2) Neuromédiateurs	34
a) Principes généraux	34
b) Le système cholinergique	34
c) Les monoamines	34

i) Dopamine.....	34
ii) Noradréline	35
iii) Adréline.....	35
iv) Sérotonine (5-HT).....	35
d) Les acides aminés	35
IV Manifestations anormales du comportement.....	36
1) Qu'est-ce qu'un trouble du comportement ?.....	36
2) Troubles liés au stress et à l'anxiété	36
a) Définitions	36
i) Stress.....	36
ii) Anxiété	36
iii) Peur	36
b) Mécanismes	37
i) Mécanismes neuroanatomiques.....	37
ii) Mécanismes neurochimiques.....	38
c) Origines	40
d) Manifestations cliniques	41
3) Maladies neurocomportementales	41
a) Troubles compulsifs.....	41
i) Définition.....	41
ii) Mécanismes.....	42
iii) Origine.....	42
iv) Types de troubles compulsifs chez le chien et signes cliniques.....	44
v) Analogie avec les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'Homme	45
vi) Crises d'épilepsie focale	45
b) Troubles comportementaux et épilepsie chez le chien	46
4) Troubles associés au déclin cognitif	47
a) Définition.....	47
b) Mécanismes	47
c) Manifestations cliniques	48
5) Diagnostic différentiel des changements de comportement	48
6) À partir de quand traiter ?.....	49
PARTIE 2 UTILISATION DE LA PHYTOTHÉRAPIE DANS LA GESTION DE TROUBLES DU	
COMPORTEMENT	50
I Les grands principes de la phytothérapie.....	50
1) Définitions et origines de la phytothérapie	50

a)	Définitions.....	50
i)	Phytothérapie.....	50
ii)	Médicament à base de plantes	50
iii)	Plantes médicinales.....	51
b)	Origines de la médecine	51
i)	Les médecines de l'Antiquité.....	51
ii)	La médecine « hippocratique »	52
iii)	La médecine arabo-persane	52
iv)	La médecine ayurvétique	52
v)	La médecine chinoise	53
vi)	La médecine moderne.....	53
c)	Utilisation de la phytothérapie dans la faune sauvage : automédication.....	54
d)	Évolution de l'utilisation des plantes.....	54
2)	<i>Totum</i> et synergie.....	55
3)	Principales molécules	55
a)	Composés du métabolisme primaire.....	56
i)	Glucides.....	56
ii)	Lipides	56
iii)	Acides aminés, peptides et protéines.....	57
b)	Composés phénoliques	57
i)	Tanins.....	57
ii)	Flavonoïdes	58
iii)	Lignanes	58
iv)	Autres composés phénoliques (quinones, coumarines).....	58
c)	Terpènes et stéroïdes.....	59
d)	Alcaloïdes	60
e)	Les huiles essentielles et leurs composants.....	60
4)	Formes galéniques	60
II Les plantes pouvant être utilisées dans la prise en charge de troubles du comportement		61
1)	Les principales plantes anxiolytiques	61
a)	Passiflore officinale (<i>Passiflora incarnata</i>)	62
i)	Botanique, parties utilisées et principes actifs	62
ii)	Propriétés pharmacologiques	63
iii)	Études cliniques.....	63
iv)	Tolérance.....	64
v)	Usage.....	65

vi) Associations possibles	65
b) Houblon (<i>Humulus lupulus</i>)	65
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	65
ii) Propriétés pharmacologiques	67
iii) Études cliniques.....	67
iv) Tolérance.....	68
v) Usage.....	69
vi) Associations.....	69
c) Tilleuls (<i>Tilia cordata, Tilia platiphyllous, Tilia vulgaris</i>).....	69
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	69
ii) Propriétés pharmacologiques	70
iii) Études cliniques.....	71
iv) Tolérance.....	72
v) Usage.....	72
vi) Associations.....	72
d) Mélisse (<i>Melissa officinalis</i>).....	72
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	72
ii) Propriétés pharmacologiques	73
iii) Études cliniques.....	75
iv) Tolérance.....	75
v) Usage.....	75
vi) Associations possibles	76
e) Aubépines (<i>Crataegus laevigata = Crataegus oxyacantha, Crataegus monogyna</i>)	76
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	76
ii) Propriétés pharmacologiques	77
iii) Études cliniques.....	78
iv) Tolérance.....	79
v) Usage.....	80
vi) Associations.....	80
2) Les principales plantes sédatives et hypnotiques.....	81
a) Eschscholtzia (<i>Eschscholtzia californica</i>)	82
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	82
ii) Propriétés pharmacologiques	82
iii) Études cliniques.....	83
iv) Tolérance.....	84
v) Usage.....	84

vi) Associations.....	84
b) Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>).....	84
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	84
ii) Propriétés pharmacologiques	86
iii) Études cliniques.....	87
iv) Tolérance.....	87
v) Usage.....	88
vi) Associations.....	88
3) Les principales plantes antidépressives.....	89
a) Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	89
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	89
ii) Propriétés pharmacologiques	90
iii) Études cliniques.....	92
iv) Tolérance.....	92
v) Usage.....	93
vi) Associations.....	93
b) Griffonia (<i>Griffonia simplicifolia</i>)	94
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	94
ii) Propriétés pharmacologiques	94
iii) Études cliniques.....	95
iv) Tolérance.....	96
v) Usage.....	96
vi) Associations.....	96
4) Les principales plantes adaptogènes	97
a) Rhodiola (<i>Rhodiola rosea</i>)	97
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	97
ii) Propriétés pharmacologiques	98
iii) Études cliniques.....	99
iv) Tolérance.....	100
v) Usage.....	100
vi) Associations.....	100
b) Éleuthérocoque (<i>Eleutherococcus senticosus</i>).....	100
i) Botanique, parties utilisées et principes actifs	100
ii) Propriétés pharmacologiques	101
iii) Études cliniques.....	102
iv) Tolérance.....	103

v)	Usage.....	103
vi)	Associations.....	103
c)	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	104
i)	Botanique, parties utilisées et principes actifs	104
ii)	Propriétés pharmacologiques	105
iii)	Études cliniques.....	106
iv)	Tolérance.....	106
v)	Usage.....	107
vi)	Associations.....	107
d)	Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	107
i)	Botanique, parties utilisées et principes actifs	107
ii)	Propriétés pharmacologiques	108
iii)	Études cliniques.....	109
iv)	Tolérance.....	110
v)	Usage.....	110
vi)	Associations.....	111
III Les limites de l'utilisation de la phytothérapie		112
1)	Une pratique médicale non conventionnelle	112
2)	Automédication par les propriétaires.....	112
3)	Effets secondaires peu décrits et toxicité	113
a)	Effets secondaires	113
b)	Toxicité.....	113
4)	Très peu d'études	114
5)	Dépendance et accoutumance en phytothérapie ?.....	115
PARTIE 3 AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA PHYTOTHÉRAPIE AU REGARD DE L'ALLOPATHIE		116
I Avantages et inconvénients de la phytothérapie par rapport aux médicaments traditionnels		116
1)	Les classes de médicaments psychotropes.....	116
a)	Anxiolytiques.....	117
i)	Benzodiazépines.....	117
ii)	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	118
iii)	Azapirones.....	118
iv)	Bêta-bloquants	119
v)	Alpha-2-agonistes.....	119
b)	Neuroleptiques sédatifs	120
c)	Antidépresseurs	120

i)	Antidépresseurs tricycliques	121
ii)	Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	121
2)	Avantages majeurs des médicaments traditionnels par rapport à la phytothérapie.....	122
3)	Dépendance et accoutumance des médicaments traditionnels.....	122
a)	Définitions.....	123
b)	Symptômes.....	123
c)	Prévalence de la dépendance.....	124
4)	Effets secondaires et contre-indications nombreuses pour les médicaments traditionnels	124
5)	Autres limites de l'allopathie par rapport à la phytothérapie	125
a)	Toxicité chronique.....	125
b)	Action sur la voie sérotoninergique.....	126
c)	Des précautions d'emploi indispensables	127
II Avantages et inconvénients de la phytothérapie par rapport au ZylkèneND		127
1)	Exemple d'un complément alimentaire : le Zylkène ND	127
a)	Présentation.....	127
b)	Études.....	129
c)	Tolérance.....	129
2)	Positionnement de la phytothérapie par rapport aux compléments alimentaires.....	130
III Contraintes réglementaires et pratiques de la phytothérapie par rapport aux compléments alimentaires et à l'allopathie		131
1)	La réglementation des plantes	131
a)	Spécialité pharmaceutique.....	131
b)	Préparations magistrales et préparations officinales	131
c)	Les drogues végétales	132
2)	La réglementation des médicaments allopathiques.....	132
3)	La réglementation des compléments alimentaires	133
4)	Les contraintes pratiques de la phytothérapie	134
a)	Administration compliquée	134
b)	Trouver une personne qualifiée	134
c)	Approvisionnement.....	135
d)	Délai	135
e)	Conservation	135
IV La thérapie comportementale.....		135
1)	Couverture des besoins éthologiques	135
2)	Importance des apprentissages et du jeu.....	136
3)	Combinaison des différents types d'apprentissage : quelques exemples pratiques	136

a) Application aux comportements de fuite - évitement.....	136
b) Application aux comportements de sur-réactivité ou d'excitation.....	137
c) Application à la malpropreté.....	137
d) Application aux comportements d'agression sur des êtres humains	138
e) Le chien atteint de troubles compulsifs.....	138
f) Le chien âgé atteint du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC)	138
4) Thérapies « cognitives »	139
Conclusion	141
Bibliographie	143

Table des figures

Figure 1 : Graphique à barres empilées montrant les proportions des différents comportements observés dans les activités pendant les 24 heures de la journée	31
Figure 2 : Principales régions du cerveau canin impliquées dans l'anxiété	33
Figure 3 : Chemin neuro-anatomique entre le <i>stimulus</i> émotionnel entrant et les signes comportementaux exprimés	38
Figure 4 : <i>Passiflora incarnata</i>	62
Figure 5 : <i>Humulus lupulus</i>	66
Figure 6 : <i>Tilia cordata</i>	70
Figure 7 : <i>Melissa officinalis</i>	73
Figure 8 : <i>Crataegus monogyna</i>	77
Figure 9 : <i>Eschscholtzia californica</i>	82
Figure 10 : <i>Valeriana officinalis</i>	85
Figure 11 : <i>Hypericum perforatum</i>	90
Figure 12 : <i>Griffonia simplicifolia</i>	94
Figure 13 : <i>Rhodiola rosea</i>	98
Figure 14 : <i>Eleutherococcus senticosus</i>	101
Figure 15 : <i>Panax ginseng</i>	104
Figure 16 : <i>Ginkgo biloba</i>	108

Table des tableaux

Tableau I : Troubles compulsifs chez le chien.....	45
Tableau II : Principales caractéristiques des plantes anxiolytiques	81
Tableau III : Principales caractéristiques des plantes sédatives.....	89
Tableau IV : Principales caractéristiques des plantes antidépressives	97
Tableau V : Principales caractéristiques des plantes adaptogènes.....	111

Liste des abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine)
5-HTP : 5-hydroxytryptophane
AAL : activité - apathie et dépression, anxiété, apprentissage - mémoire
ACTH : hormone adrénocorticotrope (*adreno corticotropic hormone*)
AFVAC : association française des vétérinaires pour animaux de compagnie
AGE : acide gras essentiel
AGPI : acide gras polyinsaturé
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ALT : alanine aminotransférase
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ANMV : agence nationale du médicament vétérinaire
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AVC : accident vasculaire cérébral
AVETAO : Académie vétérinaire d'acupuncture et d'ostéopathie
BID : deux fois par jour
C-BARQ : questionnaire d'évaluation et de recherche sur le comportement canin (*canine behavioral assessment and research questionnaire*)
CFVC : comité de formation vétérinaire continue
CITES : Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction
CMS : stress chronique léger (*chronic mild stress*)
CNOV : Conseil national de l'Ordre des vétérinaires
COMT : catéchol-O-méthyl transférase
CRF : corticotropine
CVMP : comité des médicaments vétérinaires (*committee for veterinary medicinal products*)
CK : créatine kinase
DA : dopamine
DASS : échelle de dépression, d'anxiété et de stress (*depression anxiety stress scale*)
DCL : déficience cognitive légère
DGCCRF : direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DIE : diplôme inter-école
DISHA : désorientation, diminution des interactions sociales, modification des cycles veille - sommeil, perte de l'apprentissage de la propreté, augmentation de l'anxiété et modification du niveau d'activité (*disorientation, interaction, sleep-wake cycle, house soiling, activity levels*)
DL50 : dose létale 50
ETEC : évaluation des troubles émotionnels chez le chien (EDED : *emotional disorders evaluation in dogs*)

EEG : électroencéphalogramme
EMA : agence européenne des médicaments (*european medicines agency*)
EPS : extrait fluide de plante fraîche standardisé
GABA : acide gamma-aminobutyrique (*gamma-aminobutyric acid*)
GABA-T : 4-aminobutyrate transaminase
GC : glucocorticoïde
HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IL : interleukine
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IMAOV : institut des médecines alternatives et ostéopathie vétérinaire
IP : intra-péritonéale
IRM : imagerie par résonance magnétique
IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LCR : liquide céphalo-rachidien
MA : maladie d'Alzheimer
MAO : monoamine oxydase
MDA : malondialdéhyde
NFkB : facteur nucléaire kappa B (*nuclear factor-kappa B*)
NK : *natural killer*
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
PAF : facteur d'activation plaquettaire (*platelet activating factor*)
P-gp : P-glycoprotéine
RCP : résumé des caractéristiques du produit
Récepteur 5-HT : récepteur sérotoninergique
Récepteurs NMDA : récepteurs au N-méthyl-D-aspartate
ROS : espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species*)
SDCC : syndrome de dysfonctionnement cognitif canin
SERT : transporteur de la sérotonine (*serotonin transporter*)
SHR-5 : extrait standardisé de rhodiola
SID : une fois par jour
SNC : système nerveux central
SNP : système nerveux périphérique
TC : trouble compulsif
TID : trois fois par jour
TOC : trouble obsessionnel compulsif
TCR : ratio testostérone sur cortisol
UE : Union européenne

INTRODUCTION

Le chien (*Canis familiaris*) est l'animal le plus domestiqué ; il y en avait plus de sept millions en France en 2022 (Statista, 2022). Ainsi, connaître et comprendre le comportement de cette espèce représente un enjeu éthique et social. Le comportement du chien est le résultat d'une construction à la fois phylogénique et ontogénique. Il se met en place dès les premiers jours de vie du chiot, et est modulable tout au long de la vie de l'animal. Sa mise en place dépend à la fois de facteurs internes et externes.

Les troubles du comportement chez le chien sont nombreux et variés et représentent un motif de consultation non négligeable. Chaque chien est unique et a son propre tempérament et sa propre expérience. En Irlande, 31 % des propriétaires demandent l'avis des vétérinaires lorsqu'ils rencontrent un trouble du comportement (Shalvey et al., 2019). Néanmoins, la définition de trouble du comportement n'est pas toujours aisée : il peut s'agir d'une maladie comportementale, d'un problème d'éducation, d'adaptation du chien à sa famille ou à son environnement, d'un problème de communication... De plus, les propriétaires peuvent se plaindre de comportements qui sont normaux mais gênants. Les consultations chez le vétérinaire ont pour but de déterminer si les troubles sont d'origine organique (hormonale, neurologique...) ou comportementale au sens strict, avec ou sans manifestations physiques (plaies de léchage, auto-mutilation...). Les troubles du comportement altèrent le bien-être du chien et la relation avec les propriétaires. Le chien est potentiellement en danger et le risque d'abandon ou d'euthanasie augmente. Les troubles du comportement se manifestent de différentes façons : peur, stress, anxiété, agressivité, comportements gênants... Les troubles et leurs mécanismes peuvent être catégorisés en trois domaines : génétique et organique, environnemental, relationnel.

La consultation chez un vétérinaire peut aboutir, dans les cas nécessaires, à la mise en place d'un traitement médicamenteux adapté, associé à une thérapie comportementale. Néanmoins, les propriétaires sont souvent défavorables à l'utilisation de psychotropes chez leur animal. En effet, l'utilisation de ces médicaments peut entraîner des effets secondaires importants : le comportement du chien peut considérablement changer en début de traitement, l'animal pouvant être léthargique ou avoir des symptômes aggravés, mais il peut également présenter d'autres signes comme des troubles digestifs.

D'autre part, la phytothérapie est, à l'heure actuelle, en plein essor. En effet, la société se tourne davantage vers des méthodes alternatives plus naturelles, qu'elle juge également moins dangereuses. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que les alternatives plus naturelles ne sont pas toujours synonymes d'innocuité. En effet, il existe des plantes dont l'utilisation peut s'avérer toxique chez le chien. Il est donc fondamental de se renseigner auprès de vétérinaires, qui doivent se former avant de se lancer dans l'utilisation de ces thérapies alternatives.

L'objectif de cette thèse est de déterminer quelles plantes peuvent être utilisées dans la prise en charge de troubles comportementaux chez le chien et de souligner les avantages et les inconvénients de cette thérapie. Dans un premier temps, la mise en place du comportement canin et des troubles du comportement seront présentés. Puis, les principales plantes pouvant présenter un intérêt dans la prise en charge de troubles du comportement seront étudiées. Enfin, les avantages et les inconvénients de la phytothérapie au regard de l'allopathie et d'un complément alimentaire (ZylkèneND, commercialisé chez le chat et le chien pour faire face aux situations inhabituelles et déstabilisantes et les aider à retrouver un comportement équilibré) seront présentés.

PARTIE 1

LE COMPORTEMENT DU CHIEN

I Mise en place du comportement chez le chien et comportement canin normal

Un comportement est une séquence d'actes moteurs, stéréotypés ou non, en réponse à un changement dans le milieu. Cette réponse dépend des *stimuli* extérieurs provenant du milieu, des motivations internes et des informations mémorisées provenant d'expériences antérieures. Ainsi, tous les comportements ont une composante génétique et environnementale. Au cours de sa vie, un individu construit, change et perfectionne des comportements : c'est l'ontogénèse des comportements. Les comportements ne sont donc pas figés.

1) Étapes du développement comportemental

La mise en place du comportement du chien s'effectue sur plusieurs périodes. Scott et Fuller (1965) ont été pionniers dans l'étude du développement du comportement du chien et l'ont divisé en trois périodes : période néonatale, période de transition et période de socialisation.

a) Période prénatale et période néonatale

Des études ont montré qu'*in utero*, le stress subi par la mère est à l'origine de variations physiologiques dans l'environnement fœtal qui pourront conduire à des modifications comportementales chez les futurs chiots (McMillan, 2017).

À la naissance, le chiot est immature. Selon les auteurs, la période néonatale dure de la naissance à 12 jours, ou, de trois jours à 16 jours. Au cours de cette période, les interactions avec la mère sont nombreuses. Les sphincters des chiots étant incompetents, c'est la mère, en léchant la zone anogénitale, qui permet d'assurer la fonction d'excrétion pendant les trois premières semaines de vie. Les chiots ne pouvant réguler leur température, c'est le contact avec la mère qui assure la thermorégulation, principalement les premiers jours qui suivent la mise bas. La mère nourrit ses chiots qui ont le réflexe de succion présent dès la naissance. Le chiot tète dès qu'il sent la mamelle. Pendant les premières semaines, les chiots passent 90 % de leur temps à dormir (Santos et al., 2020).

Des études ont mesuré l'activité électrique cérébrale des chiots durant cette période grâce à l'électroencéphalogramme (EEG). Initialement, l'EEG est similaire pendant les périodes de sommeil et d'éveil avec des ondes irrégulières et de faible amplitude la première semaine. La deuxième semaine, les ondes deviennent plus régulières et leur fréquence et leur amplitude augmentent (Lavelly, 2006).

Le niveau d'interactions entre la mère et ses chiots influence le développement physiologique, cognitif et comportemental des petits. De plus, des hormones (œstradiol,

ocytocine, prolactine, progestérone) sont impliquées dans le comportement maternel. Les comportements maternels anormaux sont surtout dus à des niveaux d'hormones bas, en particulier d'ocytocine (Lezama-García et al., 2019).

b) Période de transition

La période de transition a lieu de 15 à 21 jours. Durant cette période, les chiots ouvrent les yeux, l'audition se développe ainsi que le système neurologique. Lorsqu'ils ouvrent les yeux et qu'ils peuvent se déplacer, le contact avec la mère augmente encore (Santos et al., 2020). Les différences au niveau de l'EEG entre le sommeil et l'éveil s'observent à partir de trois semaines environ et l'on remarque une augmentation de l'amplitude, une diminution de la fréquence des ondes lentes et une augmentation de l'activité rapide en état d'alerte (Lavelly, 2006).

Ces deux périodes (période néonatale et période de transition) sont fondamentales car un comportement maternel avec peu de stimulations pourrait altérer le comportement des futurs adultes. Très peu d'informations existent concernant les facteurs qui influencent le comportement maternel. Ce comportement diffère selon les chiennes. Le temps passé avec les chiots dépend du matériel utilisé dans le box de mise bas, de la température ambiante, de la saison. Il ne semble pas y avoir de différence entre les primipares et les multipares. Les chiennes ayant de plus petites portées semblent passer plus de temps avec chaque chiot. L'effet de l'ocytocine sur le comportement maternel est très peu étudié chez le chien. Chez le berger allemand, une étude a montré que chez des chiennes qui s'occupaient davantage des chiots, les résultats aux tests d'aptitude militaire étaient supérieurs chez ces chiens une fois adultes (Santos et al., 2020).

À trois semaines, les chiots deviennent plus indépendants et les soins maternels sont moins nombreux. Ils urinent et défèquent seuls, et ils sont capables de digérer la nourriture sèche proposée (Santos et al., 2020).

c) Période de socialisation et période juvénile

De trois à 12 - 14 semaines, le chiot entre dans la période de socialisation. Durant cette période, il commence à jouer avec les autres chiots de la portée, et des comportements de peur peuvent se développer. Cette période est cruciale dans le développement du comportement du chien. La littérature s'accorde sur le fait qu'un manque de socialisation appropriée pendant la période sensible joue un rôle majoritaire dans le développement de problèmes de comportement, comme les phobies (Howell et al., 2015). Une étude a montré que des chiens ayant fréquenté l'école du chiot étaient moins peureux et plus sociables (Ward, 2003). Une autre étude a montré l'importance de stimulations appropriées : des chiens adultes ayant peur des bruits (feux d'artifice par exemple) y avaient été exposés avant l'âge de quatre mois (Blackwell et al., 2013). Ainsi, les expériences précoces influent sur le développement du comportement.

Toutes les phases d'activité (éveil, somnolence, sommeil calme, sommeil paroxystique) sont observées sur l'EEG dès la quatrième à la cinquième semaine. De façon générale,

l'amplitude des ondes de l'EEG augmente jusqu'à sept semaines. Les schémas EEG de type adulte se développent à l'âge de huit semaines (Lavelly, 2006).

La troisième période de développement est la période juvénile. Elle est souvent considérée comme s'étendant de trois mois jusqu'à la maturité sexuelle, mais cet âge varie en fonction de la race. C'est une période importante pour exposer le chiot à de nombreuses situations quotidiennes qu'il rencontrera dans sa vie d'adulte (Howell et al., 2015).

d) Puberté

Cette période est définie de six à 12 mois lorsque le chiot s'éloigne du nid maternel. Les hormones sexuelles modifient son comportement en le rendant moins tolérant vis-à-vis des contacts rapprochés. Le chien joue moins et présente plus de comportements agonistiques. Cependant, les chiots étant adoptés à deux mois, ce phénomène reste peu étudié. Cette période se termine par la maturité sexuelle des chiens.

2) **Vieillesse**

Le vieillissement est un processus physiologique durant lequel le cerveau des chiens âgés subit des modifications anatomiques et biochimiques.

Il se caractérise par une perte de neurones (par nécrose et apoptose). Leur perte significative est à l'origine d'une diminution de densité neuronale et d'une atrophie cérébrale. Les méninges sont généralement épaissies à cause de la fibrose et de la minéralisation et deviennent partiellement adhérentes à la boîte crânienne. Les ventricules sont dilatés. Un amincissement du cortex et une dilatation bilatérale des ventricules ont été décrits dans plusieurs études chez le chien âgé. Toutes les zones du cerveau ne s'atrophient pas à la même vitesse. Cette diminution en volume est corrélée avec l'apparition de déclin cognitif. Plusieurs mécanismes expliquent l'atrophie cérébrale. D'abord, il y a une perte neuronale et une diminution de la neurogénèse, les neurones changent de densité. De plus, les chiens âgés perdent les cellules de Purkinje. Les dégénérescences neurofibrillaires, causées par l'accumulation de protéines tau devenues anormales dans le neurone, sont à l'origine d'une altération du transport des nutriments et des organites cellulaires. Le dépôt de pigments dans les neurones (comme la lipofuscine) est responsable de neurodégénérescence progressive. On note également la formation de plaques diffuses, le dépôt de plaques amyloïdes et des lésions vasculaires, à l'origine d'une réduction du taux cérébral métabolique d'oxygène, d'une diminution de l'irrigation et de l'amplitude du flux sanguin (Youssef et al., 2016).

Un lien direct entre les désordres cognitifs chez l'animal âgé et le degré d'oxydation du cerveau existe. Le niveau de stress oxydatif joue un rôle dans le fonctionnement du cerveau, en créant une balance délicate entre la production de radicaux libres et la protection ou l'endommagement cérébral. Les dommages oxydatifs s'accumulent progressivement dans le cerveau et conduisent à un moindre fonctionnement neuronal (Chapagain et al., 2018). De plus, des altérations spécifiques des neurotransmetteurs se manifestant chez les animaux âgés ont été rapportées. Une diminution des catécholamines (en particulier de dopamine),

d'acétylcholine et une perte des récepteurs muscariniques sont les changements les plus importants. Une diminution des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), affectant le cortex et l'hippocampe, a également été rapportée chez des chiens âgés. Enfin, une déficience significative en facteurs neurotrophiques a été démontrée chez le chien âgé (Osella et al., 2008).

Le chien âgé fait face également à des changements hormonaux pouvant entraîner des modifications de son comportement (Radosta, 2024).

3) Une espèce sociale avec de nombreux modes de communication

La socialité est une notion intraspécifique. Elle sous-entend une attraction et une tolérance intraspécifique ainsi qu'une organisation et une permanence du groupe. Le milieu de vie contient des ressources de plusieurs types : alimentaires, spatiales, sociales et relationnelles. La communication est à la base des relations.

La communication est définie comme l'émission par un animal d'un signal envoyé à un autre animal chez qui il provoque une réponse comportementale. Elle repose sur plusieurs types de signaux : visuels, olfactifs, auditifs.

La communication visuelle regroupe l'ensemble des signes visibles émis et est efficace pour la communication à courte et moyenne distance. Les expressions faciales et les postures corporelles (comme la position des oreilles et de la queue) envoient de nombreux signaux. Le polymorphisme de cette espèce a un impact sur la variabilité des postures. On distingue les mouvements émotionnels involontaires (réactions neurovégétatives dépendant de l'émotion comme mydriase, pilo-érection...) et les productions motrices volontaires qui nécessitent un apprentissage (posture de jeu, posture de peur...) (Simpson, 1997).

La communication olfactive est très développée chez le chien grâce à l'importante surface des muqueuses nasales et à l'organe voméronasal qui perçoivent les *stimuli* olfactifs. Il s'agit d'un mode de communication complexe. Les sécrétions émises par de nombreuses glandes (périanales en particulier) ainsi que les urines et les fèces permettent d'obtenir des informations sur le sexe et l'identité individuelle (état physiologique, réactionnel, émotionnel), mais ne permettent pas de repérer un changement émotionnel rapide (Simpson, 1997).

La communication auditive se base sur des signaux vocaux (plusieurs types de sons tels que les aboiements, les hurlements) et des signaux non vocaux émis lors d'émotions. Les chiens sont réceptifs à des sons allant jusqu'à 47 Hertz, une fréquence bien supérieure à celle de l'être humain. Il existe un nombre d'aboiements important en fonction du contexte. Ils sont plus fréquents depuis la domestication. Les hurlements se retrouvent surtout chez les races primitives et le ton (aigu ou grave) est synonyme d'apaisement et d'amicalité ou d'agressivité. La signification des grognements varie selon le moment d'émission (satisfaction pendant le jeu, ou, en position d'immobilisation, prémices d'agression). Le gémissement peut se retrouver en cas de frustration ou de douleur. Ce mode de communication est riche et permet une communication inter et intraspécifique (Simpson, 1997).

4) L'agression, un comportement particulier

L'agression peut être définie comme un comportement interactif de nature aversive. Elle est déclenchée en situation de conflit et se traduit par un flux d'actes moteurs regroupant des signes d'intimidation, de menace, et la morsure si nécessaire. La fonction de l'agression est d'augmenter la distance entre les individus, c'est en cela que ce comportement diffère de la prédation. C'est un comportement relationnel, réactionnel, gradé et dyssymétrique. Elle contribue à la conservation de l'espèce. Les seuils de *stimuli* qui déclenchent une agression varient en fonction de l'individu. L'agression trouve trois raisons majeures : se défendre, défendre une ressource, s'approprié une ressource. Ce comportement est ritualisé et c'est un acte de communication. C'est un comportement normal qui permet au chien d'exprimer ses émotions. L'agressivité se définit comme le seuil de déclenchement de l'agression.

II Facteurs intervenant dans le développement du comportement

1) Déterminants internes

a) L'espèce

Comme dit précédemment, le chien est une espèce sociale. Cette caractéristique est fondamentale pour la mise en place du comportement. C'est au contact de la mère et de la fratrie que le chiot apprend à interagir via différents modes de communication. La séparation précoce avec la mère ou l'absence de fratrie porte préjudice à l'équilibre relationnel du chiot qui n'acquiert pas les bons codes canins et ne peut pas communiquer de façon efficace. Le processus de socialisation est stable, mais pas totalement définitif (McMillan, 2017).

b) La race

La génétique et la morphologie (intimement liées à la race) influencent grandement le comportement du chien. Le chien est l'espèce qui présente le plus grand polymorphisme et ainsi la plus grande variabilité morphologique et comportementale raciale. À travers la domestication, les chiens ont été sélectionnés sur des critères d'utilité, aboutissant à l'apparition de races de chiens. Au-delà des critères d'utilité, des critères physiques et comportementaux ont été sélectionnés. Il existe ainsi des comportements héréditaires. Malgré l'héritabilité des traits comportementaux typiques des races, l'identification des *loci* causaux s'avère difficile à cause de la complexité de la structure de la population canine (Dutrow et al., 2022).

Il existe des différences entre les races dans le développement des réponses aux stimulations. Scott et Fuller (1965) avaient déjà démontré que les fox terriers et les beagles développaient une réaction de sursaut à trois semaines, non présente chez d'autres races. En revanche, à quatre semaines, toutes les races ont développé ce sursaut. Coppinger (2002) affirme que des expériences de socialisation auront des effets différents en fonction des races de chiens. En effet, ils ont exposé un chiot de race labrador à du bétail, mais il n'a jamais manifesté de protection intense envers le troupeau (Howell et al., 2015). Il n'est pas possible

de supprimer des comportements pour lesquels les chiens ont été sélectionnés. Il est uniquement possible de les atténuer.

c) L'individu

Tous les chiots d'une portée sont différents, ce qui suggère que le comportement ne se résume pas uniquement à la génétique. Chaque chiot a ses traits de caractère qui durent toute la vie et peuvent être modulés par l'éducation. L'étude du tempérament des chiens fait l'objet d'une attention particulière de la part des chercheurs. Chez l'être humain, le tempérament a été défini par certains chercheurs comme étant des tendances héritées, apparues très tôt qui perdurent toute la vie et servent de base de la personnalité. Les chercheurs sur l'animal sont en désaccord avec cette définition. Dans certains cas, le mot « tempérament » est utilisé pour éviter le mot « personnalité », associé à de l'anthropomorphisme. La plupart des recherches sur la personnalité ont été menées chez l'être humain. Les phénomènes étudiés par les psychologues de la personnalité incluent le tempérament et les traits de caractère, les capacités, les attitudes, les états physiques et corporels, les humeurs et les histoires de vie. Ainsi, il n'y a pas une unique définition de la personnalité et seule une définition large satisfait la plupart. Par exemple, le tempérament peut se définir comme les caractéristiques des individus qui décrivent et expliquent des schémas cohérents de sentiment, de pensée et de comportement. La littérature permet de tirer des grands traits de comportement (Jones et Gosling, 2005).

Scott et Fuller (1965) ont réalisé des tests de motivation, d'émotion et de réactivité qui leur ont permis d'établir une échelle « timide - intrépide » simpliste mais intéressante pour caractériser un animal en tant qu'individu. L'expérience de Svartberg et Forkman (2002) a permis le classement des tempéraments en cinq catégories en reprenant l'échelle de Scott et Fuller et en la diversifiant. L'étude a porté sur 15 329 chiens de 164 races en ayant défini cinq traits : joueur, curieux/intrépide, chasseur, sociable et agressif. Des sous-tests comprenant 33 variables ont été réalisés pour étudier ces caractères et les résultats ont montré que ces cinq traits se retrouvent plus ou moins dans toutes les races : il s'agit bien de traits comportementaux individuels, et non raciaux (Svartberg et Forkman, 2002). D'autres traits peuvent être ajoutés à ceux-ci et la plupart des chiots sont sur un curseur entre deux limites.

2) Déterminants externes

a) Socialisation, familiarisation, habitude

La socialisation est l'apprentissage de l'appartenance à l'espèce canine. Elle a lieu précocement et se déroule en plusieurs étapes. La première étape est l'imprégnation, au cours de laquelle le chien apprend son identité spécifique lors de la phase sensible de développement grâce aux interactions avec sa mère et les chiots de la portée. La deuxième étape est l'apprentissage des rituels de la communication et des interactions canines. Cet apprentissage se fait grâce à la rencontre avec d'autres individus, en particulier des adultes. L'objectif est que le chiot croise une grande diversité d'individus afin que les apprentissages

sociaux soient généralisés. La période critique de socialisation commence à trois semaines. La durée de cette période est variable selon les individus, en particulier en fonction de la génétique (Scott, 1958).

La familiarisation concerne une socialisation entre des individus d'espèces différentes. C'est un processus développemental du chien à l'être humain, qui génère une attractivité réciproque ainsi qu'un ensemble d'associations positives et d'interactions amicales propices à une vie commune. Elle est plus efficace lors de la période sensible. Comme la socialisation, il est important, au cours de la familiarisation, de faire rencontrer au chiot tous types d'êtres humains (en particulier les enfants). La familiarisation est essentielle pour le bien-être du chien.

L'habituation est un processus d'apprentissage non associatif au cours duquel le sujet réagit de moins en moins à un *stimulus* qui lui est présenté de façon répétée. C'est le processus inverse de la sensibilisation. Au cours de sa période sensible, le chiot crée des seuils de référence pour la tolérance des *stimuli* de son environnement. Cela permet la mise en place d'une stabilité émotionnelle chez le chien adulte, et évite les phobies. De plus, l'expérience modifie le comportement en créant une habituation ou au contraire une sensibilisation à des *stimuli*. Une étude chez les chiens de travail de police a testé si la stimulation auditive (musique, radio, sirènes, bruit ambiant) pendant la période de développement chez des jeunes chiots avait une influence sur les tests de réussite au travail. Soixante-dix-sept chiots de races différentes (bergers allemands, bergers belges malinois, bergers belges hollandais, croisés bergers allemands bergers malinois) de sept semaines ont été répartis en deux groupes, l'un recevant des stimulations auditives et l'autre témoin. Les résultats ont montré qu'un environnement riche et varié était plus important que diverses sources auditives. L'étude a montré des différences entre les races (Alves et al., 2018).

Ainsi, la socialisation, la familiarisation et l'habituation sont fondamentales pour que le chien adulte soit équilibré. Elles sont principalement importantes pendant la période critique (Howell et al., 2015).

b) Apprentissages et renforcement

L'apprentissage lors de la mise en place du comportement est à l'origine de la création de réseaux neuronaux particuliers qui conditionnent physiquement le cerveau. Au contraire, les réseaux non stimulés sont détruits. Ainsi il est essentiel d'avoir la meilleure adéquation entre le milieu de développement du chiot et son milieu de vie ultérieur.

i) *Deux grands types d'apprentissage*

Un comportement appris est un comportement acquis par le chien au cours de sa vie par un processus d'apprentissage. L'apprentissage est un processus qui entraîne la modification d'un comportement. Une expérience est à l'origine d'une modification cérébrale ayant pour conséquence une modification du comportement. Il existe deux grands types d'apprentissage : l'apprentissage associatif où il y a une association entre deux *stimuli*, et l'apprentissage social, au contact des autres. Une étude rétrospective a mis en évidence que les chiens ayant participé à des cours d'entraînement en étant chiots développaient moins de

troubles du comportement par rapport au groupe contrôle (n'ayant pas reçu les entraînements) (Dinwoodie et al., 2021).

L'apprentissage associatif regroupe le conditionnement classique et le conditionnement opérant. Dans le conditionnement classique, les réactions émotionnelles conditionnées sont des manifestations comportementales et physiologiques variables, provoquées par l'émotion. Le conditionnement opérant concerne l'apprentissage par essais - erreurs. Le comportement est renforcé lors d'issue positive.

Parmi les apprentissages sociaux, on distingue la reconnaissance de son espèce durant la période sensible, l'imitation (observation puis imitation sans compréhension du *stimulus*) et l'observation (imitation après compréhension du *stimulus*).

Le comportement du chien adulte est modulable toute sa vie mais les apprentissages sont plus difficiles. Il faut éviter de renforcer des comportements non désirés et d'exposer le chien à des expériences négatives qui le sensibiliseraient à un *stimulus*.

ii) *Contrôle des comportements*

Le renforçateur est un *stimulus* qui apparaît ou disparaît après l'exécution d'une réponse comportementale. Il est soit primaire, i.e. non conditionné, directement significatif (par exemple la nourriture) soit secondaire, c'est-à-dire conditionné, qui signifie quelque chose par apprentissage. Il peut aussi être positif (apparition de quelque chose d'agréable) ou négatif (disparition de quelque chose de désagréable). Le renforcement négatif entraîne soit une réponse d'échappement, soit une réponse d'évitement.

La punition peut être positive (apparition d'un *stimulus* désagréable ou aversif) ou négative (disparition d'un *stimulus* agréable). Son effet est irrégulier. Elle est nécessaire pour diminuer la fréquence de certains comportements et le renforcement positif est indissociable de la punition négative. Néanmoins, la punition positive a de nombreux effets secondaires néfastes.

c) Contraintes environnementales

Les contraintes environnementales jouent également un rôle important dans le développement du comportement. Il est fondamental que les besoins éthologiques et le budget-temps soient respectés. Lors de phases d'ennui, des comportements indésirables peuvent apparaître. Les causes d'un comportement gênant sont souvent environnementales. Le budget-temps correspond à la répartition des activités d'un animal sur une période de 24 heures. Les chiens pouvant se trouver dans des environnements radicalement différents et n'ayant pas les mêmes rôles (chien de compagnie, chien de travail), il est difficile de définir un budget-temps qui s'adapterait à tous.

Une étude a évalué le budget-temps du chien domestique en s'appuyant sur 5 669 observations de chiens, pendant un an, sur des périodes de 24 heures. Les résultats sont illustrés sur la figure ci-dessous (*figure 1*) (Banerjee et Bhadra, 2019).

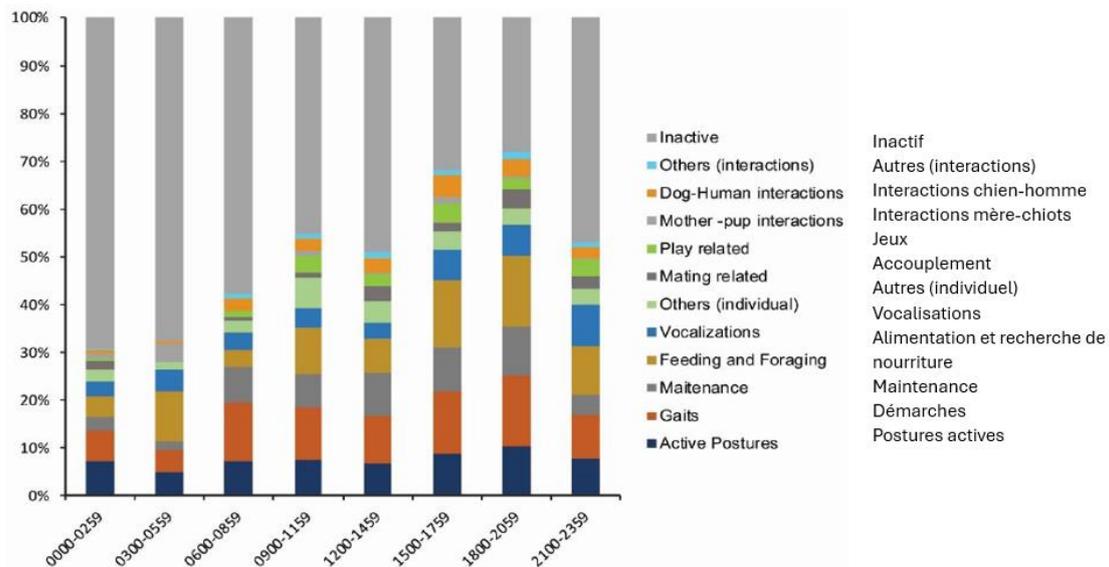


Figure 1 : Graphique à barres empilées montrant les proportions des différents comportements observés dans les activités pendant les 24 heures de la journée (Banerjee et Bhadra, 2019)

La journée a été divisée en huit blocs de trois heures chacun (0000 - 0259 ; 0300 - 0559 ; 0600 - 0859 ; 0900 - 1159 ; 1200 - 1459 ; 1500 - 1759 ; 1800 - 2059 ; 2100 - 2359). Les chiens restent actifs quand les humains le sont. Le niveau d'activité dépend significativement de l'heure de la journée et de l'âge. Le chien est un animal diurne. La nuit, il dort et en journée, près de la moitié du temps est consacrée au repos ou à l'inactivité, entre 5 et 10 % du temps est consacré aux déplacements, un peu plus d'une heure aux comportements d'entretien, et deux heures aux interactions inter et intraspécifiques (Banerjee et Bhadra, 2019).

La qualité de la relation avec l'être humain et la communication sont également fondamentales.

III Rappels de neurologie

1) Rappel anatomique des différentes structures impliquées dans le comportement

La compréhension du lien entre la médecine comportementale et la neurologie est essentielle pour améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique (Amadei et al., 2021).

Le système nerveux du chien est divisé en deux : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Le SNC est composé de l'encéphale et de la moelle épinière. Le SNP englobe tous les processus nerveux qui s'étendent au-delà de la colonne vertébrale et du crâne, y compris un sous-système appelé le système nerveux autonome, qui

est impliqué dans la régulation des processus corporels de base et dans la médiation de l'expression physiologique des émotions et de la détresse (Lindsay, 2000).

Le système nerveux central est directement impliqué dans le contrôle des comportements. Les changements de comportement dus à des problèmes neurologiques peuvent être divisés en quatre groupes (Camps et al., 2019) :

- animaux qui présentent des changements de comportement, dans l'examen neurologique, dans le bilan sanguin et d'imagerie ;
- animaux qui présentent des changements de comportement et dans l'examen neurologique sans changement dans le bilan ;
- animaux qui présentent des changements de comportement sans changement neurologique, avec des altérations du bilan ;
- animaux qui présentent des changements comportementaux dus à des altérations neurologiques, mais sans modification de l'examen neurologique et du bilan de laboratoire ou d'imagerie.

a) L'encéphale

L'encéphale est composé de deux types de tissus : la substance grise, qui contient essentiellement les corps cellulaires neuronaux, et la substance blanche, composée d'axones et de dendrites myélinisés.

D'un point de vue cellulaire, le cerveau est composé de neurones et de cellules gliales. Les neurones peuvent être plus ou moins spécialisés, mais leur structure et leur fonction sont assez similaires. Ils transmettent et reçoivent les informations via les dendrites (message afférent) et les axones (message efférent). La zone de connexion entre neurones est la synapse, au sein de laquelle des neurotransmetteurs chimiques permettent de relayer l'information. La majorité des cellules sont les cellules gliales. Elles fournissent un soutien structurel aux neurones et aux interconnexions, elles absorbent les substances neuronales vagabondes telles que les neurotransmetteurs et éliminent les débris cellulaires, elles produisent la gaine de myéline et forment la barrière hémato-encéphalique. On trouve plusieurs types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules de Schwann, les épendymocytes, et la microglie (Lindsay, 2000).

La formation réticulaire est une structure du tronc cérébral, qui s'étend de la moelle au thalamus. Sa principale fonction est de maintenir un état d'éveil et de vigilance. Elle intervient également dans les fonctions comportementales motrices physiologiques comme la déglutition ou la mastication (Lindsay, 2000).

b) Le cortex cérébral

Le cortex est considéré comme le site central de la conscience et de l'intelligence, il réalise les fonctions associatives et mnémoniques les plus complexes. La matière grise se compose

en grande partie de corps cellulaires neuronaux et sous le cortex se trouve une structure médullaire blanche composée de fibres axonales myélinisées. Il est composé de deux hémisphères cérébraux, divisés en lobes (frontal, temporal ou auditif, précentral ou cortex moteur primaire, pariétal, occipital) qui jouent des rôles différents. Le cortex préfrontal situé dans le lobe frontal reçoit des informations en provenance de nombreuses zones du cerveau. Il décide de la ligne de conduite à adopter et dirige l'expression des sentiments. Il évalue l'effet d'un tel comportement par le biais des résultats de la récompense et de la punition. Il joue également un grand rôle dans l'apprentissage. Le cortex frontal est impliqué dans des fonctions cognitives, la mémoire, les émotions, et les fonctions motrices (Lindsay, 2000).

c) Le système limbique

Le système limbique est une boucle complexe de structures et de circuits neuronaux impliqués dans l'expression et les expériences émotionnelles. Il joue aussi un grand rôle dans l'apprentissage et la mémoire. Les structures qui le composent sont le complexe amygdaloïde, la zone septale de l'hippocampe, le diencephale (hypothalamus et thalamus) et le cortex limbique (Lindsay, 2000).

L'hippocampe est une structure sous-corticale, située dans les lobes temporaux, qui joue un rôle central dans la mémoire et l'orientation spatiale. L'hippocampe possède des connexions anatomiques avec l'amygdale et l'hypothalamus (Lindsay, 2000).

L'amygdale est une structure du système limbique, située dans la partie antérieure des lobes médio-temporaux. Elle est constituée de plusieurs noyaux, qui reçoivent des informations des aires sensorielles et qui sont connectés au cortex limbique, à l'hippocampe (siège de la mémoire) et à divers centres impliqués dans la réaction de stress comme l'hypothalamus (Lindsay, 2000).

Le schéma ci-dessous illustre les principales structures évoquées précédemment (*figure 2*).

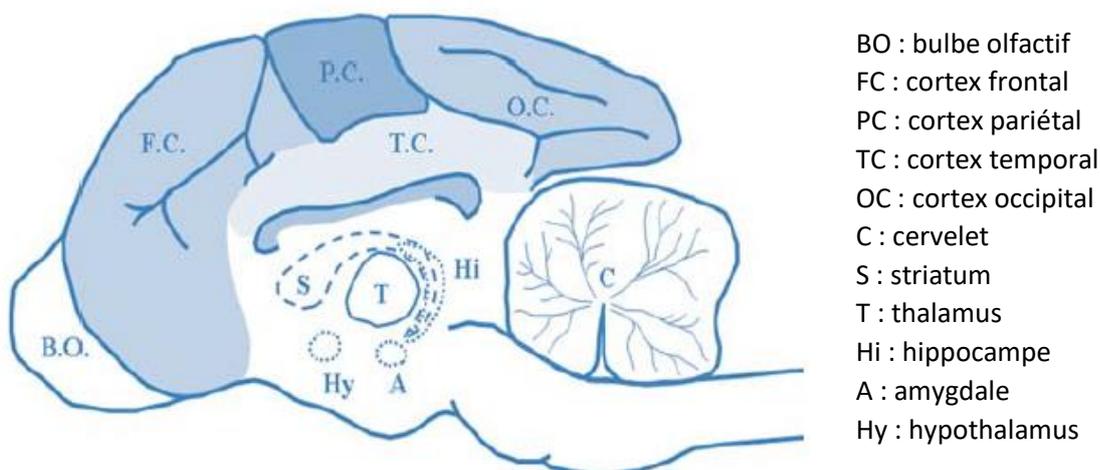


Figure 2 : Principales régions du cerveau canin impliquées dans l'anxiété (Vermeire et al., 2011)

2) Neuromédiateurs

a) Principes généraux

Les neuromédiateurs (ou neurotransmetteurs) sont des substances chimiques fabriquées dans le corps cellulaire des neurones spécialisés par le réticulum endoplasmique. Après leur fabrication, les neurotransmetteurs sont stockés dans des vésicules produites par l'appareil de Golgi. Les vésicules contenant les neurotransmetteurs sont ensuite transportées le long de l'axone, le long des microtubules et stockées dans l'espace présynaptique : c'est le transport axonal, qui peut être rapide (10 - 20 mm/j) ou lent (1 mm/j), et qui peut se faire dans les deux sens. La communication entre neurones s'effectue entre petits espaces entre les neurones qui sont les synapses (Lindsay, 2000). Les neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs spécifiques et permettent la transmission de messages.

b) Le système cholinergique

L'acétylcholine est un neurotransmetteur synthétisé par la condensation de l'acétylcoenzyme A et de la choline. Son action est rapidement stoppée par l'acétylcholinestérase. Elle a un effet excitateur ou inhibiteur selon les récepteurs musculaires impliqués (nicotiques avec contraction musculaire, ou muscariniques au niveau du système nerveux parasympathique avec diminution de la fréquence cardiaque et activation du système digestif). Elle est ensuite dégradée par l'acétylcholinestérase. Les muscles squelettiques sont excités par l'acétylcholine tandis que le muscle cardiaque est inhibé par l'acétylcholine (Lindsay, 2000).

c) Les monoamines

Les monoamines interviennent dans la régulation des comportements d'agression. Ce groupe de neurotransmetteurs se divise en catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline), indolamines (sérotonine et mélatonine) et histamine. Les catécholamines sont fabriquées à partir de la tyrosine. Elles sont associées à l'excitation du système nerveux orthosympathique (Lindsay, 2000).

i) Dopamine

Une grande proportion de la dopamine (DA) se retrouve dans la partie de l'encéphale qui intervient dans la coordination des mouvements. La dopamine est inactivée par l'enzyme monoamine oxydase B (MAO B) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT).

La dopamine intervient dans l'adaptation retardée (elle contrôle les phénomènes d'anticipation), dans l'attention, la motivation, le traitement cognitif des informations. Elle est aussi impliquée dans les relations interindividuelles et les comportements sociaux, en particulier dans les comportements agressifs. Enfin, elle est impliquée dans le développement de troubles comportementaux et cognitifs, comme la maladie de Parkinson chez l'Homme et les troubles compulsifs chez le chien (Lindsay, 2000).

ii) Noradrénaline

La noradrénaline est dérivée de la dopamine. Elle est stockée dans des vésicules du neurone présynaptique et, quand elle est libérée, interagit avec ses récepteurs avant d'être recapturée de manière similaire à la dopamine. Elle est détruite par une enzyme monoamine oxydase A (MAO A).

La noradrénaline est le principal neurotransmetteur du *locus coeruleus* et est également le neurotransmetteur des neurones postganglionnaires orthosympathiques. C'est un neurotransmetteur excitateur du système nerveux autonome, qui stimule l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la respiration dans le système sympathique. Elle joue un rôle dans l'humeur et le niveau d'éveil (Lindsay, 2000).

iii) Adrénaline

En réponse à la stimulation du système nerveux orthosympathique, l'adrénaline est sécrétée par la médullosurrénale. Elle est aussi produite par le SNC. Avec la noradrénaline, elle produit les réactions orthosympathiques comme la tachycardie (Lindsay, 2000).

L'adrénaline et la noradrénaline se fixent sur les récepteurs adrénergiques. La noradrénaline stimule les récepteurs alpha et bêta-1. L'adrénaline stimule les récepteurs alpha et bêta. L'activation des récepteurs adrénergiques alpha-1 entraîne une vasoconstriction. Les récepteurs alpha-2 se trouvent surtout dans le SNC, leur activation entraîne une baisse de la pression artérielle. Les récepteurs bêta-1 ont des effets inotropes et chronotropes positifs. La stimulation des récepteurs bêta-2 provoque une vasodilatation, notamment coronarienne, une relaxation intestinale et utérine, et une bronchodilatation (Motiejunaite et al., 2021).

iv) Sérotonine (5-HT)

La sérotonine est importante dans le contrôle des cycles du sommeil et est impliquée dans la neurochimie du stress, de la dépression, de l'agression. Ce neurotransmetteur est synthétisé à partir de tryptophane. Les quantités excessives de sérotonine sont décomposées par la monoamine oxydase dans le terminal présynaptique. Elle a ainsi une influence complexe sur la prise alimentaire, le comportement sexuel, l'humeur et d'autres fonctions médiées par le système limbique. La sérotonine stimule les apprentissages (Lindsay, 2000).

d) Les acides aminés

La transmission synaptique dans le cerveau est aussi permise par des neurotransmetteurs synthétisés à partir d'acides aminés d'origine alimentaire. Les transmissions excitatrices sont faites par le glutamate, tandis que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est responsable de transmissions inhibitrices. Tous deux ne sont pas dégradés dans la fente synaptique mais sont réabsorbés par un processus de recapture. Le GABA est impliqué dans le contrôle des phobies et des troubles anxieux généralisés (Lindsay, 2000).

IV Manifestations anormales du comportement

1) Qu'est-ce qu'un trouble du comportement ?

Il n'existe pas de définition unanime pour les troubles du comportement. Généralement, des comportements jugés indésirables ou inappropriés par les propriétaires sont qualifiés de troubles. À l'inverse, un comportement est considéré normal s'il appartient au répertoire de l'espèce et qu'il est produit de manière cohérente dans l'environnement.

2) Troubles liés au stress et à l'anxiété

a) Définitions

i) *Stress*

Le stress est une réponse biologique individuelle à un *stimulus* aversif ou à une contrainte. Il faut distinguer un stress normal, non pathologique, à durée limitée qui permet à l'individu de s'adapter, d'un stress pathologique. Ce dernier dure, s'installe et induit une anxiété permanente, de l'inquiétude et de la tension ; il génère de l'angoisse avec des signes physiques cardiaques et neurovégétatifs, des tensions musculaires et faciales douloureuses, des troubles de la cognition, de la colère, et de l'agressivité (Fink, 2016), (Lindsay, 2000). Il existe plusieurs *stimuli* de stress : physiologiques (faim, froid...) et émotionnels (faisant intervenir les circuits de l'apprentissage et des émotions).

ii) *Anxiété*

L'anxiété est un état stable et permanent, qui correspond à une prédisposition à l'inquiétude et à un sentiment de menace pour la survie et le bien-être. Ce sentiment de détresse psychologique se caractérise par de la confusion ou de l'agitation, ainsi que par de l'insécurité ou de la peur face à la perception d'une menace. Un comportement anxieux peut se produire en l'absence du *stimulus* responsable (Vermeire et al., 2011), (Fink, 2016). L'anxiété est un état s'accompagnant de signes physiologiques : tachycardie, tachypnée, modifications vasomotrices, tremblements, salivation, perturbations gastro-intestinales. L'animal a également des signes comportementaux : changement de son activité se traduisant soit par une immobilité, soit par une augmentation de l'activité. Il peut aussi présenter des modifications de l'appétit.

iii) *Peur*

La peur est définie comme une réaction normale de protection face à une situation menaçante. Selon Ennaceur (2006), c'est une réaction émotionnelle qui peut s'exprimer par des réponses de fuite, d'évitement ou d'anxiété. Les termes de peur et d'anxiété sont

étroitement liés et l'anxiété doit être interprétée comme un état de peur accompagné d'un certain degré d'inquiétude. À partir du moment où les comportements de peur sont déclenchés par des *stimuli* inoffensifs, ou se manifestent à une intensité ou une fréquence supérieure à celles attendues, ou affectent la sécurité et la qualité de vie, un trouble anxieux est en train de se produire (Vermeire et al., 2011).

Le stress sain est un phénomène quotidien, le stress pathologique est associé à l'activité ou à un traumatisme psychologique. La peur et l'anxiété peuvent conduire à des maladies liées au stress, comme l'immunosuppression, ou provoquer des ulcères gastriques (Lindsay, 2000).

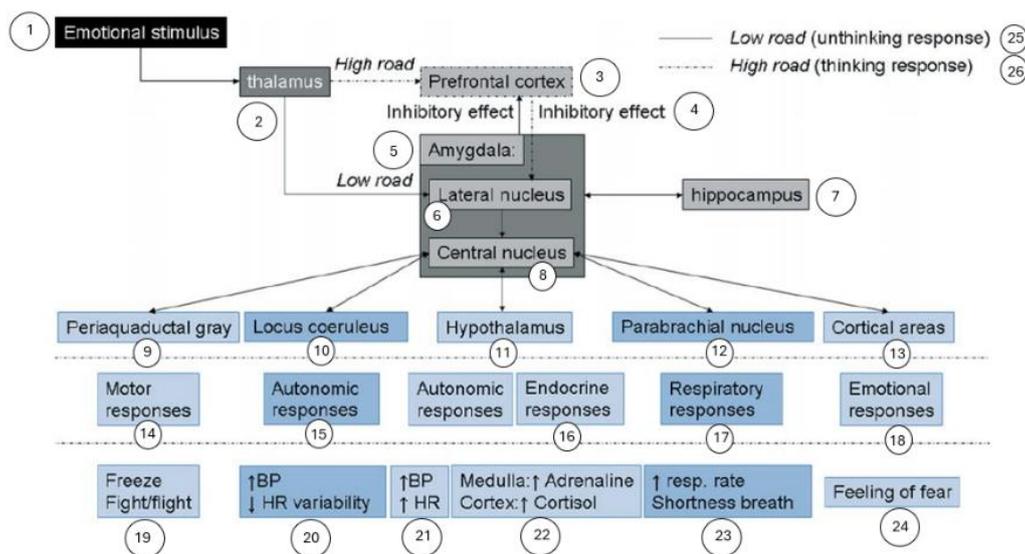
b) Mécanismes

i) *Mécanismes neuroanatomiques*

Différentes structures sont impliquées dans les comportements de peur, d'anxiété, de phobies : amygdale, hippocampe et lobe piriforme, glande pituitaire, lobes frontal et temporal, noyaux basaux (Amadei et al., 2021).

Anatomiquement, lorsque les *stimuli* sensoriels sont enregistrés dans le cerveau, ils pénètrent d'abord dans le thalamus sensoriel, qui agit comme une centrale avant de transférer les *stimuli* périphériques vers l'amygdale et le cortex préfrontal. Deux voies partent du thalamus. La voie basse va directement au noyau latéral de l'amygdale, sans passer par le cortex préfrontal. La voie haute passe par le cortex préfrontal avant d'atteindre le noyau latéral de l'amygdale. Les projections se poursuivent jusqu'au noyau central de l'amygdale, à partir duquel différentes régions cibles sont atteintes (dont le *locus caeruleus*, l'hypothalamus, ainsi que de multiples aires corticales). Chaque région cible est le médiateur de signes spécifiques de peur ou d'anxiété. La voie basse réagit plus rapidement et atteint l'amygdale en premier, à l'origine d'une réaction de peur primitive et irréfléchie. La voie haute passe par le cortex préfrontal, zone la plus évoluée et la plus récente du cerveau, capable de réaliser une analyse détaillée des *stimuli*, ce qui permet de freiner l'amygdale primitive et d'avoir une réponse plus appropriée, i.e. proportionnelle aux *stimuli*. Toutes deux sont essentielles à la survie dans le contexte de menace. La réponse irréfléchie se produit instantanément et prépare l'organisme à agir sans réfléchir : elle inhibe la réflexion au profit d'une réponse immédiate. En revanche, la réponse réfléchie peut analyser une situation et ses variables, la comparer à des situations antérieures, et prendre les mesures qui s'imposent appropriées. Elle est soumise à des processus d'apprentissage qui inhibent l'irréflexion. Ainsi, l'amygdale est associée à la mémoire émotionnelle, à l'appétit ou à l'attention, à la peur et à l'apprentissage de la peur. C'est une région clé dans les troubles de l'anxiété. L'absence de contrôle du cortex préfrontal médian ventral via les projections vers l'amygdale peut également être à l'origine de troubles anxieux. Les lésions du cortex préfrontal dorsal médian chez le rat sont corrélées avec une réponse exagérée à un *stimulus* conditionné, ce qui souligne le rôle du cortex préfrontal médian dans les réactions de peur. Le cortex préfrontal normal inhibe les émotions impulsives et primaires déclenchées par l'amygdale, mais la présence de lésions sur le cortex préfrontal entraîne l'absence d'inhibition. Enfin,

l'hippocampe joue également un rôle fondamental dans l'apprentissage et la mémoire ; il est impliqué dans le réseau de la peur et dans le conditionnement. L'hippocampe ventral a un rôle dans les comportements liés à l'anxiété en fournissant des informations sur le contexte de *stimuli* potentiellement menaçants, tandis que l'hippocampe dorsal joue un rôle dans différentes formes de mémoire et d'apprentissage spatial. Le noyau central de l'amygdale est le principal système de sortie de l'amygdale. Il se projette vers différentes cibles anatomiques (hypothalamus, noyaux du tronc cérébral) qui médient les différents signes et symptômes de la peur, de l'anxiété ou du stress. Ainsi, les lésions au niveau de ce noyau central arrêteront l'expression de toutes les réponses et des lésions à un niveau inférieur (comme au niveau du noyau parabrachial) n'entraîneront qu'une perturbation des voies respiratoires (Vermeire et al., 2011). Le schéma ci-dessous illustre ces mécanismes (*figure 3*).



- | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|---|--|
| 1 : stimulus émotionnel | 8 : noyau central | 14 : réponses motrices | 21 : augmentation de la pression artérielle/augmentation de la fréquence cardiaque |
| 2 : thalamus | 9 : substance grise périaqueducal | 15 : réponses autonomes | 22 : augmentation du taux d'adrénaline/augmentation du taux de cortisol |
| 3 : cortex préfrontal | 10 : locus coeruleus | 16 : réponses endocrines | 23 : augmentation de la fréquence respiratoire/essoufflement |
| 4 : effet inhibiteur | 11 : hypothalamus | 17 : réponses respiratoires | 24 : sentiment de peur |
| 5 : amygdale | 12 : noyau parabrachial | 18 : réponses émotionnelles | 25 : voie basse (réponse irréfléchie) |
| 6 : noyau latéral | 13 : aires corticales | 19 : immobilisation/agression/fuite | 26 : voie haute (réponse réfléchie) |
| 7 : hippocampe | | 20 : augmentation de la pression artérielle/diminution variable de la fréquence cardiaque | |

Figure 3 : Chemin neuro-anatomique entre le stimulus émotionnel entrant et les signes comportementaux exprimés (Vermeire et al., 2011)

ii) Mécanismes neurochimiques

D'un point de vue neurochimique, les neurotransmetteurs jouent un rôle dans l'anxiété et les mécanismes sont complexes.

La sérotonine est impliquée dans des désordres psychologiques : dépression, troubles alimentaires, obsessions, comportements impulsifs. Elle joue un rôle clé dans la peur et l'anxiété. Les neurones qui produisent la sérotonine proviennent principalement du noyau du raphé, innervent largement le cortex préfrontal ainsi que l'hippocampe, le thalamus et l'amygdale, régions limbiques associées depuis longtemps au comportement émotionnel. Une première série de preuves du rôle sérotoninergique dans l'anxiété est basée sur des mesures périphériques du métabolite principal de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique. Il augmente dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le plasma de patients souffrant de troubles de panique. Une autre preuve est donnée par des études expérimentales traitant du transporteur de la sérotonine (SERT). En effet, une étude a décrit des comportements de type dépression et/ou anxiété chez des rats présentant une diminution du nombre de transporteurs après une séparation maternelle néonatale. L'absence totale de SERT (chez des souris knock-out) a entraîné une augmentation des comportements anxieux dans différents tests comportementaux, tandis que la surexpression diminue ces comportements. Cela suggère une corrélation négative entre les comportements anxieux et dépressifs et l'expression des transporteurs de recapture de la sérotonine. De plus, une morphologie neuronale anormale a été notée dans le cortex préfrontal et l'amygdale. Il existe également des preuves de l'implication des récepteurs de sérotonine dans l'anxiété. Des études de neuro-imagerie chez l'Homme et le chien atteints de troubles anxieux ont révélé des densités de récepteurs 5-HT_{2A} perturbées. D'autres récepteurs, comme les récepteurs 5-HT_{1A}, jouent également un rôle dans l'anxiété (Vermeire et al., 2011).

La dopamine est impliquée dans les troubles compulsifs mais pas uniquement. Les antagonistes des récepteurs D₁ et D₂ ont été capables de réduire le comportement anxieux induit par une injection de nicotine chez les rats, et l'administration de l'agoniste des récepteurs D₁/D₂ cause un comportement anxiogène (Vermeire et al., 2011).

Un autre neurotransmetteur est la noradrénaline. Les neurones noradrénergiques proviennent du *locus caeruleus*. Ils innervent le cortex cérébral et des régions limbiques comme l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus et l'amygdale, suggérant l'implication de noradrénaline dans la régulation des émotions. Des niveaux anormalement élevés en métabolites de noradrénaline dans le plasma ont été remarqués chez l'Homme souffrant d'anxiété. L'augmentation de l'expression des récepteurs alpha-2 et bêta-adrénergiques a été rapportée chez des patients dépressifs, avec comme comorbidité l'anxiété. L'augmentation de l'activité de la noradrénaline est suspectée dans les troubles anxieux (Vermeire et al., 2011).

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans le cerveau. Un dysfonctionnement du système gabaergique est impliqué dans l'anxiété. Le blocage des récepteurs par des antagonistes est à l'origine d'anxiété sévère chez l'Homme et l'animal, tandis que l'augmentation de l'activité de ce système diminue la peur et l'anxiété. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau. Il innerve les zones cérébrales liées à l'anxiété (cortex frontal, amygdale, hippocampe). Il a récemment été associé à la réponse au stress et à l'anxiété en plus de son implication dans l'apprentissage, le neurodéveloppement et la neurodégénérescence. Ce système agit par l'intermédiaire du

glutamate et de ses différents récepteurs, mais aussi en affectant la libération de dopamine, de sérotonine et de GABA (Vermeire et al., 2011).

Enfin, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) intervient dans la réponse au stress. En cas de stress, l'hypothalamus libère le facteur de libération de la corticotropine (CRF) qui incite l'hypophyse à produire et disperser l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans le sang. Cette dernière active la libération de glucocorticoïdes (GC), en particulier le cortisol, par les surrénales. Le stress déclenche également le système nerveux sympathique qui, avec le cortisol, stimule la libération d'adrénaline et de noradrénaline par la médullosurrénale. En conditions physiologiques normales, les GC exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de CRF, mettant fin au stress. Mais en cas d'augmentation persistante des GC, l'hippocampe est endommagé et atrophié, ce qui entraîne une désinhibition de l'axe et des niveaux élevés chroniques des hormones de stress (Vermeire et al., 2011).

Malgré les descriptions séparées des différents systèmes jouant un rôle dans l'anxiété, il y a une interaction entre eux, en particulier entre les différents systèmes du réseau monoaminergique. Les mécanismes exacts des interactions sont loin d'être totalement compris, mais les neurotransmetteurs sont sensibles aux changements des autres neurotransmetteurs. Par exemple, plusieurs études indiquent une forte interaction entre la sérotonine et la dopamine. Selon le type de récepteur 5-HT impliqué, la sérotonine stimule ou inhibe la dopamine, mais il n'existe pas de consensus sur le type de récepteur exerçant tel effet, ce qui suggère le fonctionnement d'un équilibre complexe 5-HT/DA. Enfin, les systèmes GABA et glutamate, omniprésents dans le cerveau, ont des interactions avec la quasi-totalité des neurones. Ils agissent de manière autonome ou en tant qu'intermédiaires dans d'autres systèmes de neurotransmetteurs. L'anxiété est un mécanisme complexe impliquant de nombreuses régions du cerveau et de nombreux neurotransmetteurs. La prise de conscience de la complexité des interactions et de cet équilibre est essentielle pour aborder correctement les troubles du comportement (Vermeire et al., 2011).

c) Origines

La période de développement du comportement est celle où la mémorisation est la plus importante. Les études ont montré que les expériences qui ont un impact négatif sur le développement des fonctions cognitives chez le chien (expériences précoces négatives, méthodes de dressage aversives, hébergement avec manque d'enrichissement social ou physique) induisent une forme de stress chez le chien (Foraita et al., 2021).

Ainsi, parmi les origines, on retrouve :

- les troubles liés aux conditions de développement : déficit de *stimuli* physiques (entraînant une sensibilisation vis-à-vis de tout ce que le chiot n'a pas rencontré), stress post-traumatique (sensibilisation rapide à un événement unique qui provoque une peur intense mémorisée), déficit de familiarisation à l'être humain, troubles de l'ajustement social (troubles lors des rencontres avec les congénères à cause du manque d'interactions ou des interactions négatives) ;

- les troubles liés à la cohabitation avec l'être humain : déficit relationnel, relationnel négatif, dépendance relationnelle (stress excessif en situation de solitude ou d'éloignement du propriétaire).

d) Manifestations cliniques

Les symptômes du stress et de l'anxiété sont variés. Physiologiquement, l'activation du système neurovégétatif est à l'origine des comportements de fuite, d'agitation, de tremblements, de mydriase, de tachypnée et de tachycardie, de vocalisations de détresse et de comportements d'élimination émotionnels (ptyalisme, diarrhée, vomissements). D'autres symptômes peuvent traduire du stress et de l'anxiété : agressivité, aboiements. Les chiens anxieux en situation de solitude peuvent développer des comportements de destruction.

La peur répond au modèle « immobilisation, fuite, lutte ». Devant une menace, le chien, selon son tempérament, a tendance à choisir l'une de ces options (Rooney et al., 2016).

3) **Maladies neurocomportementales**

Lors de la sélection de comportements de races, l'humain est parfois allé à l'extrême en sélectionnant des hyper-types comportementaux, à l'origine de maladies neurocomportementales. Elles se développent pendant le développement de l'encéphale du chien et beaucoup de gènes sont impliqués. Elles s'apparentent aux troubles envahissants du développement chez l'être humain.

a) Troubles compulsifs

i) *Définition*

Les troubles compulsifs (TC) se définissent comme des actes répétitifs, constants, sans objectif évident. Une définition plus satisfaisante est basée sur les changements neuropathologiques spécifiques qui se produisent dans le cerveau des animaux adoptant ce comportement. Ils sont décrits chez l'être humain, le chien et d'autres animaux (Luescher et al., 1991).

Les troubles compulsifs apparaissent moins nombreux que les autres troubles du comportement comme l'agression, la dépendance relationnelle, la peur sociale et du bruit. Une étude réalisée sur 4 114 chiens a évalué leur prévalence à 16 %, mais elle est probablement sous-estimée. Il y a un haut niveau de comorbidité avec les autres problèmes comportementaux comme la sensibilité aux bruits, la peur et l'anxiété, la destruction, l'agressivité, les problèmes liés à l'isolement (Bowen et Fatjó., 2024).

ii) Mécanismes

Les mécanismes des TC ne sont pas clairement élucidés. Actuellement, il est proposé qu'une activité métabolique anormale dans le cortex orbitofrontal, le cortex préfrontal antérieur cingulaire/caudal médian et le noyau caudé soit associée aux TC. Plusieurs boucles cortico-sous-corticales sont impliquées dans l'enchaînement des objectifs, des comportements et des mouvements. Le striatum intègre les informations du cortex qui sont transmises par les voies directe et indirecte. La voie indirecte diminue la stimulation du thalamus ; la voie directe augmente l'activité des neurones dans le thalamus. Ces voies sont modulées par de nombreux neurotransmetteurs (Tynes, Sinn 2014). Un déséquilibre entre ces voies pourrait contribuer au développement des TC.

Les neurotransmetteurs sont impliqués dans la genèse des TC. Une étude a montré qu'un déséquilibre des voies sérotoninergique et dopaminergique est à l'origine de TC chez le chien. Ces déséquilibres sont similaires à ceux retrouvés chez les humains atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Vermeire et al. 2012). D'autres neurotransmetteurs, comme le GABA et le glutamate, sont aussi impliqués. On sait par exemple que des enfants souffrant de TOC ont des niveaux de GABA plus bas (Harris et al. 2016).

Du fait de la complexité des mécanismes et des interactions entre les différents systèmes, la physiopathologie des TC est mal comprise. On suppose l'existence d'une physiopathologie commune pour tous les TC, mais il est possible que, selon le TC rencontré, les structures et les neurotransmetteurs impliqués soient différents.

iii) Origine

Les troubles compulsifs ont une origine génétique et environnementale.

Une étude rétrospective sur 103 chiens a montré que les troubles compulsifs se développent au moment de la maturité sociale et peuvent avoir des formes sporadiques et héréditaires. Ils peuvent être associés à un stress social ou environnemental (Overall et Dunham, 2002).

Ogata et al. (2013) ont réalisé une étude chez des chiens ayant subi un examen neurologique et un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les troubles compulsifs chez le chien sont associés à des anomalies structurelles reflétant certaines de celles identifiées chez les humains qui souffrent de troubles anxieux dont les troubles obsessionnels compulsifs. Leurs recherches ont mis en évidence que huit des Dobermann présentant un comportement de succion des flancs présentaient des différences anatomiques avec les témoins (similaires à celles observées chez les humains souffrant de TOC) : volumes totaux du cerveau et de la matière grise plus élevés, densités de matière grise plus faible dans plusieurs parties du cortex. Des lésions anatomiques, compatibles avec de l'hydrocéphalie, ont aussi été trouvées chez sept bull-terriers sur un échantillon de huit présentant des troubles anormaux (poursuite de la queue, agression non provoquée). En fait, les troubles compulsifs peuvent être essentiellement comportementaux ou résulter de troubles médicaux,

y compris neurologiques (en outre crises focales, maladies intracrâniennes) (Amadei et al., 2021).

De plus, il a été démontré qu'un locus du chromosome 7 canin contenant le gène CDH2 (qui code pour la cadhérine, protéine impliquée dans l'alignement, l'adhésion et la communication des cellules) comporte une variation chez les chiens Dobermann qui se lèchent les flancs de façon compulsive (Dodman et al., 2010). Néanmoins, les résultats pour le gène CDH2 ne s'appliquent pas à tous les troubles compulsifs puisque d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre ce gène et le fait de chasser leur queue (Tiira et al., 2012).

L'environnement joue également un rôle dans leur apparition. En effet, un environnement pauvre en ressources conduit à une anxiété et à de la frustration. Cela contribue à un état affectif négatif et à une qualité de vie altérée. Les comportements auto-motivés comme le toilettage ou la locomotion sont souvent à l'origine de la répétition car ils sont plus exécutés dans un environnement sans stimulation. Le manque d'occasions d'exprimer d'autres comportements rend le chien vulnérable à la répétition de comportements auto-motivés jusqu'à ce qu'ils deviennent des habitudes de plus en plus irrésistibles. La théorie selon laquelle le comportement répétitif pouvait aider l'animal à atténuer le stress lié à la frustration a été montrée dans plusieurs études. D'autre part, l'émoussement de la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien dû à un stress chronique a conduit à une réduction du niveau de base du cortisol. Une explication plus parcimonieuse pourrait être que les comportements répétitifs sont simplement une tentative désespérée de s'adapter à un environnement dysfonctionnel en régulant les mécanismes de motivation et d'attention (Bowen et Fatjó, 2024).

Une étude sur des chiens au Chili a montré que les troubles compulsifs sont plus fréquents chez les chiens qui font moins d'exercice et qui vivent dans des foyers sans congénère. L'environnement précoce est particulièrement important chez les chiens. Un environnement faible en enrichissement peut avoir des conséquences sur le comportement du chien adulte, sur le tempérament et la résilience. La séparation précoce de la mère est associée à une moins grande résistance au stress chez l'adulte ainsi qu'à une plus grande probabilité de chasser la queue tandis que de meilleurs soins maternels sont associés à une réduction de probabilité de ce TC (Bowen et Fatjó 2024).

Le tempérament joue un rôle dans l'apparition des troubles compulsifs. En effet, dans un environnement pauvre, tous les chiens ne vont pas développer des troubles compulsifs. Certains développent des troubles dans un environnement moyen voire riche. Les traits de tempérament les rendent plus ou moins vulnérables au développement de troubles compulsifs. L'anxiété, la frustration et l'excitation sont des facteurs connus de développement des troubles compulsifs et ce sont des éléments déclencheurs d'épisodes. C'est pourquoi les troubles compulsifs ont longtemps été mis dans les troubles liés à l'anxiété (Bowen et Fatjó, 2024). Peu importe l'origine, une grande partie des chiens qui souffrent de troubles compulsifs sont aussi atteints d'anxiété généralisée à un niveau très élevé.

De nombreux facteurs déclenchants ont été identifiés : anesthésie générale, puberté, adoption, frustration. Ils ne sont pas systématiquement indispensables. En effet, en cas de

nombreux facteurs génétiques prédisposants, le TC va s'installer quel que soit le milieu. Dans un bon environnement avec peu de facteurs génétiques, le TC ne va pas s'installer. Les femelles stérilisées présentent moins de TC (suggérant une influence hormonale sur les TC), comme les chiens recevant des compléments alimentaires (vitamines et minéraux en particulier) (Tiira et al., 2012).

iv) Types de troubles compulsifs chez le chien et signes cliniques

Les troubles compulsifs peuvent être classés selon le comportement normal dont ils dérivent (Luescher et al., 1991), (Luescher, 2003) :

- troubles liés au toilettage : léchage interdigité, succion des flancs, granulome de léchage, léchage compulsif d'objets, auto-grattage ;
- troubles hallucinatoires : regard fixe, chasse des mouches ;
- troubles liés à l'alimentation : polydipsie, polyphagie, ingestion de cailloux ;
- troubles locomoteurs : tourner en rond, poursuivre la queue, creuser et gratter le sol de manière compulsive, faire les cent pas ;
- troubles liés aux vocalisations : aboiements rythmiques, aboiements contre la nourriture, grognements contre soi ;
- névrose : morsure des pattes ou de la queue, agression imprévisible envers les humains.

Une description s'est appuyée sur cinq axes (Bowen et Fatjó, 2024) :

- fonctionnement : bien-être, interaction avec l'être humain et les autres animaux ;
- comportement : forme, fréquence, durée de répétition, degré de variation/flexibilité, contexte, changement émotionnel ;
- santé : problème de santé primaire comme la gale sarcoptique, problème qui résulte du granulome de léchage, problème physique qui contribue au TC et aide au maintien sans en être la cause comme la dermatite atopique, affections directes du SNC possibles aussi (tumeur cérébrale, épilepsie) ou induisant un changement du SNP (douleur qui altère l'inhibition du cortex frontal) ;
- environnement (description et comment il influence le comportement) : environnement non optimal, non-respect du budget-temps ;
- tempérament.

Des études ont établi des prédispositions de races pour certains types de TC. Le tableau suivant illustre les principales prédispositions (*tableau I*).

Tableau I : Troubles compulsifs chez le chien (adapté de Bowen et Fatjó, 2024)

Types de TC	Races prédisposées identifiées
Généraux	
Tournis	bull-terrier Staffordshire bull terrier
Chasse aux lumières et/ou aux ombres	border collie
Troubles liés à l'allure	
Immobilisation	bull-terrier
Claquage de dents	
TC induisant des mutilations	
Poursuite de la queue (peut être combinée avec les mutilations de la queue)	berger allemand berger belge berger australien chien de berger d'Anatolie bull-terrier shiba inu
Mutilation de la queue, mastication de la queue (peut être combinée avec la poursuite de la queue)	
Dermatite de léchage acrale	grandes races labrador retriever berger allemand dogue allemand saint Bernard
Léchage ou mastication compulsive	
Morsure des griffes	
Léchage des flancs	Dobermann
Vérification de l'arrière	schnauzer miniature
TC liés à l'ingestion	
Pica	
Succion	
Polyphagie	
Polydipsie psychogénique	

v) *Analogie avec les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'Homme*

Les troubles compulsifs du chien présentent une analogie avec les TOC de l'être humain dans des comportements qui se ressemblent. Ils peuvent être traités avec les mêmes médicaments. Ils partagent des mécanismes biologiques (Bowen et Fatjó, 2024). La présence d'obsessions chez le chien est impossible à prouver.

vi) *Crises d'épilepsie focales*

De nombreux troubles compulsifs peuvent aussi correspondre à de l'épilepsie focale. Il est parfois difficile de faire la différence entre une crise d'épilepsie et un trouble compulsif. De plus, les mécanismes des deux pathologies se ressemblent grandement.

Chez l'être humain, ces crises sont bien étudiées avec plusieurs catégories discernables, parmi lesquelles les crises psychomotrices avec altération de la vigilance, avec une symptomatologie cognitive, affective, psychosensorielle, psychomotrice ou mixte. La

classification se base sur des critères subjectifs (expériences émotionnelles) et sur des examens complémentaires, en particulier l'EEG. Chez le chien, l'EEG est difficilement réalisable, le diagnostic de certitude est alors plus compliqué à établir. Des études ont montré l'efficacité du phénobarbital dans le traitement des troubles compulsifs tels que le tournis du bull-terrier ou les épisodes d'agressivité imprévisibles. Ces différents éléments sont en faveur d'une origine épileptique avec la présence de crises d'épilepsie focales pour certains troubles compulsifs (Tiira et al., 2012).

b) Troubles comportementaux et épilepsie chez le chien

De nombreuses études humaines ont déjà émis l'hypothèse de l'existence de mécanismes pathogéniques communs entre l'épilepsie et les troubles du comportement. Dans la pathophysiologie de l'épilepsie et des troubles de l'humeur, le rôle des niveaux altérés de neurostéroïdes, des neurotransmetteurs GABAergiques et glutaminergiques ainsi que des anomalies dans les systèmes sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique ont été proposés. Les astrocytes réactifs sont aussi impliqués dans ces troubles, avec leur rôle dans l'homéostasie neuronale. Les changements dans les astrocytes, conséquences de lésions du cerveau, consistent en des modifications fonctionnelles en plus des altérations morphologiques. Ces données suggèrent qu'il existe une relation bidirectionnelle entre les troubles neurologiques et psychiatriques. Kanner (2016) estime qu'un tiers des patients épileptiques ont vécu un trouble psychiatrique au cours de leur vie. Josephson et Jetté (2017) affirment que des patients épileptiques présentent des taux de troubles psychiatriques deux à trois fois plus élevés que le reste de la population. Chez le chien, Shibab et al. (2011) décrivent qu'au moins un comportement a changé depuis l'apparition de l'épilepsie idiopathique chez 71 % de tous les chiens de l'étude. Levitin et al. (2019) ont noté des changements chez les chiens épileptiques dans les phases de crise, prodrome, post-ictale, interictale. Des changements de comportement ont été présentés chez 38 % de leurs chiens épileptiques, une phase de crise spécifique n'était pas plus susceptible de produire des changements de comportement qu'une autre. De Risio (2015) a démontré que 55 % des chiens épileptiques non traités pour ça semblaient développer des anomalies comportementales et que celles-ci étaient le plus souvent associées à de l'anxiété. Jokinen et al. (2015) ont montré que les chiens atteints d'épilepsie juvénile familiale avaient des scores significativement plus élevés pour les facteurs d'inattention et d'excitabilité/impulsivité. Winter et al. (2018) ont obtenu des résultats significativement moins bons chez des chiens atteints d'épilepsie essentielle par rapport aux témoins dans des tâches de travail de mémoire spatiale (Amadei et al., 2021).

D'autre part, il y a une origine génétique commune entre les deux pathologies. Par exemple, le malinois est prédisposé aux crises d'épilepsie et aux troubles compulsifs (Lit et al., 2013).

4) Troubles associés au déclin cognitif

a) Définition

La sévérité du vieillissement varie d'un individu à l'autre et d'une manière spécifique aux tissus. Il est important de faire la différence entre le vieillissement cognitif normal et le vieillissement cérébral pathologique. Les chiens sont un bon modèle de la maladie d'Alzheimer (MA). Ils présentent des schémas de déficience cognitive (déclin des processus d'apprentissage et de la mémoire) comparables à ceux de l'être humain. Des études démographiques récentes sur les animaux montrent que la population de chiens âgés augmente ; il y a davantage de changements dégénératifs associés au vieillissement. Les changements cognitifs que subissent les humains vieillissants sont relativement bien étudiés et, on pense qu'ils sont adaptatifs car ils assurent le maintien ou même l'amélioration du bien-être des personnes âgées. Les recherches menées sur les chiens de laboratoire, comme sur les humains, ont fait état d'un déclin de l'apprentissage, de la mémoire et du contrôle exécutif avec l'âge. Compte tenu de ces modifications du comportement et de la cognition tout au long de la vie, la question se pose de savoir quand commence le vieillissement chez les chiens. La durée de vie du chien étant dépendante de sa race, le moment où le vieillissement commence varie énormément (Chapagain et al., 2018). Ainsi, lorsque le vieillissement est prématuré et excessif, on parle d'un dysfonctionnement cognitif.

Le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC) décrit un trouble lié à l'âge caractérisé par une déficience cognitive, analogue aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer chez l'être humain. La prévalence varie dans la littérature de 14,2 % chez les chiens de plus de 10 ans à 22,5 % chez les chiens de plus de neuf ans et jusqu'à 74 % chez les chiens de plus de sept ans. Elle varie en fonction des signes pris en compte. Le principal facteur de risque pour sa prévalence et sa gravité est l'âge. En effet, les auteurs ont observé que sur une période de 24 mois, 33 % des chiens de plus de huit ans ayant une fonction cognitive normale ont évolué vers une déficience cognitive légère (DCL), et 22 % des chiens ayant une DCL ont évolué vers une déficience cognitive sévère (Wrightson et al., 2023). Le SDCC affecte en général les chiens de plus de huit ans et se caractérise par des changements neurodégénératifs progressifs dans le cortex cérébral et le système nerveux central qui entraînent un déclin des fonctions cognitives et se traduisent par des changements distinctifs dans le comportement et les routines quotidiennes des chiens (Chapagain et al., 2018).

b) Mécanismes

Les chiens atteints du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin développent une neuropathologie qui comprend : des dépôts de plaques bêta-amyloïdes, une réduction du volume cérébral, une perte neuronale et une altération de la neurogenèse, comme les humains atteints de la maladie d'Alzheimer (Chapagain et al., 2018). Des auteurs ont démontré la relation entre l'accumulation de plaques bêta-amyloïdes et le syndrome de dysfonctionnement cognitif. Cependant, il n'existe pas encore assez de preuves que la bêta-amyloïde ou d'autres marqueurs (comme la protéine tau ou la chaîne légère des

neurofilaments) pourraient être utilisés comme marqueurs du déclin cognitif chez les chiens (Wrightson et al., 2023).

L'IRM permet d'évaluer certaines modifications intracrâniennes macroscopiques qui peuvent être associées au syndrome de dysfonctionnement cognitif : atrophie corticale, modifications périventriculaires de la substance blanche, réduction de la taille de l'adhérence interthalamique. Cependant, ces anomalies ne sont pas spécifiques du syndrome de dysfonctionnement cognitif et sont également observées chez des chiens âgés et gériatriques ne présentant pas de troubles cognitifs. L'IRM joue un rôle dans l'exclusion d'autres pathologies intracrâniennes, telles que les lésions occupant l'espace et l'infarctus cérébelleux (Wrightson et al., 2023).

c) Manifestations cliniques

Plusieurs comportements ont été identifiés comme utiles pour diagnostiquer le dysfonctionnement cognitif canin : la marche, la posture, le comportement d'élimination, le rythme de vie, le comportement de jeu, le comportement exploratoire, le comportement spécifique appris, les capacités d'adaptation et les interactions avec les autres animaux ou les propriétaires (Youssef et al., 2016).

Les signes cliniques observés chez les chiens atteints peuvent être résumés par l'acronyme DISHA, qui désigne la désorientation, la diminution des interactions sociales, la modification des cycles veille - sommeil, la perte de l'apprentissage de la propreté, l'augmentation de l'anxiété et la modification du niveau d'activité. En effet, une diminution de la capacité à trouver la nourriture perdue a été rapportée chez des chiens diagnostiqués avec un SDCC. De plus, les chiens atteints de dysfonctionnement cognitif présentent un déclin cognitif important dans les tests mesurant l'apprentissage spatial et la mémoire : les chiens présentent des schémas de locomotion erratiques, une fréquence accrue de comportements sans but et des changements dans la réactivité sociale, tels qu'une diminution de la réaction à l'isolement social et à l'interaction humaine (Wrightson et al., 2023), (Chapagain et al., 2018). L'acronyme AAL (activité - apathie et dépression ; anxiété ; apprentissage et mémoire) a été ajouté (Wrightson et al., 2023).

Les chercheurs tentent de mettre au point des tests comportementaux pour évaluer le fonctionnement cognitif, mais ces échelles n'ont pas encore été validées. Le diagnostic du SDCC repose sur l'identification de symptômes comportementaux évocateurs mais non spécifiques, et peuvent résulter d'autres pathologies comme les douleurs musculosquelettiques. Le diagnostic se base alors sur l'exclusion d'autres causes (Wrightson et al., 2023).

5) Diagnostic différentiel des changements de comportement

Avant toute recherche de cause éthologique au sens strict, il faut s'assurer que le chien ne soit pas atteint d'une autre maladie pouvant expliquer un changement de comportement. En

effet, de nombreuses maladies organiques sont à l'origine de manifestations anormales et de changements de comportement. Le comportement résulte de multiples causes nerveuses, hormonales, organiques.

Les maladies endocrines sont à l'origine de modifications du comportement. L'hypothyroïdie, par exemple, est à l'origine d'apathie, de léthargie et de réduction de l'activité (Camps et al., 2019).

D'autre part, les animaux avec des atteintes nerveuses présentent des changements du comportement. En effet, le système nerveux central est directement impliqué dans le contrôle du comportement. Les atteintes nerveuses peuvent entraîner des baisses de vigilance notables, des états d'hyperexcitabilité, ou même des stéréotypies (Camps et al., 2019).

L'atteinte de l'organe voméronasal et des canaux sensoriels de manière générale peut également être à l'origine de modifications du comportement, avec une moindre perception de l'environnement et un animal qui peut présenter une hypervigilance (Camps et al., 2019).

Les problèmes cardiaques peuvent aussi entraîner des changements de comportement. En effet, le syndrome de dysfonctionnement cognitif pourrait être en relation étroite avec les problèmes cardiaques : les dommages oxydatifs du système nerveux central pourraient être dus à une altération de la perfusion sanguine causée par des problèmes cardiaques. En médecine humaine, cette relation est bien établie, mais il n'existe pas encore de preuve chez les animaux (Camps et al., 2019).

Enfin, tout changement de comportement doit faire suspecter un trouble algique. Si ce dernier est diagnostiqué, il est alors nécessaire de le prendre en charge. Les douleurs musculosquelettiques, gastro-intestinales, ou dermatologiques se traduisent souvent par des problèmes de comportement (Mills et al., 2020). En effet, la douleur entraîne des changements de comportement qui se traduisent par de l'agressivité, de la peur, des problèmes de sommeil, de la malpropreté, des comportements répétitifs (Camps et al., 2019).

6) À partir de quand traiter ?

La mise en place d'un traitement doit être réfléchi dès que le bien-être du chien est altéré par les troubles du comportement. Le but est à la fois de soulager le chien et le propriétaire. Ce dernier peut être à l'origine de la demande du traitement. Il faut alors voir ce qu'il considère comme gênant dans un comportement. En effet, si certains troubles méritent réellement une prise en charge médicale, il est quelques fois nécessaire d'expliquer au propriétaire qu'il est inutile de traiter un chien de berger qui aboie toute la journée et qui ne sort que deux fois 15 minutes en laisse.

PARTIE 2

UTILISATION DE LA PHYTOTHÉRAPIE DANS LA GESTION DE TROUBLES DU COMPORTEMENT

I Les grands principes de la phytothérapie

1) Définitions et origines de la phytothérapie

a) Définitions

i) *Phytothérapie*

La phytothérapie (du grec -phyton, « plante » et de -therapein, « soigner ») est le traitement des maladies par les plantes (Anton et Wichtl, 2003). Souvent qualifiée de thérapeutique « alternative », il est intéressant de la qualifier et de l'utiliser en tant que thérapeutique complémentaire. La plupart des médicaments anticancéreux dérivent de plantes. Entre 1981 et 2002, près de 64 % des nouveaux médicaments antihypertenseurs ont trouvé leur origine dans des produits naturels, dont des plantes (et microorganismes). Sur les plus de 250 000 plantes reconnues, seulement quelques unes ont fait l'objet de recherches scientifiques pour leur bioactivité. Il y a ainsi un important potentiel pour les futures découvertes (Yuan et al., 2016).

L'utilisation de la phytothérapie est intéressante en complément de l'allopathie ou en médecine préventive. Cette thérapeutique considère le patient et son environnement dans leur globalité. Ainsi, elle permet de traiter un tout et pas uniquement un symptôme. L'ajout d'un traitement phytothérapeutique renforce les effets d'un traitement allopathique classique ou diminue les effets secondaires. Elle permet aussi de remplacer des molécules de synthèse lorsqu'elles ne sont plus tolérées par le patient (par exemple des anti-inflammatoires, des antidépresseurs...).

ii) *Médicament à base de plantes*

Le médicament à base de plantes se définit par l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique comme « un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ». Le médicament à base de plantes peut se trouver sous forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique magistrale ou officinale, ou de drogues végétales (ANSM, 2020). Une spécialité pharmaceutique à base de plantes est un médicament, préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, caractérisé par une dénomination spéciale, dont la substance active est fabriquée à partir d'une ou plusieurs plantes. Cette spécialité est sur le marché si elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'un enregistrement. Les préparations sont des médicaments préparés en pharmacie ou par le

vétérinaire pour les besoins spécifiques d'un individu. Les préparations magistrales sont réalisées pour un patient selon une prescription médicale, tandis que les préparations officinales sont inscrites au formulaire national et sont préparées en pharmacie. Enfin, les drogues végétales sont des plantes médicinales ou parties de plantes. Elles sont délivrées en vrac, soit en l'état (sauf pour les plantes de la liste B de la Pharmacopée française), soit sous la forme de préparations (ANSM, 2020). Leur production nécessite des opérations de fractionnement, de purification, de concentration.

iii) Plantes médicinales

La 10^{ème} édition de la Pharmacopée française définit les plantes médicinales comme « des drogues végétales au sens de la Pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ». Le Code de la santé publique ne donne pas de définition des plantes médicinales.

Le décret n°2008 - 841 du 22 août 2008, modifiant l'article D. 4211-11 du Code de la santé publique, autorise la vente au public de certaines plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée par des personnes autres que les pharmaciens. Elles peuvent être utilisées comme condiments, et sont au nombre de 192.

En France, la liste des plantes médicinales publiée par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) comporte deux parties : la liste A regroupe les plantes médicinales utilisées traditionnellement et la liste B regroupe les plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparations dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Ces listes sont régulièrement mises à jour et se trouvent sur le site de l'ANSM (ANSM, 2020).

b) Origines de la médecine

Depuis toujours, l'Homme a dû satisfaire ses besoins en nourriture et lutter contre les maladies. Il a recherché dans son environnement des plantes, des animaux ou des minéraux pouvant le soulager. Par expérimentation, il va ainsi reconnaître les plantes alimentaires, les plantes toxiques, et enfin les plantes médicinales (Yuan et al., 2016). Au cours des siècles, les connaissances de ces types de plantes se transmettent et les premières écritures retrouvées datent de 3000 ans avant J.-C. en Chine. L'écriture fait perpétuer ces savoirs lors du développement des civilisations et c'est ainsi que naissent différentes médecines (Lopes et al., 2018).

i) Les médecines de l'Antiquité

Les premières traces de l'écriture trouvées au Moyen-Orient décrivent les premières utilisations des plantes. En Égypte, la médecine des pharaons laisse aussi des papyrus sur lesquels des connaissances médicales et l'utilisation de plantes sont décrites. Le premier recueil consacré aux plantes médicinales est le papyrus Ebers, daté de 1600 avant J.-C. C'est un traité médical qui rapporte plusieurs maladies identifiables du fait de la précision des signes

cliniques, des pratiques chirurgicales, mais également une importante pharmacopée, élaborée principalement à base de plantes (Hallmann-Mikołajczak, 2004).

ii) *La médecine « hippocratique »*

Les Grecs héritent des connaissances des Égyptiens et du Moyen-Orient. Hippocrate est le père de cette médecine et fonde une théorie basée sur quatre éléments qui constituent le monde (l'air, l'eau, la terre et le feu), et sur quatre humeurs que sont le sang (en rapport avec le cœur), la bile (en rapport avec le foie), l'atrabile (en rapport avec la rate), le phlegme (en rapport avec le cerveau). Il répertorie 230 plantes médicinales dans son *Corpus Hippocraticum* (Sitousis et al., 2021), (Lafont, 2016). Plus tard, Dioscoride rédige *De Materia Medica*, qui répertorie plus de 600 plantes avec leurs usages thérapeutiques, et qui sert de référence pendant 15 siècles en Europe, au Moyen-Orient et en Asie centrale (Staub et al., 2016). De même, le grec Galien, considéré comme le père de la pharmacie, sert de référence pendant 15 siècles (Lafont, 2016). Au IV^{ème} siècle, les moines nestoriens fondent deux écoles de médecine, en Perse et en Égypte, afin de transmettre l'enseignement et la pratique de la médecine. Au Moyen Âge, la phytothérapie disparaît au profit de la sorcellerie (Fleurentin, 2018).

iii) *La médecine arabo-persane*

Au VII^{ème} siècle, les Arabes découvrent les pratiques de civilisations qui les ont précédés, dont la médecine grecque et la médecine ayurvétique. Les connaissances, dont les plus anciennes remontent à l'Antiquité, sont transmises aux différentes cultures et sont brassées, modifiées et structurées. La médecine s'implante et de nombreux médecins rédigent des ouvrages. Parmi eux, le *Canon* d'Avicenne. Il est l'auteur de 57 traités de médecine qui synthétisent les connaissances grecques, persanes, indiennes et arabes. Le *Canon* est l'ouvrage de référence qui est enseigné dans les écoles de médecine dans le monde entier pendant des siècles (Ghaffari et al., 2022). Ibn al Baytar est un spécialiste de la botanique médicale. Il rédige le *Traité des simples* qui répertorie plus de 1 400 plantes avec leurs usages. Ce livre est reconnu comme l'un des meilleurs de cette époque (Moustafa, 2024).

iv) *La médecine ayurvétique*

La médecine ayurvétique, qui signifie « le savoir sur la durée de vie », provient sans doute des médecines védiques qui se sont développées en Inde dans l'Antiquité. Les plus anciens ouvrages sont le *Charaka Samhita*, le *Sushruta Samhita*, et le *Ashtanga Hridaya*. Ils décrivent et classent des centaines de plantes. Ils recensent également les pratiques du début de l'ère chrétienne et sont retravaillés par d'autres auteurs. Selon eux, la matière est constituée de cinq éléments : la terre, l'eau, le vent, le feu et le vide. L'anatomie et la physiologie sont rudimentaires, les dissections étant interdites. Il y a trois principes vitaux : le vent (représenté par le souffle vital) qui anime l'univers et le corps, le feu (représenté par la bile) et l'eau (représentée par le phlegme). Les causes des maladies sont exogènes ou endogènes (rupture

de l'équilibre des trois principes vitaux). Dans cette médecine, la médecine préventive est dominante avec l'hygiène, la diététique et le sommeil (Chopra et Doiphode, 2002).

v) *La médecine chinoise*

La médecine traditionnelle chinoise repose sur l'observation de cycles réguliers d'alternance : le jour et la nuit, les quatre saisons, les périodes de la vie. La vie est en mouvement et gouvernée par le yin (représentant l'obscurité, la nuit, le froid) et le yang (représentant la lumière, le jour, la chaleur). Tous deux sont complémentaires. La classification des matières et des phénomènes se fait selon cinq mouvements dynamiques qui sont en relation avec les quatre saisons et l'intersaison : le feu (production de chaleur, mouvement ascendant), la terre (production et transformation, transport des liquides et éléments nutritifs), le métal (malléabilité, dureté, rigueur, capacité à élaguer, restreindre, rassembler), l'eau (humidification, écoulement vers le bas, conservation), et le bois (croissance, souplesse, impulsion vitale, libre mouvement). La santé est en lien avec la bonne circulation des souffles permise par l'équilibre du yin et du yang (Chang, 2014). Les plantes médicinales sont classées selon une conception énergétique en lien avec les principes de base de la médecine chinoise. L'ouvrage *Herbes fondamentales*, de Shennong, est le plus vieil ouvrage de médecine chinoise. Il comporte 365 drogues dont 252 d'origine végétale, classées en trois catégories selon les usages principaux (Nugent-Head, 2014). Aujourd'hui, la médecine traditionnelle chinoise est une partie inséparable du système de santé publique chinois. Depuis les dernières années, elle prend une place considérable dans les pays occidentaux. La médecine à base de plantes est la partie la plus importante de la médecine traditionnelle chinoise (Yuan et al., 2016).

vi) *La médecine moderne*

Les médecines traditionnelles ont grandement bénéficié à la médecine moderne. Le développement de technologies modernes a permis de déterminer la pharmacologie et les mécanismes d'action de nombreuses plantes utilisées dans les médecines traditionnelles antérieures. Au début du XIX^{ème} siècle, la morphine est isolée du pavot à opium par un pharmacien allemand. De nombreux autres principes actifs ont été isolés par la suite. Le développement des techniques de synthèse a entraîné une réduction significative de l'usage des produits naturels qui restent importants pour le développement de nouveaux médicaments. En effet, certains types de médicaments, comme les anticancéreux, les antimigraineux ou encore les antihypertenseurs, ont largement bénéficié de ces produits d'origine naturelle. Le développement de nouveaux médicaments, qui repose uniquement sur la technologie moderne (synthèse à haut débit, chimie combinatoire en particulier), atteint des limites. En effet, les efforts n'ont pas conduit à la productivité attendue. Ainsi, au cours des dernières années, une attention croissante a été accordée aux produits d'origine naturelle dans la synthèse de nouveaux médicaments, en association avec les nouvelles technologies. Les possibilités de traitement individuel et de prévention des maladies se trouveront améliorées. Plusieurs problèmes devront être étudiés. Par exemple, des effets synergiques peuvent exister entre les composés qui sont présents dans les produits naturels, mais les mécanismes d'action ne sont pas toujours élucidés. Il est donc nécessaire d'utiliser pleinement ces effets synergiques pour améliorer l'efficacité. Il est aussi nécessaire que tout effet

indésirable des produits naturels soit réduit pour garantir des normes de sécurité. Des informations précieuses sur les produits naturels et les médecines traditionnelles sont dans de nombreux documents. Afin de promouvoir leur développement, la recherche médicale peut s'appuyer sur ces données (Yuan et al., 2016).

c) Utilisation de la phytothérapie dans la faune sauvage : automédication

L'automédication est définie comme l'utilisation d'une substance avec un objectif thérapeutique en dehors du cadre de la prescription. Chez les animaux, le phénomène d'automédication à l'aide de plantes est décrit. La première description documentée de l'automédication chez les primates a été réalisée en 1989 par Huffman et Seifu en observant des groupes de chimpanzés sauvages en Tanzanie. Un individu présentait des troubles digestifs, de l'anorexie et de l'apathie. Il a consommé la plante *Vernonia amygdalina*, qu'il ne consommait habituellement pas. Son état de santé s'en est trouvé amélioré (Pham-Trong, 2023).

Ce comportement observé concerne à la fois l'automédication préventive et l'automédication thérapeutique. L'automédication préventive correspond à l'utilisation de plantes ou autres substances pour limiter le risque de parasites ou de maladies. Elle est plus difficile à démontrer mais est davantage documentée par des études empiriques. L'automédication thérapeutique se définit comme l'utilisation de ressources médicinales présentes dans la nature lorsque des symptômes d'une maladie sont déclarés. Elle présente plus de preuves que l'automédication préventive. Le comportement d'automédication est un comportement inné chez les animaux qui évolue avec les apprentissages individuel et social. Les mécanismes d'automédication chez les différentes espèces de primates diffèrent en fonction de l'espèce, de la phase d'apprentissage, du mode de vie, du régime alimentaire (Pham-Trong, 2023).

Cependant, l'anthropomorphisme et les hypothèses occupent une place importante dans les études décrivant le comportement d'automédication. Les études rencontrent plusieurs limites en travaillant sur des animaux vivants sauvages : leur observation, l'impossibilité de réaliser des expériences *in vivo* et les variations de composés présents dans les milieux de vie. Ainsi la description du comportement d'automédication est complexe (Pham-Trong, 2023).

d) Évolution de l'utilisation des plantes

Depuis le début du XIX^{ème} siècle, les progrès de la chimie végétale ont permis d'isoler de nombreux principes actifs des plantes. Par exemple, en cancérologie, beaucoup de molécules cytotoxiques sont issues de plantes, et bien souvent, elles sont ensuite produites par synthèse ou hémisynthèse. C'est par exemple le cas des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) (Davis et Choisy, 2024).

Il y a environ 500 000 espèces végétales recensées sur la planète. La moitié est répertoriée par les botanistes. Les plantes sont nommées selon la classification de Linné (espèce, genre). Il est estimé que 30 000 espèces sont utilisées comme plantes médicinales. Néanmoins, seulement 16 % d'entre elles ont été évaluées pour leur activité biologique. Aujourd'hui, les

études d'ethnopharmacologie font l'objet de recherches de haut niveau reconnues par la communauté scientifique internationale (Davis et Choisy, 2024).

L'essor de médicaments à base de plantes conduit à une utilisation accrue des matières premières végétales. La conservation et la protection des plantes médicinales sont particulièrement importantes. Au moins deux tiers d'entre elles sont récoltées dans la nature, et de nombreux composés médicinaux proviennent d'espèces qui poussent et accumulent lentement les composés essentiels. La surexploitation a des effets considérables sur le nombre de plantes, comme sur l'if du Pacifique utilisé pour ses propriétés anticancéreuses ou le ginseng américain utilisé dans le traitement de l'hypertension et des infections respiratoires. Certaines espèces sont déjà menacées d'extinction (Davis et Choisy, 2024). D'autres plantes sont victimes de trafic illégal. Face à ces menaces, la Convention de Washington de 1975 a élaboré la Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES). La CITES comporte en annexes trois listes de plantes à protéger (annexe 1 : espèces menacées d'extinction ; annexe 2 : espèces dont le commerce doit être réglementé pour éviter une exploitation incompatible avec leur survie ; annexe 3 : espèces protégées dans un pays donné qui demande l'assistance de la CITES pour lutter contre les exportations illégales) (Lavorigna et al., 2018).

2) Totum et synergie

Le *totum* est un principe de la phytothérapie, qui se définit comme un « ensemble moléculaire complexe et cohérent, spécifique d'une espèce végétale bien définie par son génome, issu de l'un ou de plusieurs de ses organes à l'aide d'une méthode d'extraction appropriée » (Morel, 2008). L'effet de la plante entière est supérieur à ceux des composants utilisés individuellement. La phytothérapie ne consiste alors pas en l'usage d'une molécule, mais d'une ou plusieurs plantes qui contiennent plusieurs composants. Le *totum* fait acquérir des effets supplémentaires, parfois imprévisibles, et est responsable de la difficulté à comprendre le mécanisme de fonctionnement et à connaître les principes actifs responsables des propriétés de la plante.

La synergie (du grec « synergos » signifiant « œuvrer ensemble ») se définit comme une combinaison de différents facteurs qui produit un effet global. Cet effet est plus important que la somme de leurs effets individuels. Les effets contenus dans le *totum* de la plante, i.e. dans l'extrait total de plante, sont plus importants et significatifs qu'une molécule simple (Morel, 2008).

3) Principales molécules

Le métabolisme primaire des plantes produit des molécules de base comme les glucides, les protéines, les lipides, les vitamines et concentre des macroéléments (calcium, potassium, autres minéraux) et oligo-éléments (leur quantité est infime). Le métabolisme secondaire produit des molécules plus spécialisées. Cette production est souvent propre à une famille végétale et à l'adaptation de la plante à son environnement puisque ces molécules sont synthétisées pour se défendre contre les pathogènes, les herbivores et les concurrents et pour attirer les insectes pour la reproduction. Elles varient au sein d'une même espèce en fonction

du lieu de culture. Il s'agit des principes actifs responsables de l'essentiel de l'activité thérapeutique, i.e. les alcaloïdes, les polyphénols, les saponosides, les coumarines, les stéroïdes, les terpènes (Efferth et al., 2017).

a) Composés du métabolisme primaire

i) *Glucides*

Les glucides sont des constituants universels des êtres vivants. Ce sont des composés organiques carbonylés (aldéhydiques ou cétoniques) polyhydroxylés. Chez les végétaux, les glucides participent à la structure de l'organisme (exemple de la cellulose), aux réserves énergétiques (exemple de l'amidon) et sont les précurseurs obligés de tous les autres métabolites (Bruneton, 2016).

Il existe :

- les oses simples, qui ont entre trois et neuf atomes de carbone, une fonction carbonylée aldéhyde ou cétonique et des fonctions alcools ;
- les osides, qui résultent de la combinaison, par l'intermédiaire de liaisons osidiques, de plusieurs molécules d'oses (holosides) ou d'oses avec des composés non glucidiques (hétérosides).

Les holosides résultent de la combinaison d'oses. Selon le nombre d'unités constitutives, on distingue les oligosides ou oligosaccharides (moins de dix unités) et les polysaccharides (= glycanes, plus de dix unités) (Bruneton, 2016). Les mucilages sont des polysaccharides complexes rapidement dégradés par le système digestif. Ils permettent de protéger les muqueuses, calment l'inflammation par protection mécanique, et ont des pouvoirs adoucissants. Ils peuvent interagir avec l'absorption de médicaments *per os* à cause de leur forte teneur en fibres (Amiri et al., 2021).

Les hétérosides résultent de l'établissement d'une liaison osidique entre un sucre et une molécule non osidique (Bruneton, 2016). Cette autre molécule est appelée « génine » (ou « aglycone »). En général c'est elle qui est responsable de l'activité pharmacologique. L'ose doit être dégradé pour permettre l'absorption de la génine et son effet thérapeutique. Beaucoup de molécules sont présentées sous forme d'hétérosides, comme les polyphénols dont les flavonoïdes. L'avantage de ces molécules est de procurer une meilleure solubilité dans l'eau et l'alcool, un léger effet retard, limitant quelques fois la toxicité de la génine (Morel, 2008).

ii) *Lipides*

Les lipides sont des substances naturelles, esters d'acides gras et d'un alcool ou d'un polyol. Ils jouent un rôle dans les structures cellulaires (exemple des glycolipides membranaires). Ce sont aussi les éléments de revêtement des cutines et des sources d'énergie cellulaire (Bruneton, 2016).

Il existe (Bruneton, 2016) :

- les lipides simples : esters d'acides gras et d'un alcool ;
- les lipides complexes : phospholipides, glycolipides, qui sont des constituants membranaires mais n'ont pas d'applications pharmaceutiques ou industrielles.

Les lipides sont composés d'acides gras qui se classent en trois familles selon leur formule chimique : saturés, monoinsaturés, polyinsaturés. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont aussi appelés acides gras essentiels (AGE) car les mammifères ne savent pas les fabriquer. Ils appartiennent à deux familles dont seuls les végétaux apportent le chef de file de chacune de ces deux familles : acide linoléique (oméga-6 de l'huile d'onagre), acide alpha-linolénique (oméga-3 de l'huile de lin). Les AGE sont des constituants indispensables des membranes cellulaires et ont un rôle dans les phénomènes inflammatoires (Morel, 2008). Les acides gras insaturés ont des propriétés reminéralisantes, antioxydantes, de maintien ou de soutien des fonctions métaboliques.

iii) Acides aminés, peptides et protéines

Les acides aminés sont des métabolites indispensables comme éléments constitutifs des protéines structurales et enzymatiques. Ils donnent naissance à une large variété de métabolites secondaires : amines, acides à courte chaîne, glucosinolates, bétalaïnes, alcaloïdes, et, après désamination, tous les composés phénylpropaniques. Près de 300 acides aminés naturels sont connus chez les végétaux, et seulement une vingtaine sont des constituants normaux des protéines (Bruneton, 2016).

b) Composés phénoliques

Les composés phénoliques ou « polyphénols » forment un vaste ensemble de molécules. L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction (éther, ester, hétéroside). Ces composés ont une grande diversité structurale et sont divisés en une dizaine de classes chimiques, dont certaines sont présentées ci-après (Hennebelle et al., 2004).

i) Tanins

Les tanins sont des polyphénols très volumineux. Ils contiennent un sucre associé à une fonction phénol. La plupart des propriétés biologiques des tanins sont liées à leur pouvoir de former des complexes avec les macromolécules, en particulier avec les protéines. Par voie externe, ils imperméabilisent les couches les plus externes de la peau et des muqueuses, protégeant les couches sous-jacentes. Par voie interne, ils ont un effet anti-diarrhéique. Quelle que soit la voie d'administration, les tanins ont un effet antiseptique (antibactérien et

antifongique). Les tanins ont aussi une activité antioxydante. De façon générale, ce sont des inhibiteurs enzymatiques (Bruneton, 2016). Parmi les tanins, on trouve les proanthocyanidines, qui ont des propriétés astringentes à l'origine d'effets vasculoprotecteurs, antidiarrhéiques et cicatrisants (Hennebelle et al., 2004).

ii) Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment universels des végétaux. Certains sont responsables de la coloration des végétaux, d'autres assurent la protection vis-à-vis des ultraviolets B. Ils contiennent deux cycles aromatiques reliés par trois carbones. Il existe plusieurs milliers de flavonoïdes et ils font partie des composés les plus actifs parmi les polyphénols. Ils sont regroupés en différentes classes : flavonols, flavones, flavanones, dihydroflavonols, biflavonoïdes, chalcones et aurones, hétérosides flavonoïdiques. Leur plus ancienne propriété est d'être « veino-actifs », c'est-à-dire capables de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et de renforcer leur résistance. *In vitro*, ce sont, en général, des inhibiteurs enzymatiques. Enfin, ils sont souvent présentés comme anti-inflammatoires, anti-allergiques, hépatoprotecteurs, hypocholestérolémifiants, antibactériens, antiviraux *in vitro* (Bruneton, 2016), (Yao et al., 2016). Par exemple, une étude a montré que la quercétine réduisait l'accumulation de lipides dans les hépatocytes primaires de souris obèses nourries avec un régime riche en graisses (Yao et al., 2016). L'activité anti-inflammatoire a mis en évidence de nombreuses cibles *in vitro* (inhibition de la synthèse des eicosanoïdes ou cytokines, inhibition de facteurs de transcription...) mais peu d'études *in vivo* confirment ces données (Serafini et al., 2010).

iii) Lignanes

Les lignanes sont également des dérivés phénoliques. De nombreux lignanes ont des propriétés cytostatiques ou antitumorales établies *in vitro* ou *in vivo*. D'autres sont des inhibiteurs d'enzymes (Bruneton, 2016). Des études ont montré les effets des lignanes d'extrait de *Schisandra chinensis* sur la vasoconstriction, la fibrose, l'inflammation, le stress oxydatif et l'apoptose dans le traitement des maladies cardiovasculaires (Chun et al., 2014).

iv) Autres composés phénoliques (quinones, coumarines)

Les quinones sont des composés oxygénés qui correspondent à l'oxydation de dérivés phénoliques. Plus de 1 200 quinones sont décrites. Elles regroupent les benzoquinones simples, les naphthoquinones et les anthraquinones. Les benzoquinones au sens strict n'ont aucune application thérapeutique. De nombreuses naphthoquinones sont antibactériennes et fongicides. Les anthraquinones ont des propriétés laxatives (Bruneton, 2016).

Les coumarines sont des dérivés phénoliques à noyau benzo-alpha-pyrone. Plus d'un millier ont été décrites. Elles ont des propriétés anti-œdémateuses, anti-inflammatoires, immunostimulantes, cytotoxiques et réalisent une protection vasculaire (Bruneton, 2016). Certaines ont ainsi des propriétés remarquables dans les maladies chroniques (Derosa et al., 2016).

c) Terpènes et stéroïdes

Les terpénoïdes et les stéroïdes sont élaborés à partir des mêmes précurseurs et constituent le plus vaste ensemble connu de métabolites secondaires des végétaux. La plupart des terpènes sont spécifiques du monde végétal, comme les triterpènes. Tous les terpènes et les stéroïdes peuvent être considérés comme formés par l'assemblage d'un nombre entier d'unités pentacarbonées ramifiées dérivées du 2-méthylbutadiène. Dans ce groupe, il existe de nombreuses familles, dont certaines sont développées ci-dessous (Bruneton, 2016), (Yao et al., 2016).

Les monoterpènes proviennent du couplage de deux unités « isopréniques ». Il en existe plus de 1 000 : selon leur structure, ce sont les éléments habituels des huiles essentielles, ils participent à la formation des pyréthrine ou ils constituent les iridoïdes (Bruneton, 2016).

Les iridoïdes au sens strict sont des monoterpènes ; au sens large, il est admis d'inclure les séco-iridoïdes. Ce groupe est constitué surtout des hétérosides iridoïdes, des hétérosides de sécoiridoïdes, des composés non hétérosidiques et quelques composés caractérisés par l'ouverture de leur cycle pyranique. Ils comportent le plus souvent 10 atomes de carbone et ont une grande diversité structurale (Bruneton, 2016).

Le précurseur des sesquiterpènes est le diphosphate de farnésyle. Les sesquiterpènes présentent également une grande diversité structurale et sont des constituants habituels des huiles essentielles. Parmi les plantes riches en sesquiterpènes, on trouve la valériane (Bruneton, 2016).

Les lactones sesquiterpéniques (autrefois appelées « principes amers ») dérivent des sesquiterpènes. De nombreuses lactones sont antibactériennes, certaines molécules sont antifongiques, et d'autres ont des propriétés antiparasitaires (Bruneton, 2016).

Les saponosides (également appelés « saponines » ou « triterpènes saponines ») ont des propriétés tensio-actives grâce au pôle hydrophile constitué de chaînes sucrées et au pôle hydrophobe constitué de la génine. Ils ont une diversité structurale importante (Bruneton, 2016). Ils augmentent alors la pénétration cutanée des autres composés via un effet tensio-actif et ont une activité vasoconstrictrice et anti-inflammatoire (Morel, 2008). Certains saponosides ont des propriétés antibactériennes, antipyrétiques et anticancéreuses. Par exemple, la dioscine est une saponine et plusieurs études ont montré qu'elle avait des propriétés anti-tumorales, anti-hyperlipidémiques, et antifongiques (Yao et al., 2016). Des saponosides extraits de *Lysimachia ciliata* interfèrent avec les mécanismes de base du développement du cancer en particulier la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse. Ils ont également un effet cytostatique et pro-apoptotique sur des cellules invasives du cancer de la prostate (Koczurkiewicz et al., 2013).

Parmi les terpénoïdes, le groupe des caroténoïdes comprend plusieurs centaines de molécules tétraterpéniques. Ce sont de longues molécules colorées hydrophobes, responsables de la pigmentation des fleurs et des feuilles de nombreux végétaux (Bruneton, 2016).

d) Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances azotées, basiques, d'origine naturelle et de structure complexe. Ils sont formés à partir d'un acide aminé (Bruneton, 2016). Ils ont de nombreuses propriétés : antibactériennes, anti-inflammatoires, analgésiques, antifongiques (Yao et al., 2016). Certains ont des propriétés antitumorales, des effets sur le système nerveux central, des propriétés antivirales et hypoglycémiantes. Parmi les alcaloïdes, on trouve la pipérine qui a des propriétés immunomodulatrices, antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-ulcératives (Qiu et al., 2014).

e) Les huiles essentielles et leurs composants

Pour la Pharmacopée européenne, une huile essentielle est un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ». La Pharmacopée précise que la matière première peut être fraîche, flétrie, sèche, entière ou pulvérisée. La 11^{ème} édition de la Pharmacopée française introduit l'huile essentielle médicinale comme étant « huile essentielle au sens de la Pharmacopée européenne, possédant des propriétés médicamenteuses » et précise qu'elles « peuvent avoir d'autres usages, notamment alimentaires, cosmétiques, biocides,... » (Bruneton, 2016).

Les huiles essentielles ne se retrouvent presque que chez les végétaux supérieurs. Elles peuvent être stockées dans tous les organes végétaux, mais leur composition peut varier selon la localisation. Les teneurs en huile essentielle sont plutôt faibles (elles sont souvent inférieures à 10 ml/kg). Leur synthèse et leur accumulation sont généralement associées à la présence de structures histologiques spécialisées. Les huiles essentielles sont des mélanges complexes et leurs constituants appartiennent au groupe des terpénoïdes (monoterpènes, sesquiterpènes) et à celui des composés aromatiques dérivés du phénylpropane (moins fréquents). Elles peuvent également contenir divers produits issus de processus dégradatifs (Bruneton, 2016).

4) Formes galéniques

Les formes galéniques sont nombreuses et la matière première existe sous trois formes potentielles. Tout d'abord, les plantes fraîches servent à préparer des teintures mères, qui permettent l'élaboration de médicaments homéopathiques. Les plantes sèches quant à elles constituent la base des teintures officinales, des nébulisats, des extraits et des poudres. Enfin, les plantes stabilisées permettent d'obtenir les intraits ; le potentiel enzymatique des plantes est annihilé par l'alcool ou la chaleur, ce qui permet la bonne conservation des constituants dans leur état originel. Le but des formes galéniques est de faciliter l'administration de l'ensemble des principes actifs.

Chez les animaux, la principale voie d'administration est la voie *per os*. Plusieurs formes galéniques sont disponibles (Wynn et Fougère, 2007), (Dessouroux et al., 2011) :

- la poudre de plantes : la plante entière séchée est réduite en poudre et conditionnée souvent sous forme de gélules ;
- les tisanes : la plante sèche reste infuser dans l'eau portée à ébullition :
 - l'infusion : lors d'utilisation d'une partie fragile de la plante (feuille ou fleur), l'eau bouillante est versée et laissée une dizaine de minutes ;
 - la décoction : lors de leur utilisation, les parties les plus dures (racines, rhizomes, fruits, écorce) sont placées dans l'eau froide portée à ébullition puis laissées une vingtaine de minutes à infuser ;
- la macération : la plante est laissée dans un liquide d'extraction :
 - la macération alcoolique : teinture mère préparée dans de l'alcool entre 60 et 80°C avec 1/10 du poids de la plante déshydratée par rapport au solvant ;
 - la macération à froid : le solvant est de l'eau ;
- les extraits fluides de plantes fraîches standardisés (EPS) : produits à base de plantes fraîches. Les procédés de fabrication permettent l'obtention de lots similaires. L'extrait végétal qui permet de standardiser les préparations est la glycérine. La toxicité a été étudiée chez des rats à des doses s'élevant à 5 000 mg/kg. Ainsi, tous les EPS ont une dose létale 50 (DL50) supérieure à 5 000 mg/kg.

La voie respiratoire est parfois utilisée avec des diffuseurs, mais peu développée. Il est également possible d'appliquer certaines préparations en voie locale. Les teintures mères ou les huiles végétales sont par exemple utilisées. Cependant, ce n'est pas le cas lors de problème comportemental, c'est pourquoi la voie topique ne sera pas développée.

II Les plantes pouvant être utilisées dans la prise en charge de troubles du comportement

Nous nous focaliserons sur les propriétés des plantes en lien avec le comportement, mais dans la majorité des cas, elles en possèdent d'autres.

1) Les principales plantes anxiolytiques

Les effets anxiolytiques se traduisent par une diminution des réactions émotionnelles et une réduction de la tension psychique. Pour évaluer l'effet anxiolytique des plantes, les études cherchent à montrer un effet sur le système GABA, sur les récepteurs aux benzodiazépines et sur les récepteurs à la sérotonine. Pour cela, des tests comportementaux sont réalisés et permettent de mesurer différents paramètres, tels que l'activité motrice et le comportement exploratoire. Des électrocardiogrammes et des mesures de pression artérielle peuvent également être réalisés. Chez l'Homme, des échelles d'anxiété sont mises au point. Cela permet d'évaluer l'effet des plantes sur le comportement, en particulier sur le stress et l'anxiété.

a) Passiflore officinale (*Passiflora incarnata*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

La passiflore officinale, aussi connue sous le nom de fleur de la passion, appartient à la famille des Passifloraceae. Elle est présente dans les buissons du sud des États-Unis, d'Amérique et du Mexique. Elle est cultivée dans certaines régions de France. C'est une plante grimpante à feuilles alternes, longuement pétiolées, à limbe finement denté. Des vrilles qui permettent sa fixation partent de l'aisselle des feuilles. Les fleurs sont solitaires, de grande taille, et ont cinq sépales épais, blancs sur la face inférieure, cinq pétales blancs, des étamines à anthères orangées, un ovaire à trois branches stigmatiques. Le fruit est de forme ovoïde, de couleur verdâtre à brunâtre. Les parties aériennes se composent des fragments de tiges ligneuses, creuses, grisâtres, striées longitudinalement. Les feuilles à pétiole velu se divisent en trois lobes aigus dont le médian est le plus développé (Bruneton, 2016). La passiflore est illustrée ci-dessous (figure 4).



Figure 4 : *Passiflora incarnata* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, ce sont les parties aériennes séchées, fragmentées ou coupées qui sont utilisées. Des fleurs et/ou des fruits peuvent aussi être présents. La passiflore officinale contient au moins 1,5 % de flavonoïdes totaux, exprimés en vitexine. L'extrait sec doit en contenir au moins 2 % (Bruneton, 2016).

Les parties aériennes contiennent des acides-phénols, des coumarines, des phytostérols, des hétérosides cyanogènes. Elles renfermeraient 0,05 % de maltol et des traces d'alcaloïdes indoliques. Trois bêta-carbolines ont été isolées : l'harmane (uniquement retrouvée en teneur très faible), l'harmol et l'harmine. Les parties aériennes peuvent également contenir jusqu'à 2,5 % de flavonoïdes (shaftoside et isoshaftoside en particulier). Elles renferment également l'isovitexine, l'isoorientine, la vicénine-2, la swertisine et la lucénine-2. La composition qualitative peut varier de façon importante mais l'isovitexine et son dérivé glucosylé sont généralement prédominants. Les flavonoïdes se retrouvent surtout dans les feuilles, et leur concentration est maximale juste avant et pendant la floraison (Bruneton, 2016).

ii) Propriétés pharmacologiques

La passiflore officinale est la cheffe de file des plantes anxiolytiques. Elle peut également être indiquée pour ses actions sédatives.

La bibliographie sur la pharmacologie de la passiflore contient de nombreuses données qui s'accordent sur le fait que ses propriétés n'ont pas toutes été confirmées par l'expérimentation animale. L'activité anxiolytique est reconnue à la fois dans des travaux anciens et dans des travaux plus récents, mais les résultats des études sont contradictoires et leur interprétation n'est pas toujours aisée, compte tenu des doses et des voies d'administration différentes. Les substances responsables de l'activité anxiolytique ne sont pas connues. Des travaux conduits chez la souris ont montré qu'un extrait renfermant de nombreux flavonoïdes impliquait le système GABAergique. L'extrait aqueux administré par voie intra-péritonéale à des doses allant de 400 à 800 mg/kg serait à l'origine d'effets sédatifs. Le même extrait administré à la dose de 125 mg/kg par voie orale serait responsable d'effets anxiolytiques. Les effets sédatifs et anxiolytiques ont été démontrés en réalisant des tests comportementaux (Savage et al., 2018). Des travaux réalisés en laboratoire avec des rats traités pendant sept semaines avec un extrait de passiflore aux doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/j ont montré, en plus de l'effet anxiolytique, une diminution de l'acide glutamique (neurotransmetteur exciteur et précurseur de GABA) dans l'hippocampe et de la sérotonine corticale avec une augmentation des taux de métabolites et du renouvellement de la sérotonine (Jawna-Zboińska et al., 2016). Une étude comparant les effets d'extraits de passiflore dilués dans une solution tampon saline de phosphate de trois marques différentes (l'extrait 1 contenait 3 % de flavonoïdes totaux exprimés en vitexine, l'extrait 2 en contenait 3,5 % et l'extrait 3 en contenait 7 %, les excipients étaient différents en fonction des extraits) à la dose de 400 mg/kg chez des rongeurs, a montré un effet anxiolytique équivalent au diazépam à 1,5 mg/kg. Une autre étude a montré une réduction de l'anxiété et une augmentation de la mémoire spatiale chez des rats ayant reçu 100 à 300 mg/kg de *Passiflora incarnata per os* (Garcia et al., 2021). Néanmoins, les résultats sur l'anxiété sont contradictoires. Ils peuvent dépendre de l'anxiété de départ du rat, des méthodes d'évaluation de l'anxiété, de la présence ou non d'un contrôle placebo. Récemment, il a été confirmé que certains flavonoïdes de la passiflore possédaient une affinité pour les récepteurs GABA-A et GABA-B, inhibaient la recapture du GABA et la modulation allostérique positive du complexe récepteur GABA-A via les sites aux benzodiazépines. De plus, le flumazénil, qui est un antagoniste des benzodiazépines, agit comme antagoniste de la passiflore. Cela prouve les effets anxiolytiques médiés par les voies GABA (Savage et al., 2018). Les études récentes montrent que l'effet comparable aux benzodiazépines est toujours d'actualité (Ağan et al., 2022).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Une étude randomisée a été réalisée *in vivo* chez le porc pour montrer les vertus tranquillisantes de la passiflore. Il en résulte que le groupe ayant reçu des extraits hydrosolubles de passiflore présentait moins de lésions au niveau des oreilles, moins de comportements agressifs, un intérêt plus grand pour l'environnement et moins de lésions au

niveau de la queue, de façon significative par rapport au groupe n'ayant pas reçu ces extraits (Pastorelli et al., 2022).

Les effets anxiolytiques et sédatifs de la passiflore se retrouvent aussi chez le chat et le chien (Garcia et al., 2021). Néanmoins, les résultats des études chez ces deux espèces ne sont pas disponibles en anglais.

Chez l'Homme :

Les études en humaine sont volontairement non exhaustives et nous nous concentrons sur celles paraissant être les plus pertinentes pour l'ensemble du manuscrit.

En médecine humaine, une étude randomisée en double aveugle a été conduite chez 36 patients pour comparer l'activité anxiolytique d'extraits de passiflore avec l'oxazépam. L'étude a duré quatre semaines. Dix-huit patients ont reçu 45 gouttes de passiflore par jour et un comprimé placebo. Les 18 autres ont reçu un comprimé d'oxazépam à 30 mg/j et des gouttes placebo. Les deux traitements ont été efficaces dans le traitement des troubles liés à l'anxiété généralisée, sans différence significative entre les deux. L'oxazépam a un délai d'action plus rapide mais est à l'origine de plus d'altérations des performances professionnelles. La passiflore est efficace et altère moins les performances. Néanmoins, le type d'extrait et la concentration en passiflore ne sont pas renseignés (Akhondzadeh et al., 2001).

Une autre étude a évalué l'efficacité anxiolytique de la passiflore officinale chez des patients qui allaient recevoir un traitement pour une maladie parodontale. Soixante-trois patients ont été divisés en trois groupes de 21. Le premier lot a reçu de l'extrait de passiflore, le second un placebo, et le troisième n'a rien eu. Les résultats ont montré une réduction significative du niveau d'anxiété chez les patients ayant reçu l'extrait de passiflore par rapport au placebo et au groupe n'ayant rien reçu (Kaviani et al., 2013).

Une autre étude en double aveugle a séparé 60 patients en deux groupes de 30. Le premier groupe a reçu de la passiflore sous forme de comprimé (PassipyND, chaque comprimé contenait 1,01 mg de benzoflavone) et le deuxième un placebo 90 minutes avant une chirurgie. L'anxiété des patients ayant reçu la passiflore était significativement diminuée par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Néanmoins, aucune différence significative du niveau de sédation n'a été notée entre les deux groupes (Movafegh et al., 2008).

iv) Tolérance

D'après les études réalisées, la passiflore officinale ne présente pas d'effets secondaires comme les pertes de mémoire et les altérations de fonction psychométrique (Ağan et al., 2022). Elle n'entraîne pas non plus d'accoutumance. Un extrait de passiflore n'est pas toxique en aigu (0,9 g/kg chez la souris, voie intra-péritonéale (IP)), et aucune manifestation n'a été visible chez le rat ayant reçu un extrait hydroalcoolique à la dose de 10 ml/kg pendant trois semaines. Aucun effet génotoxique de l'extrait fluide n'a été détecté (Bruneton, 2016). Enfin, elle présente une DL50 à 5 g/kg et aucun signe de toxicité chronique n'a été mis en évidence lors des études chez le chien. Elle peut être utilisée en première intention sur de l'anxiété légère à modérée chez le chien (Ağan et al., 2022).

Un essai préclinique a été réalisé chez le chien. Les animaux étaient des beagles, d'âge moyen de sept mois. Ils ont reçu un mélange d'extraits secs de *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha*, *Valeriana officinalis*. Le mélange a été administré à 430 mg/kg et des analyses d'urine et de sang ont été réalisées à J0, J30, J90, J180. Les paramètres suivants ont également été mesurés : perte/gain de poids, examen physique général, consommation de nourriture et prise de boisson, examen anatomopathologique des organes après les 180 jours de traitement. Tous les résultats étaient négatifs, montrant que le mélange administré à de hautes doses sur une longue période ne présentait pas de toxicité (Tabach et al., 2009).

v) *Usage*

En médecine humaine, les posologies recommandées par l'agence européenne des médicaments (EMA) pour les extraits liquides vont de 0,5 à 2 ml jusqu'à quatre fois par jour (EMA, 2014).

En médecine vétérinaire, la passiflore est surtout utilisée sous forme d'EPS, seule ou en mélange, ou en infusion. En EPS, la posologie recommandée est fournie par le laboratoire. La posologie pour les teintures est de 0,5 - 1,5 ml/10 kg, en trois fois par jour. En infusion, la posologie est de 5 - 30 g par tasse d'eau, à la dose d'un quart à une demi-tasse pour 10 kg, idéalement divisée en trois fois par jour. Pour l'administration d'herbe séchée, la posologie est de 25 - 300 mg/kg, divisée en trois fois par jour (Wynn et Fougère, 2007).

En théorie, la passiflore peut avoir des effets additifs avec les anxiolytiques et les déprimeurs du système nerveux central (Wynn et Fougère, 2007).

vi) *Associations possibles*

La passiflore officinale peut être associée à d'autres plantes selon les troubles rencontrés. Pour l'anxiété des transports, il est possible d'associer la passiflore, l'aubépine et le houblon. Lors de colite spasmodique liée au stress, il est possible d'associer la passiflore et la mélisse. Lors d'instabilité émotionnelle, il est possible de l'associer avec la valériane et le houblon. En cas d'anxiété installée, l'association de passiflore, de valériane et de millepertuis est intéressante. Dans le cas de troubles mineurs du sommeil, son association avec l'aubépine est pertinente. En situation d'insomnie, son association est recommandée avec le griffonia et l'eschsoltzia (May, 2014).

b) Houblon (*Humulus lupulus*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

Le houblon, de la famille des Cannabaceae, est une grande herbe dioïque, mesurant trois à six mètres de haut et pouvant atteindre dix mètres en culture. C'est une plante vivace, à feuilles lobées, à fleurs mâles de couleur blanchâtre et à fleurs femelles groupées en grappes communément appelées « cônes » ou « strobiles ». Cette plante a été cultivée pour la fabrication de la bière dès le VIII^{ème} siècle en Allemagne. Sa présence est spontanée dans les

haies et les lisières des bois de l'Europe et de l'Amérique du Nord. C'est une espèce largement cultivée dans des régions à climat tempéré comme en Alsace. Elle est aussi importée des États-Unis et de Chine. Le cône, ovoïde, long de deux à cinq cm, est composé de nombreuses bractées ovales, jaune-vert, sessiles, membraneuses, imbriquées. Les feuilles se caractérisent par des poils rudes et de longs pétioles. Elles sont dentelées et divisées en trois à sept lobes. L'odeur est fortement aromatique et ressemble à la valériane à l'état frais (Bruneton, 2016), (Anton et Wichtl, 2003). Le houblon est illustré ci-dessous (figure 5).



Figure 5 : *Humulus lupulus* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, c'est le cône de houblon qui est utilisé. Il est constitué par l'inflorescence femelle, généralement entière, séchée (Bruneton, 2016).

Le cône de houblon contient des flavonoïdes (hétérosides du quercétol et du kaempférol, xanthohumol, facilement convertible en isoxanthohumol). Il renferme aussi de faibles quantités de desméthylxanthohumol, et d'autres chalcones apparentées. Le desméthylxanthohumol est susceptible de former deux isoflavanones (artefacts formés lors de l'obtention de la bière). L'hydrodistillation du houblon fournit de 3 à 10 ml/kg d'huile essentielle. Cette dernière est principalement constituée de carbures sesquiterpéniques et monoterpéniques, et de composés oxygénés. Les composés responsables de l'amertume caractéristique du houblon sont classés en deux groupes d'« acides amers », alpha et bêta, différents par leur nombre de substituants isoprényl. L'humulone est le constituant majoritaire du groupe alpha et la lupulone est le constituant majoritaire du groupe bêta. Leur teneur peut être supérieure à 20 % (Bruneton, 2016).

ii) Propriétés pharmacologiques

Le houblon peut être utilisé comme anxiolytique. Il possède également des propriétés sédatives.

Les données sur la pharmacologie du houblon sont modestes et contradictoires selon les études qui concernent fréquemment des mélanges de houblon et de valériane. L'activité anxiolytique et l'activité sédative du houblon seraient liées entre autres aux acides alpha. Les travaux conduits chez le rat avec un extrait administré par voie orale à la dose de 10 mg/kg ont montré une augmentation de l'effet inducteur de sommeil du pentobarbital et un effet anxiolytique dans des tests comportementaux. D'autres données vont dans ce sens. Les acides bêta seraient également responsables de l'activité anxiolytique mais ne potentialiseraient que faiblement l'action du pentobarbital sur le sommeil (Bruneton, 2016). L'effet sédatif d'extraits éthanoliques et au dioxyde de carbone du houblon a également été montré chez la souris. Les résultats sur des souris ayant reçu les préparations par voie orale ont montré une réduction de l'activité motrice spontanée, une augmentation du temps de sommeil induit par la kétamine et une réduction de la température corporelle. Ces éléments confirment l'effet sédatif central. Néanmoins dans cette étude, aucun signe d'activité anxiolytique n'a été trouvé dans le test du labyrinthe surélevé (Schiller et al., 2006). Les effets sédatifs sont similaires à ceux d'autres essais (Zanoli et al., 2005), mais contrastent avec ceux d'autres études. Les potentialités des flavonoïdes ont également été étudiées et il a été montré *in vitro* qu'un extrait riche en flavonoïdes interagissait avec les récepteurs à la sérotonine et à la mélatonine. Néanmoins, cela n'a pas été confirmé *in vivo* (Bruneton, 2016).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, en phytothérapie au sens strict, il n'y a pas d'étude d'utilisation du houblon seul en ce qui concerne le comportement. Néanmoins, une étude a été conduite avec l'utilisation du houblon sous forme de complément alimentaire (DiRelaxND, contenant également de l'eschsoltzia, de l'ashwagandha, de la passiflore, des vitamines et des acides gras insaturés). Cette étude a regroupé 21 chiens diagnostiqués avec des troubles liés à l'anxiété. Ils ont été séparés en deux groupes de manière aléatoire. Un groupe a reçu le complément alimentaire une fois par jour à la dose de 0,5 mg/kg par voie orale pendant 30 jours, l'autre groupe a reçu un comprimé placebo. Les effets ont été mesurés via le questionnaire C-BARQ (*canine behavioral assessment and research questionnaire*) et via la réalisation de tâches. Les résultats ont montré une différence significative entre les groupes : les chiens ayant reçu le complément alimentaire ont montré une amélioration des performances avec une diminution du temps de résolution de tâches. Certains comportements ont semblé s'améliorer (Scandurra et al., 2022).

Chez l'Homme :

Une étude réalisée en médecine humaine, randomisée, en double aveugle, par contrôle placebo, a regardé les effets d'un extrait sec de houblon sur les niveaux de dépression, d'anxiété et de stress, déclarés par des jeunes adultes. Les patients ont complété l'échelle DASS-21 (échelle de dépression, de stress et d'anxiété) et ceux présentant une dépression légère, de l'anxiété et du stress ont été invités à participer à l'étude. Au cours de cette étude, il y a eu deux périodes d'intervention de quatre semaines (au cours desquelles les patients recevaient deux capsules de 0,2 g de houblon ou de placebo SID), séparées par une période de deux semaines sans traitement. Des mesures anthropométriques, des évaluations DASS-21 et des mesures des taux plasmatiques de cortisol matinaux ont été effectuées au début et à la fin des périodes de traitement de quatre semaines. Trente-six participants sont allés au bout de l'étude. Aucune modification significative du poids, de la composition corporelle ou du taux de cortisol le matin n'a été observée avec le houblon ou le placebo. Une diminution significative des scores d'anxiété, de dépression et de stress a été documentée avec le houblon, ces effets étant significativement plus importants que ceux causés par le placebo. Cette étude a démontré qu'une supplémentation quotidienne en extrait sec de houblon sur des jeunes adultes présentant des symptômes légers de dépression, d'anxiété, de stress, et par ailleurs en bonne santé, peut améliorer de manière significative ces symptômes sur une période de quatre semaines. Ces effets concordent avec l'indication du houblon pour l'anxiété, les troubles de l'humeur et l'agitation, approuvée par la commission allemande E (Kyrou et al., 2017).

iv) Tolérance

En médecine humaine, le houblon n'est pas toxique et il n'a pas été rapporté d'effets indésirables liés à son utilisation en thérapeutique. La génotoxicité a été peu étudiée, la cancérogénicité et les effets sur la reproduction sont inconnus. Le houblon peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles et des dermatites de contact, observées chez les travailleurs de la filière, mais apparemment pas dans le cadre de l'emploi médicinal. Actuellement, le risque lié à l'utilisation à long terme des nombreux produits à base de houblon qui sont vendus sur internet, n'est pas connu (Bruneton, 2016). **En médecine vétérinaire, il est important de respecter les doses thérapeutiques et le houblon ne doit pas être utilisé en cas d'hyperthermie maligne (Schwartz, 2005). Il faut éviter son utilisation chez la femelle gestante et le mâle reproducteur en période de saillie (May, 2014).**

Les études du houblon chez le chien concernent sa toxicité. En effet, plusieurs études rétrospectives ont rapporté des effets indésirables graves suite à l'ingestion de houblon. Certains chiens meurent suite à une ingestion trop importante à l'origine d'une hyperthermie maligne, de tachycardie et de tachypnée. Néanmoins, il semble que les chiens concernés aient ingéré des volumes significatifs, l'un d'entre eux en a consommé 600 ml. De plus, le temps de prise en charge n'est pas renseigné (Schwartz, 2005). L'étude sur le complément alimentaire DiRelaxND n'a montré aucun effet secondaire (Scandurra et al., 2022).

v) *Usage*

En médecine humaine, la posologie pour les EPS est de 0,5 à 2 ml jusqu'à trois fois par jour (EMA, 2019).

En médecine vétérinaire, le houblon s'utilise sous forme d'EPS, la dose est généralement de 2 ml/10 kg/j. Pour les infusions, la dose est de 4 g de cônes/0,25 L d'eau pendant 10 minutes (May, 2014).

vi) *Associations*

En médecine vétérinaire, selon les cas, il est intéressant d'associer le houblon avec d'autres plantes. En cas d'anxiété de transport ou de situation nouvelle, l'association est possible avec la passiflore et la valériane. En cas de troubles du sommeil, il est possible de le mélanger avec l'eschscholtzia et le griffonia (May, 2014).

c) Tilleuls (*Tilia cordata*, *Tilia platiphyllos*, *Tilia vulgaris*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

Les tilleuls sont de grands arbres appartenant à la famille des Tiliaceae, à écorce grise et lisse, à feuilles cordiformes à la base et à pointe fine. *Tilia cordata* peut atteindre 30 mètres de haut. La taxonomie du genre est complexe et caractérisée par de nombreuses descriptions d'espèces, mais il s'agit souvent d'hybrides, toutes les espèces européennes étant interfertiles. Les espèces les plus courantes sont : le tilleul à petites feuilles, *T. cordata* ; le tilleul à grandes feuilles, *T. platiphyllos* (qui contient trois sous-espèces : subsp. *platiphyllos*, subsp. *cordifolia*, et subsp. *pseudorubra*) ; l'hybride des précédents : *T. x vulgaris*. Les feuilles de *T. cordata* sont plus petites (3 - 9 cm) que celles de *T. platiphyllos* (6 - 9 cm). Les fleurs, pentamères et parfumées, se regroupent en cymes de deux à sept fleurs. Elles ont des sépales velus sur leur face supérieure et cinq pétales minces, finement nervurés. L'axe de l'inflorescence comporte une bractée linguiforme membraneuse, vert-jaune. Le fruit est une petite capsule indéhiscente (Bruneton, 2016). Le tilleul à petites feuilles est endémique et cultivé dans toute l'Europe et le plus commun en France (sud-est, Pyrénées, Bretagne). Le tilleul à grandes feuilles est souvent préféré pour ombrager les parcs et les avenues. Ce dernier est intensément cultivé dans le Vaucluse. Une troisième espèce résistant à la pollution se cultive principalement en ville mais n'est peu destinée au marché de la phytothérapie. La drogue provient de France mais aussi de Chine, des pays balkaniques et de Turquie (Anton et Wichtl, 2003). Le tilleul à petites feuilles est illustré ci-après (*figure 6*).



Figure 6 : *Tilia cordata* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, les fleurs de tilleul, constituées par l'inflorescence entière séchée de *Tilia cordata*, de *Tilia platiphyllos*, de *Tilia x vulgaris* ou d'un mélange sont utilisées. Les fleurs et les bractées sont utilisées pour préparer des infusions légèrement sédatives. De plus, l'aubier de tilleul, défini comme étant « l'écorce partiellement privée de suber [...] réduite en fragments de taille variable [...] correspond à l'écorce détachable avec le bois de l'année, c'est-à-dire la zone où circule la sève, délimitée à l'extérieur par le suber et à l'intérieur par le bois ancien », peut être utilisé. La monographie précise que cet aubier peut provenir des trois espèces citées précédemment ainsi que de *T. sylvestris* (Bruneton, 2016).

Les inflorescences de tilleul contiennent des composés phénoliques : acides-phénols, proanthocyanidols, tanins, flavonoïdes (quercitroside, tiliroside, hypéroside, rhamnosyl-7-kaempférol, etc). Leur odeur est due à une faible teneur en huile essentielle dont la composition varie selon la localisation. L'huile essentielle des bractées est riche en phénylacétaldéhyde et autres aldéhydes, celle des fleurs contient des carbures monoterpéniques. Les deux contiennent des mono et sesquiterpènes oxygénés (linalol, géraniol, famésolibres et acétylés, camphre, carvone, cinéole), des alcools aromatiques (phényléthanol, alcool benzylique), des phénols et des alcanes. L'inflorescence contient également un mucilage où prédominent D-galactose, L-arabinose, L-rhamnose et acides uroniques. La composition de l'aubier de tilleul est moins connue (acides-phénols, tanins, fraxoside, esculoside, acides aminés). L'aubier officinal contient entre 1,5 et 7 % de polyphénols totaux (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

Le tilleul possède des propriétés anxiolytiques et sédatives.

L'inflorescence n'a pas fait l'objet de réelle évaluation clinique mais aurait des activités sédatives et anxiolytiques. L'activité sédative est en lien avec la présence de molécules aromatiques, en particulier le linalol, le géraniol et l'alcool benzylique. Des travaux réalisés *in vivo* chez la souris ont montré que l'inhalation d'huile essentielle entraînait une diminution de la mobilité d'environ 40 % (Anton et Wichtl, 2003). Des études précliniques réalisées chez la souris ont montré que l'administration d'extrait hydroalcoolique de *T. platiphyllos* par voie orale à 400 mg/kg avait des effets antidépresseurs et anxiolytiques significatifs par rapport au

groupe contrôle. L'administration à des doses allant de 200 à 400 mg/kg augmente significativement le temps de sommeil, ce qui montre l'effet sédatif (Faizi et al., 2022). D'autres études réalisées *in vivo* chez la souris ont montré qu'un extrait purifié d'inflorescences a des effets anxiolytiques. Cet extrait contient des molécules qui ont des affinités pour le site récepteur aux benzodiazépines et stimulent en conséquence le complexe GABA. Cette action est renforcée par le fait qu'un extrait aqueux facilite l'absorption d'ions chlorure par les synapses des neurones au niveau du récepteur GABA. L'huile essentielle ne peut être considérée comme seule responsable des effets sédatifs en raison de sa teneur très faible dans l'extrait aqueux. L'aubier possède également des propriétés antispasmodiques. Enfin, d'autres données suggèrent que certains alcools terpéniques seraient spasmodiques et sédatifs, mais ils ne sont pas présents dans tous les lots étudiés et ne sont donc pas les seuls à l'origine de ces activités (Bruneton, 2016).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Les études de l'utilisation du tilleul chez le chien concernent son utilisation en nutraceutique. Il n'y a pas d'étude en phytothérapie au sens strict. Une étude s'est appuyée sur un travail antérieur (qui avait été réalisé sur deux chiens anxieux et ayant obtenu une amélioration des symptômes avec le complément) a évalué l'effet d'un complément alimentaire sur 24 chiens de races et d'âges différents, présentant des symptômes liés à l'anxiété. Les chiens étaient équipés d'un capteur spécifique, permettant de mesurer leur activité. Ils ont été séparés en deux groupes de 12 chiens chacun, de manière aléatoire. Pendant 10 jours, ils ont reçu une thérapie comportementale. Un groupe a reçu le repas standard et l'autre a reçu en plus un nutraceutique contenant des extraits de thé, de *Tilia* spp., de *Punica granatum*, de *Valeriana officinalis*, de *Rosmarinus officinalis* et de L-tryptophane. Les résultats ont montré une amélioration significative des symptômes de l'anxiété (diminution de la réactivité, de la vigilance, de l'exploration de l'environnement...) chez les chiens ayant reçu le complément alimentaire. Les chercheurs émettent l'hypothèse que l'amélioration des symptômes est une conséquence de l'effet anti-inflammatoire et antioxydant des substances nutraceutiques et des AGPI. En effet, il a été démontré que ces derniers modulent les symptômes comportementaux chez les chiens agressifs. Ces résultats, montrant une diminution du niveau de stress, sont intéressants mais ils ne testent pas le tilleul seul. On ne sait pas si ce sont les inflorescences ou l'aubier qui composent le mélange, et on ne sait pas quelles espèces de tilleul ont été utilisées dans le nutraceutique (Di Cerbo et al., 2017).

Une autre étude ayant évalué les effets d'un nutraceutique contenant du tilleul sera développée plus tard. Les résultats, montrant une diminution du niveau de stress, sont intéressants, mais ils ne testent pas le tilleul seul. Comme l'étude précédente, on ne sait pas si ce sont les inflorescences ou l'aubier qui sont dans le mélange et on ne sait pas quelles espèces de tilleul ont été utilisées dans le nutraceutique (Sechi et al. 2017).

Chez l'Homme :

Les études concernant les propriétés sédatives et anxiolytiques du tilleul chez l'Homme ont été réalisées sur des compléments alimentaires. Une étude a regroupé 41 participants atteints d'anxiété et de troubles du sommeil. Ils ont reçu le traitement (complément alimentaire contenant du tilleul (*Tilia tomentosa*), de l'aubépine, de la mélatonine, de la vitamine B1) pendant 30 jours. Vingt-et-un ont subi une réévaluation, 11 ont continué le traitement un mois, 10 ont arrêté. Il n'y a pas eu de contrôle placebo dans cette étude. Des grilles d'évaluation ont mesuré la qualité du sommeil. Les résultats ont montré une amélioration de la qualité du sommeil et du bien-être (De Simone et al., 2023).

iv) Tolérance

Aucune contre-indication, aucun effet secondaire et aucune interaction médicamenteuse ne sont connus en médecine humaine (Anton et Wichtl, 2003). **En médecine vétérinaire, aucune toxicité n'est connue** (Schwartz, 2005).

v) Usage

En médecine humaine, la posologie pour les EPS est de 1 ml en une à deux fois par jour (EMA, 2012).

Il n'y a pas de donnée en médecine vétérinaire. Les posologies sont fournies par les laboratoires.

vi) Associations

Il n'y a pas de recommandation sur les associations possibles avec le tilleul. Il se retrouve souvent dans les compléments alimentaires associé à d'autres plantes aux propriétés anxiolytiques et/ou sédatives.

d) Mélisse (*Melissa officinalis*)

i) Botanique, parties utilisées et principes actifs

La mélisse, de la famille des Lamiaceae, est un sous-arbrisseau en touffes, vivace. Les tiges dressées se composent de feuilles opposées d'aspect gaufré, rugueuses au toucher, à l'odeur citronnée. Les fleurs, irrégulières, blanches ou rosées, sont groupées en verticilles espacés. Initialement originaire de Turquie, et présente de façon spontanée dans les bois, les bords des chemins, les haies et autres lieux frais, la mélisse est cultivée notamment en Europe de l'Est. La feuille, de forme ovale présente un limbe mince denté ou crénelé sur les bords. La

surface inférieure est de couleur plus claire que la face supérieure de couleur vert vif. La face supérieure se caractérise par une pilosité épars (Bruneton, 2016). La mélisse est illustrée ci-après (figure 7).



Figure 7 : *Melissa officinalis* (Fleurentin, 2013)

Les parties utilisées en phytothérapie sont les feuilles séchées, devant contenir au moins 1 % d'acide rosmarinique. L'extrait sec de mélisse est obtenu à partir de la feuille avec de l'eau chaude (ou un solvant hydro-alcoolique) et contient au moins 2 % d'acide rosmarinique (Bruneton, 2016).

La mélisse contient une huile essentielle en faible teneur (0,05 %) pour laquelle 78 composés ont été décrits. L'huile essentielle se caractérise par la présence d'aldéhydes monoterpéniques (citronnellal, citrals (géraniol + nérol)) accompagnés de méthylhepténone (produit de dégradation du citral), et de plusieurs dizaines de composés majoritairement terpéniques (Bruneton, 2016). La composition, la qualité et la teneur en huile essentielle sont influencées par l'origine, le climat, la date de récolte et les conditions de stockage de la plante (Anton et Wichtl, 2003). D'autres constituants ont cependant été isolés des feuilles : triterpènes ; acides-phénols dérivés de l'acide caféique (acide rosmarinique, acides méliques) ; dérivé benzaldéhyde ; flavonoïdes (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

La mélisse possède des propriétés anxiolytiques, sédatives, antispasmodiques et antidépressives. Elle peut également être indiquée dans le syndrome du dysfonctionnement cognitif.

Les données concernant la pharmacologie de la mélisse sont nombreuses. Traditionnellement, ses feuilles ont été utilisées dans le traitement des états de nervosité et dans les troubles d'origine digestive. **Elles sont aujourd'hui indiquées dans les troubles du sommeil d'origine nerveuse et les troubles fonctionnels gastro-intestinaux.** Le constituant principal à l'origine des propriétés serait le citronnellal. Les propriétés anxiolytiques sont dues à une potentialisation du GABA par inhibition de l'enzyme GABA-transaminase (Anton et Wichtl, 2003), induisant une augmentation du taux de GABA. De plus, l'extrait réduit le taux de corticostérone sérique chez les souris de façon significative. Or les hormones corticostéroïdes régulent la prolifération de nouvelles cellules ou la mort de cellules matures dans le cerveau adulte. Ainsi la mélisse augmente la prolifération cellulaire dans le cerveau et la différenciation des neuroblastes, diminue le taux de corticostérone et augmente le taux de GABA (Yoo et al., 2011), (Sarris et al., 2011). Son activité sédative a également été étudiée. L'effet sédatif de l'extrait hydroalcoolique sur le système nerveux central est montré chez la souris par voie intra-péritonéale, de même que celui de l'huile essentielle qui diminue la motilité des souris (3 mg/kg *per os*). À faible dose, l'extrait hydroalcoolique potentialise le sommeil induit par le pentobarbital ; à plus forte dose, il cause une analgésie périphérique. *In vitro*, une interaction avec les récepteurs nicotiniques et muscariniques centraux a également été démontrée. L'acide rosmarinique dans les extraits aqueux serait responsable de leur activité antioxydante (ANSM, 2020). La mélisse est également connue pour ses propriétés antidépressives. Des études *in vitro* ont montré que l'extrait aqueux et le méthanol inhibaient légèrement la MAO-A et que l'extrait éthanol avait un effet antidépresseur dans le test de la nage forcée chez la souris en augmentant la neurotransmission de la noradrénaline. Néanmoins, ces résultats sont en contradiction avec ceux obtenus dans d'autres études : certains tests ont observé une diminution de l'immobilité dans la nage forcée chez la souris. D'autres études se sont intéressées aux propriétés neuroprotectrices. Une étude, sur du cerveau de rat, a montré que l'extrait de méthanol de mélisse avait une activité inhibitrice de la GABA-T (4-aminobutyrate transaminase). D'autres travaux *in vitro* ont montré que la mélisse avait une activité neuroprotectrice. Le traitement des cellules PC12 avec l'extrait de méthanol de mélisse protège les cellules contre la toxicité de H₂O₂ dans les tests de viabilité cellulaire. De plus, des extraits aqueux et de méthanol ont montré une réduction significative de la formation intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), montrant un effet neuroprotecteur significatif (Shakeri et al., 2016). Chez l'Homme, dans la maladie d'Alzheimer, l'extrait éthanol de mélisse et le citral ont une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase dose et temps dépendants, mais ces effets n'ont pas été observés ultérieurement. Ainsi, selon le solvant, les caractéristiques sont différentes (Shakeri et al., 2019). De récents essais confirment l'action stimulante de la mélisse sur la cognition par une action sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques. Elle améliore la cognition du chien âgé et les scores sur le maintien des apprentissages (May, 2014).

iii) *Études cliniques*

Chez l'animal :

Chez le chat, une étude a été réalisée pour évaluer les effets d'un régime de contrôle contenant du L-tryptophane par rapport à un régime contenant en plus de la mélisse, de l'oligofructose et des peptides de poisson sur le cortisol urinaire (marqueur du stress). Elle a montré que, comparé à un régime contenant uniquement du L-tryptophane, un régime supplémenté en mélisse, en peptides de poisson, en oligofructose et en L-tryptophane entraîne une diminution du rapport cortisol/créatinine urinaire, traduisant une baisse du niveau de stress. L'effet de la mélisse seule n'a pas été étudié (Jeusette et al., 2021).

À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve clinique de l'utilisation de la mélisse comme anxiolytique chez le chien, bien qu'elle soit utilisée par de nombreux vétérinaires dans les troubles comportementaux tels que le stress, l'anxiété, les troubles liés à l'âge et les problèmes digestifs. Des essais rigoureux sont nécessaires pour étayer son utilisation chez cette espèce (Hale, 2021).

Chez l'Homme :

Une étude réalisée en double aveugle, avec contrôle placebo, a montré que la prise d'un traitement à base d'extrait de mélisse (contenant 2 % d'acide rosmarinique) est généralement associée à des améliorations de l'humeur et des performances cognitives (Scholey et al., 2014). Une autre étude a montré qu'un complément alimentaire contenant de l'extrait de mélisse améliore l'anxiété légère à modérée (Cases et al., 2010).

Une étude a évalué les effets d'un extrait standardisé de mélisse (contenant 500 µg/ml de citral) chez des patients atteints d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer. Les patients ont été divisés en deux groupes : l'un a reçu l'extrait de mélisse, l'autre un placebo. Cette étude a duré quatre mois. Le groupe ayant reçu la mélisse a obtenu une amélioration significative des capacités cognitives par rapport au groupe contrôle (Akhondzadeh, 2003).

iv) *Tolérance*

Aucun effet secondaire n'a été décrit et aucune contre-indication, à l'heure actuelle, n'est identifiée (Anton et Wichtl, 2003). Aucune donnée sur des signes de toxicité aiguë ou chronique n'a été signalée et la teinture de mélisse n'est pas génotoxique (Bruneton, 2016). La prise de nourriture retarde le temps pour atteindre le maximum en concentration sérique en acide rosmarinique, augmentant ainsi l'exposition à la molécule, et diminuant le maximum de concentration et la biodisponibilité (Noguchi-Shinohara et al., 2015).

v) *Usage*

En médecine humaine, les posologies pour les EPS sont de 2 à 4 ml jusqu'à trois fois par jour (EMA, 2014).

En médecine vétérinaire, l'idéal est de répartir les administrations en trois prises par jour. La mélisse se retrouve principalement sous forme d'EPS, la posologie est donnée par les laboratoires. La dose pour les teintures est de 0,5 - 1,5 ml/10 kg. La posologie pour l'herbe séchée est de 25 à 300 mg/kg et celle pour l'infusion de 5 à 30 g par tasse d'eau, avec un quart à une demi-tasse pour 10 kg (Wynn et Fougère, 2007).

vi) *Associations possibles*

En cas de vomissement de stress chez le jeune, il est possible d'associer la mélisse avec la réglisse et la gentiane. Lors de diarrhée de stress chez le chien de compétition, son association avec la passiflore et le noyer est intéressante. En cas de troubles de l'endormissement, il est possible de l'associer avec l'eschscholtzia, la passiflore, le griffonia. Dans le cas d'anxiété permanente, il est intéressant de la mettre avec la passiflore et le houblon. Enfin, dans l'anxiété du chien âgé avec des troubles de la cognition, il est possible de l'utiliser avec le ginkgo et le curcuma (May, 2014).

e) Aubépines (*Crataegus laevigata* = *Crataegus oxyacantha*, *Crataegus monogyna*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

Les aubépines, de la famille des Rosaceae, sont des arbustes épineux, de deux à cinq mètres de hauteur, communs dans de nombreuses zones tempérées de l'hémisphère nord. Les feuilles sont de couleur vert foncé à vert-brun et ont trois, cinq ou sept lobes obtus pour *C. laevigata* ou trois ou cinq lobes aigus dans le cas de *C. monogyna*. Les fleurs sont groupées en corymbes et ont cinq sépales triangulaires, cinq pétales de couleur blanc-jaune à brunâtre et de nombreuses étamines. Le pseudo-fruit de *C. monogyna* est brun-rouge à rouge sombre, il est couronné par les restes des cinq sépales et les restes du style. Il contient une graine, lisse et luisante, insérée dans un fruit brun-jaune à paroi épaisse. Celui de *C. laevigata*, plus allongé, est composé de deux à trois drupes et est généralement surmonté par les restes des deux styles (Bruneton, 2016). L'aubépine est illustrée ci-après (*figure 8*).



Figure 8 : *Crataegus monogyna* (Fleurentin, 2013)

***Crataegus monogyna*, *C. laevigata*, et leurs hybrides donnent les baies, les feuilles et les fleurs.** Dans le cas de la feuille et de la fleur, la Pharmacopée admet qu'elle puisse « plus rarement » provenir « d'autres espèces européennes de *Crataegus* comme *C. pentagyna* ». La baie contient au moins 0,06 % de procyanidines, exprimés en chlorure de cyanidine. La feuille et la fleur sont les rameaux florifères séchés, entiers ou coupés. L'aubépine contient au moins 1,5 % de flavonoïdes, exprimés en hypéroside. La feuille et la fleur d'aubépine permettent l'obtention de : l'extrait fluide quantifié d'aubépine qui contient au moins 0,8 % et au maximum 3 % de flavonoïdes, exprimés en hypéroside ; l'extrait sec d'aubépine qui contient au moins 2,5 % (extraits aqueux) ou au moins 6 % (extraits hydroalcooliques) de flavonoïdes, exprimés en hypéroside (Bruneton, 2016).

Les rameaux fleuris contiennent des acides triterpéniques pentacycliques, des amines aromatiques, une trace d'huile essentielle, des acides-phénols, des flavonoïdes (1 - 2 % dans la feuille et la fleur, beaucoup moins dans les fruits) et des proanthocyanidols (2 - 3 % dans la feuille et la fleur). Les feuilles et les fleurs contiennent de l'hypéroside et du rutoside. D'autre part, elles contiennent des flavones (vitexine, orientine, isovitexine). La composition de la fraction proanthocyanidolique des feuilles et des fleurs est caractéristique. La composition en oligomères des fleurs, des feuilles et des fruits est la même : seule la quantité totale change. Il y a également des variations en fonction du temps (fleur en bouton ou épanouie), et sans doute aussi en fonction d'autres facteurs (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

L'aubépine est utilisée en tant qu'anxiolytique. Elle possède également des propriétés sédatives. Cette plante est sympatholytique.

L'aubépine est réputée pour être active sur le myocarde. Cet effet est intéressant dans le cadre du comportement, ce dernier ayant des conséquences directes sur le système cardiovasculaire. L'action sur le myocarde pourrait résulter d'une synergie due à plusieurs composants, en particulier aux oligomères procyanidoliques. Les études expérimentales publiées tendent à montrer les effets positifs des extraits d'aubépine sur la contractilité et le débit myocardique (aussi bien sur un organe isolé que sur un animal entier) et son activité hypotensive ainsi que sa propension à diminuer les résistances vasculaires périphériques. Les potentialités antiarythmiques ont également été démontrées. Les extraits hydroalcooliques et les procyanidols augmentent le débit coronarien sur organe isolé ; il en est de même *in vivo* (*per os* et chez plusieurs espèces animales). L'action impliquerait une inhibition de la phosphodiesterase de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). En effet, une augmentation de l'AMPc a été mise en évidence sur des cellules d'endothélium veineux en culture (Bruneton, 2016). Les propriétés sédatives et anxiolytiques ont également été étudiées. L'effet thérapeutique dépend du solvant d'extraction. Des études de laboratoire *in vivo* chez les rongeurs ont montré un effet sédatif de l'extrait aqueux, dans des tests comportementaux à cause de la présence d'oligomères procyanidoliques solubles dans l'eau. Ces derniers sont tranquillisants. Quant à la teinture alcoolique et l'extrait méthanolique, ils sont antispasmodiques grâce à la présence de flavonoïdes (Fleurentin, 2018). D'autres études *in vivo*, chez des souris, ont montré que l'administration d'extrait d'aubépine réduit de manière significative et dose-dépendante le comportement exploratoire, réduit l'activité verticale et horizontale, ce qui suggère que les extraits peuvent avoir des activités anxiolytiques et sédatives sur le système nerveux central. De plus, cette étude a montré des effets analgésiques centraux et périphériques, médiés par le système opioïde endogène. Ces résultats étayent l'utilisation de l'aubépine pour diminuer le stress, la nervosité, les troubles du sommeil et la douleur (Can et al., 2010). D'autres études *in vivo* ont montré l'effet protecteur contre les maladies neurodégénératives (Ali et al., 2017). L'aubépine a une activité antioxydante élevée, inhibant les effets de l'acétylcholinestérase (Martinelli et al., 2021).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, les études concernant l'utilisation de l'aubépine seule s'intéressent à son utilisation dans les pathologies cardiaques. Les études concernant son utilisation dans les troubles du comportement chez cette espèce s'appliquent aux nutraceutiques. Une étude clinique randomisée et contrôlée a été réalisée chez 69 chiens (38 mâles et 31 femelles) de races différentes, présentant de l'anxiété et du stress. Parmi ces chiens, 34 ont reçu l'aliment de contrôle, et 35 ont reçu le nutraceutique. L'étude a duré 45 jours, la répartition dans les deux groupes étant aléatoire. Les deux aliments respectaient les recommandations pour les taux de protéines, de glucides et d'acides gras, et en contenaient les mêmes quantités. Le nutraceutique contenait en plus des comprimés composés de 60 % à 80 % de protéines hydrolysées, 20 à 40 % de minéraux et substances à base de plantes (*Punica granatum*, *Valeriana officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Tilia species*, *Crataegus oxyacantha*, L-théanine,

L-tryptophane). Les marqueurs du fonctionnement du système neuroendocrinien (sérotonine, dopamine, bêta-endorphine, noradrénaline, cortisol) et du stress (métabolites dérivés de l'oxygène réactif) ont été mesurés au début et à la fin de l'étude. Les résultats ont montré une augmentation significative de la concentration plasmatique en sérotonine, en dopamine et en bêta-endorphine et une diminution significative de la concentration plasmatique en noradrénaline et en cortisol dans le groupe ayant reçu le nutraceutique. De plus, les métabolites dérivés de l'oxygène ont diminué de façon significative dans le groupe ayant reçu le nutraceutique. Ces résultats, montrant une diminution du niveau de stress, sont intéressants. Néanmoins, l'efficacité de l'aubépine seule n'a pas été évaluée. De plus, les chiens n'avaient pas eu d'évaluation comportementale lors du recrutement ni pendant l'étude. Ainsi, des études plus approfondies sont nécessaires pour valider les changements de comportement (Sechi et al., 2017).

Bien qu'il y ait peu d'études sur l'utilisation de l'aubépine dans le cadre du comportement chez le chien, l'utilisation de teinture mère de cette plante est souvent recommandée dans le traitement de l'anxiété liée à la dépendance relationnelle, dans la diminution du stress et dans la gestion de problèmes comportementaux chez cette espèce (Quintavalla, 2024).

Chez l'Homme :

Chez l'Homme, une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été réalisée chez 264 patients (81 % de femmes, âge moyen de 44,6 ans) présentant de l'anxiété généralisée. Cent-trente d'entre eux ont reçu le médicament SympathyND (contenant de l'extrait sec de sommités fleuries de *Crataegus oxyacantha*, de l'extrait sec des parties aériennes fleuries d'*Eschscholtzia californica* et du magnésium) et 134 ont reçu le placebo. Le traitement a montré une diminution significative du score total et du score somatique de l'échelle d'anxiété de Hamilton, montrant une diminution de l'anxiété (Hanus et al., 2004).

iv) Tolérance

Administrée au rat à la dose de 3 g/kg *per os*, l'aubépine ne provoque aucun effet toxique. Il en est de même lors d'administration prolongée à la dose de 0,3 g/kg/j d'extrait pendant 26 semaines. L'extrait n'est pas mutagène sur les tests standards. Des auteurs disent que la mutagénicité observée chez *Salmonella typhimurium* serait liée au quercétol. La cancérogénicité de l'aubépine n'a pas été évaluée, et ses effets sur la reproduction et le fœtus n'ont été que très peu étudiés (rat, lapin). Au cours des essais cliniques et d'études post-commercialisation, il n'a pas été noté d'effets indésirables sévères. Les effets éventuellement observés sont rares, mineurs et leur imputabilité n'a pas toujours été établie (troubles gastro-intestinaux, étourdissements, maux de tête). À priori, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse (Bruneton, 2016).

Plusieurs études ont donné une valeur d'environ 6 000 mg/kg pour sa toxicité, qui est donc relativement faible (Can et al., 2010).

v) *Usage*

La plupart des prescripteurs affirment que les effets s'observent après six semaines de traitement. Chez l'Homme, les posologies sont : pour l'herbe séchée 0,1 – 10 g ; pour les extraits standardisés (4 – 30 mg de flavonoïdes au total) 150 - 900 mg quotidiennement ; pour les infusions et les décoctions 5 – 30 g par tasse d'eau avec une tasse TID ; pour les teintures, 0,25 à 5 ml TID (Wynn et Fougère, 2007).

Chez l'animal de compagnie, les posologies recommandées sont : pour l'herbe séchée, 25 – 300 mg/kg en trois prises ; pour les infusions et les décoctions, 5 – 30 g par tasse d'eau et un quart à une demi-tasse pour 10 kg ; pour les teintures, 0,5 à 1,5 ml/10 kg en trois prises. Pour les EPS, les doses sont recommandées par les laboratoires, et il faut en général donner 2 à 3 ml/10 kg TID (Wynn et Fougère, 2007).

Les études ont montré que l'aubépine interagissait avec les glycosides cardiaques, la théophylline, la caféine, la papavérine, le nitrate de sodium, l'adénosine, les barbituriques et l'adrénaline. Des interactions peuvent se produire avec des anticoagulants et des antihypertenseurs (Wynn et Fougère, 2007).

vi) *Associations*

Dans le cas d'anxiété permanente, il est possible d'associer l'aubépine avec la passiflore et la valériane. Enfin, pour préparer à l'endormissement, il est possible d'y ajouter l'eschsoltzia (May, 2014).

Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques des plantes anxiolytiques (tableau II).

Tableau II : Principales caractéristiques des plantes anxiolytiques

Plantes	Passiflore	Houblon	Tilleul	Mélisse	Aubépine
Propriétés	Anxiolytique Sédative	Anxiolytique Sédative	Anxiolytique Sédative	Sédative Antispasmodique Anxiolytique Antidépresseive Neuroprotectrice	Anxiolytique Sédative
Principes actifs Mode d'action présumé	Flavonoïdes et autres molécules non connues Action sur le système GABA	Acides alpha, +/- bêta	Molécules aromatiques Alcools terpéniques Action sur le GABA	Anxiolytique : citronnellal : action sur le GABA Antidépresseive : extrait aqueux et méthanol : inhibition de la MAO-A ; extrait éthanol : augmentation de la neurotransmission de noradrénaline Effet neuroprotecteur : extrait aqueux et méthanol : réduction de la formation intracellulaire de ROS	Oligomères procyanidoliques : action sur le myocarde
Types de préparations dont on dispose d'études dans la littérature Espèces concernées	<u>Porc</u> : extrait hydrosoluble <u>Chien</u> : résultats non disponibles en anglais <u>Homme</u> : extrait	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : extrait sec	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : complément alimentaire	<u>Chat</u> : complément alimentaire <u>Chien</u> : non <u>Homme</u> : complément alimentaire, extrait de mélisse	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : complément alimentaire
Associations	<u>Stress ponctuel</u> : aubépine, houblon, mélisse, valériane <u>Anxiété</u> : valériane, millepertuis <u>Troubles mineurs du sommeil</u> : aubépine <u>Insomnies</u> : griffonia, eschscholtzia	<u>Stress</u> : passiflore, valériane <u>Troubles du sommeil</u> : eschscholtzia, griffonia	Pas de recommandation en médecine vétérinaire	<u>Stress avec des vomissements</u> : réglisse, gentiane <u>Stress avec de la diarrhée</u> : passiflore, noyer <u>Insomnie</u> : eschscholtzia, passiflore, griffonia <u>Anxiété</u> : passiflore, houblon <u>Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin</u> : ginkgo, curcuma	<u>Anxiété</u> : passiflore, valériane <u>Préparation à l'endormissement</u> : eschscholtzia

2) Les principales plantes sédatives et hypnotiques

Les effets sédatifs entraînent une baisse de la vigilance, de l'activité motrice et de l'agitation, et les hypnotiques induisent rapidement le sommeil (Fleurentin, 2018). Pour évaluer l'action sédatrice et hypnotique des plantes, les études cherchent à montrer un effet sur les récepteurs aux benzodiazépines et la modulation du système GABA. Pour cela, des tests comportementaux mesurent l'activité locomotrice et le temps d'endormissement. Des questionnaires et des échelles sont réalisés pour avoir des critères objectifs. Cela évalue l'effet sur l'insomnie, la qualité du sommeil et le comportement.

a) Eschscholtzia (*Eschscholtzia californica*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

L'*eschscholtzia* ou pavot de Californie, est une plante de la famille des Papaveraceae, originaire de la Californie où il colonise de vastes étendues, à la fois sur les dunes côtières et dans les plaines et les vallées arides. C'est une plante annuelle, qui se caractérise par des tiges cannelées, des feuilles vert glauque découpées très profondément en segments linéaires et par des fleurs à deux sépales et quatre pétales libres de couleur jaune à jaune orangé. De nombreuses étamines entourent un ovaire uniloculaire (Bruneton, 2016). L'*eschscholtzia* est illustré ci-dessous (*figure 9*).

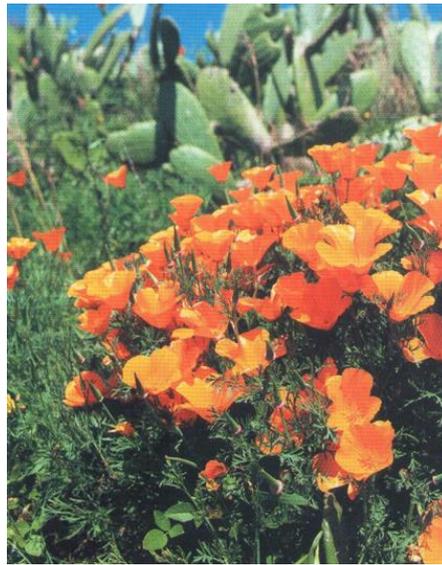


Figure 9 : *Eschscholtzia californica* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, la partie utilisée est constituée par les parties aériennes fleuries séchées. Elles contiennent au moins 0,5 % et au maximum 1,2 % d'alcaloïdes totaux, exprimés en californidine (Bruneton, 2016).

La composition de la plante est assez bien connue, en particulier concernant les alcaloïdes. Elle renferme des pavines majoritaires et caractéristiques du genre (*eschscholtzine*, *californidine* en particulier), de la *protopine*, des *aporphines*. Les *benzophénanthridines* (*sanguinarine*, *chélérythrine*) ne sont présentes qu'à l'état de traces dans les feuilles et les tiges, mais sont, avec l'*allocryptopine* et la *protopine*, les principaux alcaloïdes des racines (lesquelles sont beaucoup plus riches en alcaloïdes totaux que les tiges) (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

L'*eschscholtzia* est une plante sédatrice. Elle peut également être utilisée pour ses propriétés anxiolytiques.

La bibliographie s'accorde sur les propriétés et sur le fait que les principes actifs ne sont pas identifiés avec certitude. L'activité anxiolytique s'explique par le fait que certaines

molécules, en particulier la protopine, se fixent sur les récepteurs aux benzodiazépines comme cela a été montré *in vitro* (Paul, 2004). Cette activité se retrouve lors d'administrations à faibles doses (25 mg/kg de plante sèche) *in vivo*. L'activité sédatrice est observée avec des doses plus fortes (100 à 400 mg/kg de plante sèche). Il a été montré que la teinture d'eschsoltzia augmente la durée du sommeil induit chez la souris et diminue l'activité motrice de cet animal par voie intrapéritonéale. *In vitro*, c'est un spasmodique. L'extrait hydroalcoolique est sédatif et anxiolytique chez la souris. Cette double activité est antagonisée par le flumazénil, un antagoniste du récepteur aux benzodiazépines. Des observations ponctuelles chez l'Homme ont montré que le nébulisat d'eschsoltzia diminue le délai d'endormissement, mais cela n'a pas été confirmé par des essais cliniques. Un essai clinique a évalué les propriétés anxiolytiques d'un mélange d'eschsoltzia, d'aubépine et de magnésium, mais ses conclusions ne peuvent pas être prises en compte pour apprécier l'activité propre d'eschsoltzia seul (Bruneton, 2016). D'autres alcaloïdes se lient aux récepteurs sérotoninergiques.

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, les études concernant l'utilisation de l'eschsoltzia pour le comportement sont réalisées sur des compléments alimentaires. Parmi elles, on retrouve celle réalisée sur le complément alimentaire DiRelaxND. C'est une étude randomisée contrôlée par placebo qui a été conduite chez le chien anxieux. Pour rappel, vingt-et-un chiens (10 femelles et 11 mâles) de races différentes, entre un et 15 ans, avec des troubles liés à l'anxiété ont participé à l'étude. Treize chiens ont reçu une complémentation en nutraceutique contenant de l'eschsoltzia (55,2 mg/kg), du houblon (55,2 mg/kg), de l'ashwagandha (55,2 mg/kg), de la passiflore (8 mg/kg), de l'huile de krill (3 %), de la vitamine E (24 mg) et de la vitamine B6 (100 mg/kg). Les huit autres chiens ont reçu le placebo. Les effets ont été évalués grâce au questionnaire C-BARQ complété par les propriétaires. Cette étude a montré une amélioration significative de l'anxiété chez les chiens recevant le complément. Aucun effet secondaire n'a été rapporté (Scandurra et al., 2022).

Chez l'Homme :

Une étude prospective a évalué les effets d'un complément alimentaire à base d'eschsoltzia et de valériane (un comprimé était composé de 80 mg d'extrait d'eschsoltzia et 32 mg d'extrait de valériane). Les 36 patients sélectionnés étaient des adultes cochant les critères d'insomnie de la classification des troubles du sommeil et avec un score de sévérité d'insomnie supérieur à 7. Ils ont reçu jusqu'à quatre comprimés pendant quatre semaines chaque soir. Au bout d'un mois, le score a diminué de 30 % et la durée de sommeil a augmenté de manière significative. Cela montre les effets sédatifs. Les informations concernant le nombre de comprimés à prendre ne sont pas données. Il aurait été intéressant d'avoir un groupe contrôle placebo (Abdellah et al., 2020).

iv) *Tolérance*

Il n'y a pas de toxicité lors d'une utilisation à court terme chez la souris. Il n'y a pas de donnée sur la toxicité à moyen et long terme (Bruneton, 2016), (Paul, 2004).

v) *Usage*

La prise d'eschsoltzia le soir est intéressante pour ses actions sédatives. En médecine humaine, les posologies sont les suivantes : pour l'herbe séchée, 1 – 10 g TID ; pour les infusions et les décoctions, 5 – 30 g par tasse d'eau jusqu'à une tasse TID ; pour les teintures, 0,25 – 5 ml TID (Wynn et Fougère, 2007).

Chez les animaux de compagnie, les posologies recommandées sont : pour l'herbe séchée, 25 – 400 mg/kg dans l'idéal en trois prises ; pour les infusions, 5 – 15 g par tasse d'eau et un quart à une demi-tasse pour 10 kg, dans l'idéal en trois fois par jour ; pour les teintures 0,5 – 2 ml/10 kg en trois prises. Les doses pour les EPS sont fournies par les laboratoires, il s'agit de 2 – 3 ml/10 kg (Wynn et Fougère, 2007).

L'eschsoltzia peut avoir des effets additifs avec les benzodiazépines ou les médicaments ayant des propriétés anxiolytiques ou sédatives. Il peut potentialiser les IMAO (Wynn et Fougère, 2007). Il faut prendre des précautions (liées aux alcaloïdes) chez les très jeunes et chez les femelles gestantes (May, 2014).

vi) *Associations*

Il est possible d'associer l'eschsoltzia avec diverses plantes selon le trouble rencontré. Dans le cas d'éréthisme cardiaque de l'animal âgé et anxieux, son association est possible avec l'aubépine et le ginkgo. En cas d'anxiété permanente, elle peut être associée avec la valériane et la passiflore. En cas de dépression, il est intéressant d'associer l'eschsoltzia avec le millepertuis et le griffonia. Enfin, en cas de diarrhée de stress, il est judicieux de l'associer avec la mélisse, le noyer, la réglisse (May, 2014).

b) Valériane (*Valeriana officinalis*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

La valériane, de la famille des Caprifoliaceae, est une espèce collective très polymorphe regroupant, à l'état naturel, plusieurs sous-espèces qui diffèrent entre elles par leur degré de ploïdie. Le type diploïde ($2n = 14$ (*V. officinalis*)) est une herbe vivace à tige creuse et cannelée qui porte des feuilles en rosette à la base, opposées sur la tige. Les feuilles comprennent de 11 à 19 folioles toutes de même largeur. Les fleurs zygomorphes, pentamères, de couleur blanche ou rosée, se regroupent en inflorescences cymeuses terminales. L'espèce commune dans les bois humides, les fossés et au bord des cours d'eau d'une grande partie de l'Europe,

est cultivée pour les besoins de la droguerie. Les autres sous-espèces ont des caractères très proches. La racine de valériane est fournie par la culture, qui concerne les octoploïdes. Le rhizome, gris-jaune ou gris-brun clair, est conique à cylindrique, il est masqué par de nombreuses racines, longues (10 cm et plus) et de faible diamètre qui le recouvrent le plus souvent entièrement ; les racines latérales, sont peu nombreuses. Le rhizome est accompagné de stolons à nœuds saillants et entre-nœuds striés, de 20 à 50 mm de longueur (Bruneton, 2016). La valériane est illustrée ci-dessous (*figure 10*).



Figure 10 : *Valeriana officinalis* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, la racine de valériane est utilisée. Elle est constituée par les organes souterrains séchés, entiers ou fragmentés de *V. officinalis*, comprenant le rhizome entouré des racines et les stolons. Les organes souterrains entiers ou fragmentés contiennent au moins 4 ml/kg d'huile essentielle et au moins 0,17 % d'acides sesquiterpéniques, exprimés en acide valérénique ; les organes souterrains coupés contiennent au minimum 3 ml/kg d'huile essentielle et au minimum 0,10 % d'acides sesquiterpéniques, exprimés en acide valérénique. La racine de valériane sert à l'obtention de l'extrait hydroalcoolique sec de valériane. Il est produit à partir de la racine en utilisant de l'éthanol de 45 à 80 % ou du méthanol de 40 à 55 %, sa teneur en acides sesquiterpéniques est au minimum de 0,25 % exprimés en acide valérénique ; l'extrait aqueux sec de valériane est produit à partir de la racine avec de l'eau au minimum à 60°C. Sa teneur en acides sesquiterpéniques est au minimum de 0,02 % exprimés en acide valérénique. La teneur en acides sesquiterpéniques de la teinture de valériane est au minimum de 0,015 % (Bruneton, 2016).

Les substances pouvant intervenir dans l'activité sont de nature terpénique : sesquiterpènes et iridoïdes. Les sesquiterpènes les plus importants sont des acides carboxyliques cyclopentaniques (non volatils : acide valérénique, acide acétoxyvalérénique et, dans les racines mal conservées, acide hydroxyvalérénique ; d'autres volatils : valérénal, valérianol, valérénol et ses esters (acétate, valérate), valéranone, alcool kessylique, eudesmatriène et autres carbures). Ces sesquiterpènes constituent une fraction de l'huile

essentielle qui renferme aussi de nombreux monoterpènes. Les iridoïdes (des valépotriates) sont très spécifiques. Ils sont dérivés de l'iridane (par exemple valtrate, isovaltrate, acévaltrate). De structures très proches les uns des autres, ils forment un mélange difficile à séparer dans lequel valtrate et isovaltrate sont largement majoritaires. La teneur en valépotriates est généralement comprise entre 0,8 et 1,7 %. Enfin, des traces d'alcaloïdes ont été isolées des parties souterraines ainsi que des lignanes, des flavonoïdes, divers acides-phénols et de l'acide gamma-amino-butérique (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

La valériane est une plante sédatrice, décontractante musculaire. Elle possède également des propriétés anxiolytiques.

La bibliographie sur la pharmacologie de la valériane est composée de nombreuses données qui sont souvent contradictoires, d'autant plus difficiles à interpréter que les extraits testés ont une composition différente (et très rarement précisée), et que les voies d'administration et les espèces animales utilisées varient. Il est reconnu que la valériane a une activité de tranquillisant mineur, mais la controverse sur l'identité des substances responsables de cet effet n'est pas entièrement close. L'activité, un moment liée aux esters du boméol, a rapidement été attribuée aux valépotriates. Les travaux expérimentaux conduits avec ces iridoïdes sur différentes espèces animales ont effectivement montré une diminution de l'activité locomotrice chez la souris, un effet spasmolytique, une diminution de l'agressivité chez le chat (Bruneton, 2009). D'autres auteurs utilisant des tests comportementaux ne mettent en évidence aucune activité (Bruneton, 2009). De plus, on sait depuis longtemps que les valépotriates sont absents de la plupart des préparations commerciales, notamment des teintures, et qu'ils sont partiellement dégradés et très mal absorbés au niveau du tube digestif. On a ensuite exploré les potentialités des sesquiterpènes (valéranone et acide valérénique). La valéranone est hypotensive et anticonvulsivante, l'acide valérénique est anticonvulsivant et déprimeur du système nerveux central chez la souris (voie IP) et légèrement sédatif. Les expérimentations les plus récentes ont surtout concerné des extraits totaux. *In vitro*, l'extrait aqueux stimule la libération et inhibe le captage du GABA au niveau des terminaisons nerveuses. D'autres données montrent l'affinité des extraits aqueux et hydroalcooliques pour les récepteurs au GABA et l'inhibition du métabolisme de ce même médiateur par l'acide valérénique. L'interaction de l'acide valérénique avec les récepteurs au GABA expliquerait l'activité anxiolytique de l'extrait aqueux mise en évidence par certains auteurs chez les rongeurs (voie orale). Testé chez la souris (IP), l'extrait éthanolique dépourvu de valépotriates ne modifie en rien la motilité, la nociception ou la température corporelle. Cependant, il s'oppose, comme l'acide valérénique, aux convulsions déclenchées par la picrotoxine. Il prolonge le sommeil induit par le thiopental. D'autres essais suggèrent l'intervention de flavonoïdes (ligands des récepteurs aux benzodiazépines) ou une interaction de lignanes avec les récepteurs à l'adénosine (Bruneton, 2016).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, au cours de laquelle un diffuseur de *Valeriana officinalis* a été utilisé pendant 30 minutes, n'a pas montré de différence chez les chiens néophobes. Néanmoins, le nombre de chiens était limité à 28, et l'administration a eu lieu une seule fois sur une courte durée, et aucune mesure du stress n'avait été prise (Taylor et Madden, 2016).

Chez l'Homme :

Huit études cliniques, chez l'Homme, dont cinq réalisées en double aveugle, ont mis en évidence une réduction du temps d'endormissement et une amélioration de la qualité du sommeil chez des patients insomniaques légers, recevant des extraits aqueux ou alcooliques (Fleurentin, 2018).

Une étude randomisée en double aveugle avec contrôle placebo a été réalisée chez 64 patients souffrant de stress. Ces derniers ont reçu 100 mg d'extrait de racine de valériane ou un placebo trois fois par jour. Les résultats ont montré des changements de connectivité fonctionnels cérébraux, en relation avec l'anxiété. Ces effets sont visibles par électroencéphalographie et l'étude des ondes alpha et thêta. L'activité oscillatoire alpha reflète la baisse de l'activité corticale associée à un état de relaxation et une diminution de l'anxiété (Roh et al., 2019).

De nombreuses études ont montré que les composants de l'huile essentielle et leurs produits de dégradation apportent leur contribution à l'activité mais l'activité de l'extrait global ne correspond pas à la somme des effets de chaque substance isolée (Anton et Wichtl, 2003).

iv) Tolérance

Chez les rongeurs, la toxicité aiguë ou chronique des extraits apparaît négligeable et, chez l'humain, le seul cas publié de « surdosage » (20 g de poudre de racine) s'est traduit par des symptômes modérés qui ont régressé en 24 heures. Aucune donnée sur des éventuelles conséquences d'un usage au long cours de la valériane et de ses préparations n'est connue. Les effets indésirables recensés au cours des essais cliniques et des études de suivi sont rares et toujours minimales (céphalées, troubles digestifs transitoires), en particulier dans le cas des extraits aqueux. Quelques cas d'hépatite ont été rapportés, le plus souvent imputables à d'autres plantes présentes dans le mélange ingéré. Dans un cas, imputable à la valériane, l'identité et la pureté de la plante n'ont pas été vérifiées. Les valépotriates, inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques, sont des nucléophiles fortement cytotoxiques, mutagènes et génotoxiques. Quand ces molécules sont présentes dans la préparation, elles se dégradent très vite. Leurs produits de dégradation (les baldrinals) conservent, avant d'être détoxifiés par conjugaison, une cytotoxicité et une mutagénicité résiduelle. Ils peuvent donc, en théorie,

constituer un risque au niveau digestif. Ce dernier n'est pas documenté mais il est préférable d'utiliser des préparations dépourvues de valépotriates. Il semble qu'aucun cas d'interaction médicamenteuse impliquant la valériane n'ait été publié. L'expérimentation (*in vitro* et *in vivo*) montre que les préparations de valériane n'inhibent que très faiblement, et sans conséquence significative, les enzymes à cytochrome P450. Chez l'animal, l'extrait de valériane augmente la durée du sommeil induit par les barbituriques (Bruneton, 2016).

Une étude toxicologique réalisée sur le rat, la souris et le chien, consistant à administrer un mélange d'aubépine, de passiflore et de valériane pendant 180 jours, a évalué le gain ou la perte de poids, les conditions physiques, la consommation d'eau et de nourriture, l'examen anatomopathologique des organes. Tous les résultats étaient négatifs, montrant que l'administration chronique ne présente pas de signe de toxicité (Tabach et al., 2009).

v) *Usage*

Un traitement de trois à quatre semaines est nécessaire pour voir des résultats. En médecine humaine, les posologies recommandées sont : pour l'herbe séchée, 1 – 10 g TID ; pour les décoctions, 5 – 30 g par tasse d'eau, TID (jusqu'à six fois par jour) ; pour les teintures, 1 – 5 ml TID (Wynn et Fougère, 2007).

Chez le chien, les posologies sont : pour l'herbe séchée, 25 – 300 mg/kg en plusieurs prises ; pour les décoctions, 5 – 30 g par tasse d'eau et un quart à une demi-tasse pour 10 kg ; pour les teintures, 0,5 - 1,5 ml/10 kg/j en plusieurs administrations par jour. Enfin, la valériane est disponible en EPS et les posologies sont indiquées par les laboratoires (en général les EPS s'administrent à 2 ml/10 kg/j) (Wynn et Fougère, 2007).

Cette plante peut interagir avec les barbituriques et les autres déprimeurs du système nerveux central (Wynn et Fougère, 2007). Chez les animaux, il faut prendre des précautions chez les femelles gestantes et les très jeunes (May, 2014).

vi) *Associations*

Il est possible d'associer la valériane avec d'autres plantes pour obtenir des synergies. Lors d'insomnies, elle peut être utilisée avec l'eschscholtzia et la passiflore. En cas d'anxiété installée et ancienne, son association avec la passiflore et la mélisse est intéressante. Lors de dépression avec anxiété permanente il est opportun de l'associer avec le mucuna et le millepertuis (May, 2014).

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques des plantes sédatives (tableau III).

Tableau III : Principales caractéristiques des plantes sédatives

Plantes	Eschscholtzia	Valériane
Propriétés	Sédative Anxiolytique	Sédative Anxiolytique
Principes actifs Mode d'action présumé	Alcaloïdes : protopine : fixation sur les récepteurs aux benzodiazépines Autres alcaloïdes : liaison aux récepteurs sérotoninergiques	Valéranone : hypotensive Acide valérénique : dépresseur du SNC, sédatif Action sur le GABA
Types de préparations dont on dispose d'études dans la littérature Espèces concernées	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : complément alimentaire	<u>Chien</u> : diffuseur <u>Homme</u> : extraits aqueux, extraits alcooliques
Associations	<u>Anxiété</u> : valériane, passiflore <u>Dépression</u> : millepertuis, griffonia <u>Diarrhée de stress</u> : mélisse, noyer, réglisse	<u>Insomnies</u> : eschscholtzia, passiflore <u>Anxiété</u> : passiflore, mélisse ou mucuna, millepertuis

3) Les principales plantes antidépressives

Les antidépresseurs stimulent l'humeur et agissent à l'opposé des sédatifs qui diminuent l'activité centrale (Fleurentin, 2018). Pour évaluer l'action antidépressive des plantes, les études cherchent à montrer des effets sur les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine, de la dopamine, de la noradrénaline, sur la modulation du système neuroendocrinien et plus globalement sur l'immunité ou le facteur d'activation plaquettaire (PAF). L'activité locomotrice est mesurée dans des tests comportementaux. Chez l'Homme, il y a des mesures de performances mentales et des mesures de capacités de concentration. Les indices hormonaux de stress peuvent également être évalués (cortisol, testostérone, ratio testostérone sur cortisol (TCR), nombre de lymphocytes T circulants, nombre de CD4, de CD8, de *natural killer* (NK) et de lymphocytes B). Enfin, des échelles sont mises au point pour avoir des critères d'évaluation plus objectifs. Ces mesures évaluent l'effet sur la dépression, sur les performances mentales, sur les capacités de concentration et d'apprentissage, sur la réduction du stress.

a) Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

Le millepertuis, de la famille des Hypericaceae, est une herbe vivace, très commune sur le bord des chemins de l'Europe et de l'Amérique du Nord. Il a des tiges dressées et rameuses à deux côtes longitudinales plus ou moins saillantes. Les feuilles, petites, sont opposées et

sessiles. Le limbe, de couleur vert foncé, est parsemé de ponctuations translucides et bordé de petits points glanduleux noirs (amas cellulaires envahis par des pigments). Les fleurs ont cinq pétales jaunes légèrement asymétriques ponctués sur les bords, et cinq sépales verts, des poches sécrétrices noires. Les étamines, nombreuses, sont soudées en trois faisceaux et les trois carpelles sont surmontés de styles rouge foncé (Bruneton, 2016). Le millepertuis est illustré ci-dessous (*figure 11*).



Figure 11 : *Hypericum perforatum* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, les parties utilisées sont les sommités fleuries séchées, entières ou fragmentées récoltées pendant la floraison. Le millepertuis contient au moins 0,08 % d'hypericines totales. L'extrait sec quantifié de millepertuis renferme : de 0,1 à 0,3 % d'hypericines totales ; au moins 6 % de flavonoïdes exprimés en rutine (Bruneton, 2016).

La sommité fleurie fournit 0,6 à 3 ml/kg d'huile essentielle, des triterpènes et des stérols. Elle est riche en composés phénoliques : acides caféiques, acide chlorogénique, proanthocyanidols et flavonoïdes. Ces derniers sont abondants (2 – 4 %) : hypéroside, rutoside, quercitroside et isoquercitroside, astilboside, miquelianoside et concentrés dans les fleurs, des bisflavones. Une trace de xanthones est présente dans les tiges. Les composés caractéristiques du millepertuis sont des dérivés polyprénylés bicycliques du phloroglucinol, présents dans les fleurs et dans les fruits : hyperforine (2 - 5 %), adhyperforine (0,2 - 1,8 %). Les constituants responsables de la coloration du suc contenu dans les ponctuations noirâtres des feuilles et des fleurs sont des naphthodiantrones (hypéricine, pseudohypéricine et, dans la plante fraîche, protohypéricine et protopseudohypéricine) (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

Le millepertuis est une plante aux vertus antidépressives. Il est également anxiolytique.

D'après la bibliographie, différents constituants du millepertuis pourraient être responsables de son action antidépressive mais les données ne s'accordent pas toutes sur le

rôle des molécules. L'hyperforine est actuellement considérée comme la principale responsable de cette action, mais des synergies sont évoquées par différents auteurs. Les tests habituellement mis en œuvre chez l'animal pour détecter une activité « antidépressive » montrent que le millepertuis exerce un effet stimulant sur le système nerveux central. L'hyperforine semble modifier la fluidité membranaire des neurones. Elle augmente la concentration intracellulaire en sodium, ce qui freine le recaptage des neurotransmetteurs au niveau des synapses (sérotonine, dopamine, noradrénaline) (Bruneton, 2016). Une étude chez des souris traitées avec un extrait de millepertuis a montré une inhibition dans le recaptage de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. Le millepertuis est la seule plante connue qui a une affinité pour les trois systèmes de neurotransmetteurs. Les propriétés antidépressives sont obtenues par l'augmentation de la neurotransmission des monoamines dont la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, le GABA et le L-glutamate (Khan et al., 2014). L'anxiété peut être associée à un stress oxydatif et à des altérations du système immunitaire. Les biomarqueurs du stress oxydatif (malondialdéhyde (MDA), catalase, interleukine-1...) ont ainsi permis d'évaluer les effets du millepertuis. L'administration de millepertuis peut améliorer l'anxiété et protéger le cerveau en modulant le stress oxydatif et l'inflammation : cette plante diminue le taux de peroxydation des lipides dans le lobe frontal, augmente l'expression du taux de facteur nucléaire – kappa B (NFkB, facteur de transcription impliqué, entre autres, dans la réponse au stress cellulaire) dans l'hippocampe et diminue l'expression de NFkB et PNFkB (forme active) dans le lobe frontal (Sevastre-Berghian et al., 2018). L'hyperforine pourrait également influencer les mécanismes dépendants de la calmoduline. Elle se lie au récepteur nucléaire des pregnanes, régulateur transcriptionnel des gènes codant les monooxygénases type cytochrome CYP3A impliquées dans le métabolisme de très nombreux médicaments. L'hyperforine augmente aussi l'expression de la P-glycoprotéine (P-gp) impliquée dans le transport d'efflux transmembranaire de divers médicaments. Les concentrations plasmatiques d'hyperforine mesurées après administration (voie orale) de 600 mg d'extrait de millepertuis sont voisines de 300 ng/ml, proches de celles qui inhibent *in vitro* le recaptage de la sérotonine au niveau synaptique. De plus, cette molécule est retrouvée dans le cerveau du rat après administration orale d'un extrait alcoolique de sommité fleurie (ce qui n'est pas le cas des autres constituants). L'hyperforine est active sur les modèles animaux standards utilisés pour évaluer une activité de type antidépressive, et cette activité est en grande partie corrélée avec la dose d'hyperforine administrée (Bruneton, 2016). L'activité IMAO de l'hypéricine initialement mise en évidence *in vitro* n'a pu être confirmée *in vivo* par les études ultérieures. Cette activité, de type IMAO-A, semble concentrée dans les fractions riches en flavonoïdes ; elle pourrait aussi être due aux xanthones, mais leur concentration est trop faible (0,0004 %). De plus, d'autres mécanismes pourraient être à l'origine des propriétés des extraits. L'extrait brut a une forte affinité pour les récepteurs GABAergiques et il a été démontré que des flavonoïdes comme l'amentoflavone possèdent, *in vitro*, une forte affinité pour le site de fixation des benzodiazépines. Cependant, on n'a pas observé d'inhibition de la fixation du flunitrazepam *in vivo* (chez la souris). L'hypéricine a une modeste affinité pour les récepteurs cholinergiques, mais n'a pas d'affinité pour les récepteurs adrénergiques ou GABAergiques (Bruneton, 2016). D'autres données affirment que l'hypéricine a un rôle majeur car elle inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline à partir de la synapse axoplasmique, mais aussi la

recapture de la dopamine, du GABA et du L-glutamate. Elle est active uniquement à très forte concentration. Comme les antidépresseurs classiques, les extraits de millepertuis agissent au niveau des récepteurs de la sérotonine (Anton et Wichtl, 2003). L'ensemble des substances (hyperforine, hypéricine, flavonoïdes, biflavones) a un rôle dans l'efficacité (Anton et Wichtl, 2003).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, une étude comparant l'hypéricine à 0,05 mg/kg et la fluoxétine à 1 mg/kg a été réalisée chez 18 animaux avec des troubles compulsifs (chiens qui chassent leur queue). Les chiens ont été répartis en trois groupes et les traitements ont été attribués à chaque groupe de façon aléatoire. Pendant 15 semaines, les chiens du groupe A ont reçu 0,05 mg/kg d'hypéricine par voie orale, ceux du groupe B ont reçu 1 mg/kg de fluoxétine par voie orale. Le groupe C était le groupe contrôle. Les changements de ce comportement étaient rapportés par les propriétaires ou par un vétérinaire. Les périodes de traitement ont été coupées en cinq intervalles : semaines 1 - 3, 4 - 6, 7 - 9, 10 - 12 et 13 - 15. Les résultats étaient significatifs. Cette étude a montré que les effets de l'hypéricine étaient supérieurs à ceux de la fluoxétine (Mosallanejad et al., 2015).

Chez l'Homme :

Des études cliniques ont également été menées chez l'Homme. Parmi elles, une étude réalisée en double aveugle, contrôlée par placebo, a évalué l'effet du millepertuis chez des patients atteints de dépression. Pendant quatre semaines, 105 patients ont suivi l'étude : un groupe a reçu trois fois 300 mg de comprimés enrobés contenant des extraits de millepertuis et l'autre groupe a reçu un placebo. L'efficacité a été mesurée via l'échelle de dépression de Hamilton, où un score a été attribué après deux et quatre semaines. Les résultats de cette étude étaient significatifs, montrant l'effet anti-dépresseur du millepertuis (Sommer et Harrer, 1994).

iv) Tolérance

Les données de toxicologie animale publiées sont rares. À priori, l'extrait de millepertuis n'a pas d'effet sur la reproduction des souris. Les notifications spontanées d'effets indésirables sont rares. La fréquence des effets indésirables du millepertuis rapportés dans les essais est de 1 à 3 % (symptômes gastro-intestinaux banals, fatigue, réactions allergiques mineures). En 2004, une synthèse méthodique des essais cliniques comparatifs, des études de suivi, des signalements aux organismes de vigilance et des cas publiés a montré qu'il n'y avait pas de différence en termes d'effets indésirables entre les extraits de millepertuis et le placebo, et que la fréquence des effets indésirables était plus faible avec les extraits de millepertuis qu'avec les antidépresseurs « classiques », et légèrement plus faible qu'avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). L'analyse des études d'observation

a révélé des taux d'abandon du traitement pour effets indésirables variant de 0 à 5,7 % (35 562 patients). Le millepertuis a été suspecté d'être à l'origine d'épisodes maniaques et d'un épisode psychotique chez des patients schizophrènes, mais l'imputation de ces troubles n'est pas solide. L'action photosensibilisante du millepertuis, liée à l'hypéricine, est bien connue chez l'animal, en particulier chez les ovins, tandis qu'elle est rare chez l'Homme. Le millepertuis est un inducteur enzymatique : il diminue la concentration plasmatique des médicaments habituellement dégradés par certaines isoenzymes du cytochrome P450. Cela entraîne la diminution de l'effet thérapeutique attendu et, à l'inverse, l'apparition de manifestations toxiques lors de l'arrêt du millepertuis dans le cas des médicaments à faible marge thérapeutique (comme la théophylline ou la digoxine). Les interactions les plus graves ont été observées avec des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), à l'origine de rejets de greffes. La prise de millepertuis expose à une réduction de l'effet anticoagulant de la warfarine. Un autre type d'interaction (pharmacodynamique) implique des molécules telles que la buspirone, la venlafaxine, la sertraline ou la fluoxétine. La résultante de cette interaction est l'apparition de symptômes caractéristiques d'un excès de sérotonine (Bruneton, 2016).

v) *Usage*

En médecine humaine, les posologies sont : pour l'herbe séchée, 1 – 10 g TID ; pour les teintures et les EPS, jusqu'à 900 mg d'extrait quotidiennement ; pour les infusions 5 – 30 g par tasse d'eau et une tasse TID, jusqu'à six par jour ; pour les teintures, 0,5 – 5 ml TID ; pour les EPS, 2 – 4 ml TID (Wynn et Fougère, 2007), (EMA).

Chez les animaux de compagnie, les posologies recommandées sont les suivantes : pour l'herbe séchée, 25 – 300 mg/kg en plusieurs prises ; pour les infusions 5 – 30 g par tasse d'eau et un quart à une demi-tasse pour 10 kg ; pour les teintures, 0,5 - 1,5 ml/10 kg idéalement en trois prises. Pour de meilleurs résultats, il faut utiliser de l'extrait qui contient l'ensemble des principes actifs efficaces (hyperforine, hypéroside, hypéricine). Seul l'EPS répond à ces critères, les doses sont données par les laboratoires (Wynn et Fougère, 2007).

Le millepertuis peut être utilisé lors de dépression, de peur, d'anxiété et de phobies (Schwartz, 2005). Cette plante permet de diminuer les doses d'un médicament allopathique et de réaliser un sevrage progressif.

Il ne faut jamais arrêter brutalement la prise de millepertuis et respecter un sevrage (Anton et Wichtl, 2003).

vi) *Associations*

Lors de dépression, le millepertuis peut être associé avec le griffonia et la valériane. En cas de dépression avec troubles cardiaques, il peut être associé avec l'aubépine et la passiflore. Lors d'anxiété permanente et d'automutilation, il est intéressant de l'associer avec la valériane et le griffonia. En cas de pertes de cognition, il est judicieux de l'associer avec le ginkgo et la

pervenche. Lors de dépression avec insomnie, il est possible de l'associer avec l'eschsoltzia, le griffonia, la rhodiola. Lors de granulome de léchage, il est possible de l'utiliser avec le griffonia, la bardane, le ginkgo (May, 2014).

b) Griffonia (*Griffonia simplicifolia*)

Compte tenu de son utilisation récente, la bibliographie du griffonia est encore assez restreinte.

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

Le griffonia est une plante légumineuse de la famille des Fabaceae, présente en Afrique. C'est un arbuste pérenne, qui peut être grimpant (jusqu'à 10 m de haut) ou non, et qui donne des gousses ovoïdes courtes contenant des graines noires aplaties (Schwartz, 2005). Les feuilles et les fleurs sont de couleur verte (Giurleo, 2017). Le griffonia est illustré ci-dessous (figure 12).



Figure 12 : *Griffonia simplicifolia* (Herbie's Herbs)

En phytothérapie, ce sont les graines de griffonia qui sont utilisées pour le comportement.

Les graines de griffonia sont riches en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), précurseur du neurotransmetteur sérotonine qui dérive de l'acide aminé essentiel L-tryptophane (Schwartz, 2005). La plante contient également des alcaloïdes et des lectines (Wang et al., 2013).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

Le griffonia est une plante antidépressive. Il possède aussi des propriétés anxiolytiques et sédatives.

L'activité antidépressive est liée à la présence de 5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine. Ainsi, la plante augmente le stock de sérotonine dans le cerveau. La sérotonine est métabolisée dans la glande pinéale et le 5-HTP est à l'origine d'une augmentation des taux plasmatiques de cortisol, de bêta-endorphine et de mélatonine plasmatiques (Den Boer et Westenberg, 1990). Des travaux de laboratoire ont montré une diminution significative de l'anxiété chez des rats après administration orale unique d'extrait sec de griffonia à différentes doses, comparé à un placebo (Carnevale et al., 2011). Il n'y a pas de rétrocontrôle, pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique. Une overdose ou des effets synergiques avec d'autres médicaments peuvent entraîner ce syndrome sérotoninergique qui se manifeste par des troubles gastro-intestinaux, de la léthargie, de l'hyperesthésie, de l'ataxie, des tremblements voire des crises d'épilepsie (Schwartz, 2005).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Une thèse vétérinaire a évalué l'efficacité du griffonia dans la prise en charge du syndrome d'hypersensibilité - hyperactivité en la comparant à celle de la fluoxétine. Deux chiens ont reçu 2 à 4 mg/kg/j de fluoxétine en une prise pendant une période de 28 jours et quatre chiens ont reçu l'EPS de *Griffonia simplicifolia* à 5 ml/kg/j en deux prises par jour. Tous les chiens ont reçu une thérapie comportementale 14 jours après avoir commencé le traitement. Cette dernière n'était pas standardisée. L'étude a eu lieu à l'école vétérinaire de Nantes et chez des vétérinaires comportementalistes de la ville. Tous les chiens de l'étude n'avaient pas encore été traités et ne recevaient pas de traitement concomitant pour une autre affection. Plusieurs races et plusieurs âges étaient représentés. Les résultats ont été évalués par les vétérinaires en se basant sur la grille ETEC (échelle d'évaluation des troubles émotionnels du chien) et les propriétaires ont répondu à un questionnaire. Les résultats sont variables. Compte tenu de la très faible taille de l'échantillon, il n'était pas possible de réaliser des statistiques. Les résultats ont tout de même montré une tendance à une diminution du score sérotonine après administration de fluoxétine ou de griffonia ainsi qu'une diminution du score ETEC. Cependant, les propriétaires n'ont pas été satisfaits du traitement à base de griffonia car ils n'ont noté aucune différence dans les symptômes. Au début de l'étude, le score dopamine était plus élevé que le score sérotonine. Or, le griffonia a un rôle sur le système sérotoninergique. D'autre part, la biodisponibilité de l'EPS et la durée d'action ne sont pas connues. Un traitement plus long serait peut-être nécessaire. Enfin, un impact de l'alimentation a été constaté. Il serait intéressant de refaire des études avec un groupe placebo, un échantillon de plus grande taille, un traitement plus long, et le choix des plantes en fonction du système de neuromédiateur sur lequel elles ont une action (Sambugaro, 2018).

Chez l'Homme :

En médecine humaine, plusieurs études ont montré l'effet antidépresseur du 5-HTP. Une étude en double aveugle a été menée sur 63 patients dépressifs qui ont reçu pendant six semaines du 5-HTP ou de la fluvoxamine. Cette étude a montré une meilleure réponse au 5-

HTP avec moins d'effets secondaires (Pöldinger et al., 1991). Néanmoins, un article conclut que seulement deux des 108 études répertoriées montraient réellement un effet bénéfique du 5-HTP par rapport au placebo dans la prise en charge de la dépression (Shaw et al., 2002).

iv) Tolérance

Des interactions avec les médicaments psychiatriques conventionnels (IMAO par exemple) et avec des plantes psychoactives ont été rapportées. D'anciennes données affirment que des intoxications peuvent survenir chez le chien avec des doses supérieures à 23,6 mg/kg et que le griffonia pourrait être létal à 128 mg/kg (Schwartz, 2005). **Les dernières recommandations affirment que l'administration de cette plante ne présente aucune contre-indication en médecine vétérinaire.** De fortes doses en début de traitement peuvent entraîner des nausées et des effets hypnotiques (May, 2014).

v) Usage

Le griffonia existe sous plusieurs formes galéniques. Il est possible de prescrire l'EPS à la dose de 1 à 3 ml pour 10 kg. Il est possible également de le donner en gélules ; il faut alors chercher des gélules d'extrait sec titrées à 30 % minimum de 5-HTP. Le chien étant un animal diurne, la prise doit se faire aux alentours de 17 heures, ce qui correspond à l'heure de sécrétion de la sérotonine. Pour les gélules d'extrait sec, il faut 100 à 200 mg/j pour un animal de 30 kg (May, 2014).

vi) Associations

Les associations sont fréquentes. Lors de troubles du sommeil, il est possible d'associer le griffonia avec l'eschscholtzia et la valériane. En cas d'anxiété avec troubles cognitifs, il est intéressant de l'associer avec le ginkgo et la pervenche. Lors de dépression, son association avec le millepertuis entraîne de bons résultats. Dans le cas de granulome de léchage chez les vieux chiens, son association peut être judicieuse avec la bardane, le ginkgo, le millepertuis (May, 2014).

Le tableau ci-dessous regroupe les caractéristiques des plantes antidépressives (tableau IV).

Tableau IV : Principales caractéristiques des plantes antidépressives

Plantes	Millepertuis	Griffonia
Propriétés	Antidépressive Anxiolytique	Antidépressive Anxiolytique Sédative
Principes actifs Mode d'action préssumé	Hyperforine : action sur les trois systèmes de neurotransmetteurs Hypéricine : activité IMAO Flavonoïdes : activité IMAO	5-HTP : augmentation de la quantité de sérotonine dans le cerveau
Types de préparations dont on dispose d'études dans la littérature Espèces concernées	<u>Chien</u> : hypéricine <u>Homme</u> : extrait	<u>Chien</u> : EPS <u>Homme</u> : 5-HTP
Associations	<u>Dépression</u> : griffonia, valériane <u>Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin</u> : ginkgo <u>Insomnie</u> : eschscholtzia, griffonia, rhodiola	<u>Troubles du sommeil</u> : eschscholtzia, valériane <u>Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin</u> : ginkgo et pervenche <u>Dépression</u> : millepertuis

4) Les principales plantes adaptogènes

Le groupe adaptogène regroupe des substances dont les propriétés doivent améliorer la capacité d'adaptation de l'organisme vis-à-vis des perturbations externes (telles que le stress) et internes. Elles doivent être administrées pendant au moins trois mois (Anton et Wichtl, 2003). Pour évaluer l'action adaptogène des plantes, les études cherchent à montrer des effets sur l'acétylcholinestérase, les IMAO, l'activité NK, la corticostérone et sur l'hypophyse. Elles cherchent également à montrer des effets anti-inflammatoires et anti-oxydants. Des tests comportementaux sont réalisés et des indicateurs du stress (adrénaline, corticostérone) sont mesurés. Cela évalue l'effet sur les performances mentales, la fatigue, la dépression, l'anxiété, les troubles de la cognition.

a) Rhodiola (*Rhodiola rosea*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

La rhodiola est une plante herbacée vivace de la famille des Crassulaceae. Elle est très résistante au froid et se trouve dans des régions montagneuses jusqu'à 4 000 mètres d'altitude en Europe du Nord, en Asie centrale et de l'Amérique du Nord jusqu'en Arctique. Elle pousse en touffe et peut mesurer 20 à 40 centimètres de hauteur. Les feuilles sont alternes, charnues, de couleur verte. Les fleurs de couleur jaune forment un corymbe. Les

racines et les rhizomes sont bien développés (Bruneton, 2016). La rhodiole est illustrée ci-dessous (figure 13).



Figure 13 : *Rhodiola rosea* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, ce sont les racines et les rhizomes de la rhodiole qui sont utilisés (Bruneton, 2016).

Les parties souterraines contiennent des acides-phénols, des flavonols, des proanthocyanidols, une trace d'huile essentielle à géraniol, des alcools monoterpéniques. Les phénylcalcoïdes sont considérés comme actifs (salidroside, rosavines). La composition de la racine et du rhizome est différente : le rhizome est quatre fois plus riche en salidroside (0,3 - 0,4 %) et rosavines (1,2 – 3 %) (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

La rhodiole est une plante adaptogène, traditionnellement utilisée contre le stress et en tant que stimulant physique et intellectuel. Elle possède également des propriétés anxiolytiques et antidépressives.

La bibliographie sur la pharmacologie de la rhodiole contient beaucoup de données qui tentent d'expliquer ses divers effets. Certaines concluent que des extraits divers et mal caractérisés exercent des effets anti-fatigue et protecteurs vis-à-vis du stress. D'autres études constatent divers effets sur le système nerveux central (antidépresseurs, adaptogènes, stimulants...) et des effets antioxydants, cardiovasculaires, anti-inflammatoires, métaboliques et endocrinologiques, sur l'activité électrique du cerveau, sur la dégradation des neuromédiateurs... (Bruneton, 2016). Les travaux expérimentaux réalisés sur des rongeurs ayant reçu une administration unique d'extrait hydroalcoolique de rhodiole (contenant 3 % de rosavin et 1 % de salidroside) aux doses de 10, 15 et 20 mg/kg ont eu des résultats significatifs. Ils ont montré que l'extrait de rhodiole avait des propriétés antidépressives, adaptogènes, anxiolytiques, et que ces effets ne sont pas dose dépendants (Perfumi et Mattioli, 2007). L'effet sur le système nerveux central a été démontré *in vitro*. En effet, il a été montré qu'un extrait alcoolique et deux glucosides inhibent l'action de l'acétylcholinestérase.

Cela expliquerait la stimulation de performances intellectuelles (Fleurentin, 2018). *In vivo*, une étude sur des rats exposés à la procédure CMS (*chronic mild stress*, « stress chronique léger »), dont les niveaux d'ingestion de saccharose étaient diminués, a montré que la prise d'extrait hydroalcoolique de rhodiole augmentait de manière significative la consommation de saccharose après trois semaines de traitement. Cet effet est comparable à celui des antidépresseurs classiques (Mattioli et al., 2009). L'effet antidépresseur a aussi été démontré *in vitro* sur des extraits aqueux et méthanoliques qui inhibent les enzymes monoamines oxydases B, s'opposant à la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline. L'effet antioxydant dans les maladies neurodégénératives a été démontré *in vitro*. Les extraits aqueux ont des propriétés antioxydantes vis-à-vis du tertbutylhydroperoxyde administré à des kératinocytes d'humain. Le salidroside diminue *in vitro* la mortalité des neurones soumis à la protéine bêta-amyloïde impliquée dans la dégénérescence des neurones par induction de la synthèse d'enzymes antioxydantes. De plus, le salidroside s'oppose à la mort de neurones induite par le 1-méthyl-4-phénylpyridinium grâce à son action qui neutralise les oxydants toxiques. Deux monophénols (salidroside et tyrosol) et trois alcools cinnamiques (rosarin, rosavin, rosin) sont les principaux composés actifs identifiés et entraînent une inhibition de l'acétylcholinestérase et une protection des neurones (Kim et al., 2021).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, une étude portant sur un nutraceutique contenant de la rhodiole a été réalisée. Soixante-deux chiens avec des antécédents de stress ont été invités à y participer. Au final, 52 ont pris part à l'étude. Le nutraceutique contenait également de la passiflore, du L-tryptophane, des phospholipides. Dans cette étude randomisée, en double aveugle avec contrôle placebo, 23 chiens ont reçu le complément pendant 14 jours, les 29 autres ont reçu le placebo. Les résultats ont été évalués grâce à un questionnaire renseignant les réactions des chiens face à divers *stimuli*, complété par les propriétaires. Ils ont montré une amélioration significative avec le traitement, contre pas de différence avec le placebo (Eaton et al., 2021).

Chez l'Homme :

Plusieurs études cliniques ont été menées chez l'Homme. Certaines ont montré les propriétés adaptogènes de la rhodiole. Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a été conduite chez 60 patients (hommes et femmes, âgés de 20 à 55 ans) atteints de burn-out. Ils ont été divisés en deux groupes de 30 personnes. Le premier groupe a reçu 576 mg d'extrait standardisé de rhodiole (SHR-5) par jour, et le second a reçu le placebo pendant quatre semaines. Le groupe ayant reçu le traitement de phytothérapie a obtenu des résultats significatifs avec un effet anti-fatigue qui augmente les performances mentales, la capacité de concentration et diminue le cortisol en réponse au stress (Olsson et al., 2009).

En médecine humaine, plusieurs études ont démontré les propriétés antidépresseuses de la rhodiole. L'une d'entre elles, réalisée en double aveugle et avec contrôle placebo, a

sélectionné 89 patients hommes et femmes, entre 18 et 70 ans, cochant des critères de dépression établis. Ils ont été répartis en trois groupes : le premier (31 patients) recevait 340 mg par jour d'extrait standardisé de rhodiole, le second (29 patients) 680 mg par jour (répartis en deux fois) et le troisième groupe (29 patients) recevait deux comprimés placebo par jour. Les trois groupes ont reçu le traitement pendant six semaines. Le groupe ayant reçu le traitement placebo n'a pas obtenu d'amélioration tandis qu'une amélioration significative de la dépression a été constatée chez les individus des deux premiers groupes (Darbinyan et al., 2007).

iv) Tolérance

La rhodiole ne présente aucune contre-indication, un surdosage pourrait être à l'origine d'agitation et d'excitabilité (May, 2014).

v) Usage

En médecine humaine, la dose quotidienne de rhodiole est de 144 – 400 mg (EMA, 2024).

Chez le chien, la rhodiole s'utilise en gélule de 200 mg d'extrait titré à 5 % de rosavines, 4 % de rosarines, 2 % de salidroside avec une gélule pour 20 kg. Elle est également disponible sous forme d'EPS et s'administre à la dose de 2 ml/10 kg. Enfin, il est possible de l'utiliser en décoction avec 5 g de poudre de rhizome pour quatre heures de décoction (May, 2014).

vi) Associations

Il est possible d'associer la rhodiole avec le ginseng et l'éleuthérocoque dans le trio classique de l'adaptation. En cas de dépression sérotoninergique, son association avec le griffonia est intéressante tandis qu'il faut l'utiliser avec le mucuna en cas de dépression dopaminergique. Enfin, chez le vieux chien cardiaque et anxieux avec des troubles cognitifs, elle peut être associée avec l'aubépine et l'olivier (May, 2014).

b) Éleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*)

i) Botanique, parties utilisées et principes actifs

L'éleuthérocoque, de la famille des Araliaceae, est un buisson épineux de deux à trois mètres de haut, fréquent en Sibérie orientale. Cette plante est aussi connue sous le nom de « ginseng de Sibérie ». Le rhizome, noueux, à surface brun-gris à brun-noir, se compose de nombreuses racines pouvant atteindre 15 cm de long et 1,5 cm de diamètre. Ces dernières ont une écorce qui adhère étroitement au xylème (Bruneton, 2016). La plante est illustrée ci-après (figure 14).



Figure 14 : *Eleutherococcus senticosus* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, les organes souterrains sont utilisés. Ils sont séchés, entiers ou coupés. Ils contiennent au minimum 0,08 % pour la somme de l'éléuthéroside B et de l'éléuthéroside E (Bruneton, 2016).

Les racines contiennent des polysaccharides (hétéroglycanes), des composés phénoliques (coumarines, lignanes, acides phényl-propaniques) et des éléuthérosides. Parmi eux, certains sont spécifiques et triterpéniques (éléuthérosides I-M), tandis que les autres sont banals : isofraxoside (éléuthéroside B₁), glucosides du syringarésinol (éléuthérosides D-E) et de l'alcool sinapylique, ester méthylique du galactose (éléuthéroside C) ; certains ne sont pas des hétérosides (daucostérol ou éléuthéroside A, sésamine ou éléuthéroside B₄) (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

L'éléuthérocoque est une plante adaptogène, également reconnue pour ses vertus neuroprotectrices.

Les données sur la pharmacologie de l'éléuthérocoque sont modestes. L'éléuthérocoque préviendrait et soulagerait les épisodes d'asthénie fonctionnelle, accroîtrait la résistance à l'effort et au stress : ce serait un « normalisateur des situations pathologiques », mais ceci n'est pas vérifiable. Ainsi, ce concept adaptogène ne peut être reconnu officiellement en raison de son imprécision et de la difficulté d'objectiver les paramètres cliniques (Bruneton, 2016). L'activité serait liée aux éléuthérosides. Des travaux conduits en laboratoire *in vivo* ont évalué l'effet de l'éléuthérocoque dans le test de la nage forcée chez la souris. Les effets de cinq extraits aqueux ont été mesurés (**extrait A** : 1,081 % éléuthéroside B, 0,048 % éléuthéroside E, 0,01 % isoflaxidine ; **extrait B** : 0,03 % éléuthéroside B, 0,26 % éléuthéroside E, 0,007 % isoflaxidine ; **extrait C** : 0,61 % éléuthéroside B, 3,32 % éléuthéroside E, 0,090 % isoflaxidine ; **extrait D** : 0,86 % éléuthéroside B, 0,51 % éléuthéroside E, 0,080 % isoflaxidine ;

extrait E : 1,54 % éléuthéroside B, 0,32 % éléuthéroside E, 0,044 % isoflaxidine). Les extraits C, D et E ont induit une augmentation significative du temps de nage. Les extraits C et D ont inhibé la réduction de l'activité NK et l'augmentation de corticostérone induite par la nage forcée. Les résultats de cette étude suggèrent que l'éléuthéroside E contribue à l'action anti-fatigue, à la réduction de l'activité NK et à l'inhibition de l'élévation de la corticostérone (Kimura et Sumiyoshi, 2004). Néanmoins, la capacité de l'éléuthérocoque à améliorer les performances physiques n'a pas été établie au cours d'essais *versus* placebo chez des volontaires sains. Un essai contrôlé a été conduit chez des sujets souffrant d'un « syndrome de fatigue chronique » : l'éléuthérocoque et le placebo ont eu, après deux mois, un effet ne différant pas de façon statistiquement significative. Une méta-analyse de 13 essais chinois a montré que l'éléuthérocoque entraînait une amélioration du déficit neurologique à court terme chez des patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (AVC). Néanmoins, les biais de cette étude étant nombreux, il n'existe pas de conclusion fiable pour justifier de cette utilisation (Bruneton, 2016).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, une étude a comparé l'effet de la supplémentation en éléuthérocoque et en églantine à celle en TrekrezanND, un adaptogène artificiel pendant un mois. Le groupe de contrôle et le groupe d'expérimentation contenaient cinq chiens de travail chacun. Le premier modèle a utilisé des chiots malinois de six mois en transition alimentaire (de chiot à adulte). Le premier groupe expérimental a reçu TrekrezanND à 50 mg après le repas du matin. Le deuxième groupe expérimental a reçu des comprimés contenant 35 mg de rhizomes secs et de racines d'éléuthérocoque et 5 mg de vitamine C pendant le repas, matin et soir. Dans la deuxième phase de l'étude, des chiens bergers allemands d'un an et deux mois ont été utilisés lors de la transition de l'alimentation naturelle à l'alimentation sèche. Ils ont reçu matin et soir pendant le repas, 5 g de pulpe broyée de fruit d'églantier séché *Rosa majalis*. Avant et après l'étude, les chiens des groupes de contrôle et des groupes expérimentaux ont été pesés, leur température a été prise et une biochimie sanguine a été réalisée. L'état général et le comportement ont aussi été évalués pendant l'expérience. Les supplémentations en éléuthérocoque et en TrekrezanND ont montré des effets adaptogènes. Chez les malinois, le gain de poids est accéléré, les indicateurs de la lignée sanguine rouge sont améliorés de 20 %, le niveau de glucose est diminué de 15 %, et l'activité de l'alanine aminotransférase (ALT) est diminuée de 10 à 18 % et a corrigé l'activité de la créatine kinase (CK). Le médicament TrekrezanND a un effet ergotrope plus important. L'utilisation de TrekrezanND et d'éléuthérocoque pour le maintien de l'homéostasie pendant les périodes sensibles de l'ontogénèse est recommandée (Sadykova et al., 2020).

Chez l'Homme :

Chez l'Homme, une étude clinique a été réalisée chez des sportifs qui pratiquent l'endurance. Trente participants ont reçu l'équivalent de 4 g/j de racine séchée sous forme

d'extrait éthanolique d'*Eleutherococcus senticosus*, ou 2 g/j de racine séchée sous forme d'extrait éthanolique de *Panax ginseng*, ou un placebo pendant six semaines. Des tests avant et après le traitement ont été réalisés pour évaluer les effets de la supplémentation sur le cortisol, la testostérone, le TCR, le nombre de lymphocytes T circulants, le nombre de CD4, de CD8, de NK et de lymphocytes B. Les variables du système immunitaire n'ont pas changé de façon significative quel que soit le traitement. En revanche, chez le groupe ayant reçu l'éleuthérocoque, une diminution du TCR a été constatée. Ce résultat suggère que, contrairement aux attentes initiales (augmentation plutôt que diminution des indices hormonaux de stress), l'éleuthérocoque augmente la réponse au stress en dessous d'un certain seuil, et il la diminue au-dessus d'un autre. Cela est compatible avec d'autres recherches (Gaffney et al., 2001).

iv) Tolérance

Aucune donnée fiable n'est disponible sur les effets indésirables possibles de l'éleuthérocoque par manque d'études (Bruneton, 2016). À ce jour, il n'y a pas de toxicité connue. Chez le chien, la DL50 est supérieure à 33 ml/kg *per os* pour l'extrait éthanolique (Wynn et Fougère, 2007). Cette plante est contre-indiquée en cas de diabète ou de maladie auto-immune.

v) Usage

En médecine humaine, les posologies sont de : pour l'herbe séchée, 3 – 10 g TID ; pour les infusions et les décoctions, 5 – 30 g par tasse d'eau, une tasse TID ; pour l'extrait fluide, 1 – 2 ml TID ; pour la teinture, 1 – 5 ml TID (Wynn et Fougère, 2007).

Chez le chien, les posologies recommandées sont : pour l'herbe séchée, 25 – 400 mg/kg idéalement en trois prises ; pour les infusions et les décoctions, 5 – 30 g par tasse d'eau et un quart de tasse pour 10 kg idéalement en trois prises ; pour la teinture, 0,5 – 2 ml/10 kg idéalement en trois prises. Les posologies des EPS sont fournies par les laboratoires (Wynn et Fougère, 2007).

vi) Associations

Généralement, l'éleuthérocoque est associé à d'autres plantes adaptogènes ou anxiolytiques pour obtenir des synergies.

c) Ginseng (*Panax ginseng*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

Le ginseng sauvage « de Corée », officinal en République Populaire de Chine, est devenu très rare et a laissé la place à un ginseng de culture (Corée). D'autres ginsengs sont utilisés : le ginseng à cinq feuilles cultivé en Amérique du Nord, *P. quinquefolius* ; le ginseng *san-chi*, *P. notoginseng*, officinal en République Populaire de Chine où il jouit d'une réputation de tonique et d'hémostatique ; le ginseng du Japon, *P. pseudoginseng* subsp., *japonicus* cultivé en Chine, au Vietnam et au Japon, considéré comme antipyrétique, stomachique et expectorant ; les variétés *bipinnatifidus* et *angustifolius* du *P. pseudoginseng*. Le ginseng est une petite plante à feuilles palmatilobées, à ombelles de fleurs blanches et à baies rouges. Il est spontané dans les zones montagneuses du Népal à la Mandchourie, de la Sibérie orientale à la Corée, mais ses gîtes ont été surexploités. La racine de ginseng porte à la partie inférieure de nombreuses radicelles fines (absentes dans le ginseng rouge). La surface est jaune pâle ou crème, striée longitudinalement. Le ginseng est cultivé en Asie (Corée, Chine), mais le marché est également approvisionné par les cultures mises en place en Amérique du Nord. On nomme ginseng « blanc » la racine lavée, débarrassée de ses racines secondaires, séchée au soleil ou dans un four et le plus souvent pelée. Le ginseng « rouge » doit sa couleur brun-rougeâtre à un étuvage préalable (Bruneton, 2016). Le ginseng est illustré ci-dessous (figure 15).



Figure 15 : *Panax ginseng* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, on utilise la racine séchée entière ou coupée, désignée sous le nom de ginseng blanc, ou soumise à la vapeur et séchée, désignée sous le nom de ginseng rouge de *P. ginseng*. Le ginseng contient au minimum 0,4 % de la somme de ginsénosides Rg1 et Rb1 (Bruneton, 2016).

De très nombreux composés ont été décrits dans la racine : polysaccharides, glycopeptides (panaxanes), vitamines, stérols, acides aminés et peptides, huile essentielle (caractérisée par sa richesse en carbures sesquiterpéniques), polyènes (panaxynol, panaxytriol). Les très nombreux saponosides isolés de la racine sont, à l'exception d'un seul, des hétérosides de génines tétracycliques de la série du dammarane. Tous les ginsengs n'ont pas la même composition : s'ils renferment pour la plupart certains des ginsénosides présents dans la racine

du ginseng de Corée (mais dans des proportions différentes), ils renferment également des saponosides spécifiques, hétérosides du protopanaxadiol et du protopanaxatriol (Bruneton, 2016).

ii) Propriétés pharmacologiques

Le ginseng est une plante adaptogène. Il améliore la mémorisation.

Les données sur la pharmacologie du ginseng cernent difficilement ses propriétés, bien que dans la médecine orientale, il a une réputation très ancienne de tonique, de reconstituant, de « générateur d'une jeunesse nouvelle » (Bruneton, 2016). L'activité adaptogène est souvent attribuée aux ginsénosides. Ils font d'ailleurs l'objet de nombreuses recherches pharmacochimiques, la plupart ayant lieu dans les pays asiatiques, et seuls les résumés de ces études parviennent en Europe. Certains possèdent des activités spécifiques mais aucun, à l'état pur, n'est employé en thérapeutique. Les ginsénosides se lient à différents récepteurs et les métabolites formés dans le tube digestif représentent les constituants actifs. Ils stimulent l'activité intellectuelle via l'hypophyse, augmentent la densité capillaire et la capacité d'oxygénation des muscles du squelette, améliorent la mémoire (Anton et Wichtl, 2003). De nombreux effets des extraits et des ginsénosides ont été décrits et explorés *in vitro* et chez l'animal : effets biochimiques, endocrinologiques, neurophysiologiques, immunologiques (immunostimulants, activateurs de la phagocytose, etc.). Des tests de laboratoire ont montré que l'administration de ginseng chez la souris et le rat augmentait la résistance au stress dans le test d'immobilisation et le test au froid, et que le ginseng renforçait les capacités physiques dans le test de la nage chez le rat et l'oxygénation musculaire (Fleurentin, 2018). Une autre étude, réalisée chez le rat, a évalué les effets du ginseng et du diazépam sur l'élévation de noradrénaline induite par le stress dans le cerveau et l'hypothalamus. La noradrénaline a été mesurée dans le cerveau et l'hypothalamus des rats par spectrophotofluorimétrie, la corticostérone plasmatique a été mesurée par fluorimétrie. Le diazépam a été administré à la dose de 0,2 et 0,5 mg/kg par voie intrapéritonéale et le ginseng à 50 et 100 mg/kg par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant le stress. Chez des rats non stressés, le diazépam et le ginseng n'ont pas modifié la noradrénaline. En revanche, ils ont tous deux atténué l'élévation de noradrénaline induite par le stress et l'élévation de corticostérone dans le plasma (Bhattacharyya et Sur, 1999). La racine de ginseng aurait un effet stimulant sur le système nerveux central, elle augmenterait la résistance à la fatigue et au stress, améliorerait la mémoire, aurait un effet anabolisant, et agirait en complément des thérapeutiques des affections cardiovasculaires et des cancers. C'est du moins ce qui est rapporté sur la seule base d'observations chez l'humain et de différentes études réalisées chez l'animal avec de fortes doses souvent administrées par voie parentérale. Régulièrement, des articles de synthèse tentent de résumer l'essentiel de ces données (Bruneton, 2016). Les peptidoglycanes à activité hypoglycémiant, les dérivés polyacétyléniques et quelques polysaccharides contribuent également à l'activité globale des extraits (Anton et Wichtl, 2003).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Chez le chien, une étude en double aveugle, randomisée, a évalué l'effet d'un complément alimentaire (GerivetND) à base de *Panax ginseng* et de levure chez les individus gériatriques pendant huit semaines. Pour faire partie de l'étude, les chiens devaient présenter des signes cliniques de comportement gériatrique. L'étude comportait deux groupes : le premier (composé de 41 chiens) a reçu le complément contenant 40 mg d'extrait de ginseng et 693 mg de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par comprimé ; le deuxième groupe (composé de 39 chiens) a reçu seulement la levure (un comprimé contenant 693 mg de levure). Les propriétaires, par un questionnaire et des échelles visuelles, ont évalué les chiens avant l'étude, une fois par semaine pendant la durée de l'étude, et à 12 et 16 semaines après l'étude. La première partie du questionnaire interrogeait sur le comportement et sur les performances physiques du chien avec un score allant de 0 à 4. La seconde partie contenait trois échelles visuelles : une pour le comportement « alerte », une pour la « qualité de vie » et une pour la « locomotion ». La troisième partie concernait les possibles effets secondaires (changement d'appétit, vomissements...). L'utilisation de ginseng a amélioré de façon significative les variables mesurées. Il n'y a pas eu de changement dans les analyses de sang et d'urine et aucun effet secondaire n'a été noté (Hielm-Björkman et al., 2007).

Chez l'Homme :

Plusieurs études ont été menées chez l'Homme pour évaluer l'effet du ginseng sur les performances physiques. Néanmoins, la plupart n'ont pas montré de différence significative avec le placebo. D'autres études ont évalué les effets du ginseng sur les performances cognitives. L'une a été menée chez 112 patients de plus de 40 ans en bonne santé qui ont été divisés en deux groupes. Un groupe a reçu 400 mg d'extrait standardisé de ginseng par jour et l'autre un placebo pendant huit à neuf semaines. Les patients ont passé plusieurs tests pour évaluer leurs performances (tests de réactions visuelles et auditives, test de frappe des doigts, test de fluence verbale...). Les résultats ont montré une amélioration significative des performances cognitives chez le groupe ayant reçu le ginseng (Kennedy et Scholey, 2003).

iv) Tolérance

La toxicité aiguë du ginseng chez les rongeurs est négligeable, et l'on n'a pas noté de signe de toxicité chronique chez le chien (90 jours). On n'a pas non plus rapporté d'effet sur la reproduction et le développement (rats). Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves au cours des essais cliniques (diarrhée, insomnie, céphalées, réactions cutanées). Dans les années 1970, on a décrit un syndrome d'abus de ginseng, plus que douteux, ainsi que des épisodes maniaques et des céphalées difficiles à interpréter. Le ginseng serait susceptible de provoquer une hausse tensionnelle. On a aussi suspecté un lien entre la prise de ginseng et des écoulements et saignements vaginaux, des tensions mammaires, des réactions cutanées, voire un syndrome de Stevens-Johnson. Le lien de causalité entre ces événements et le ginseng est souvent douteux : en effet, on ne sait pas quel ginseng a été utilisé, ni s'il s'agissait

d'un mélange, si le produit était falsifié ou bien encore s'il était associé à d'autres traitements. Les interactions médicamenteuses parfois décrites sont également délicates à interpréter (Bruneton, 2016).

Le ginseng n'a pas de contre-indication aux doses thérapeutiques en médecine vétérinaire. Le surdosage provoque de la tachycardie, de l'insomnie, de l'hypertension et de l'agressivité (May, 2014).

v) *Usage*

En médecine humaine, les posologies varient s'il s'agit de ginseng rouge ou blanc (EMA, 2023).

Chez le chien, le ginseng s'utilise sous forme de gélules de poudre micronisée ou d'EPS. Il est associé à d'autres plantes ou à des bourgeons. Les posologies sont indiquées par les laboratoires.

vi) *Associations*

Le ginseng peut être utilisé avec le tribulus, l'ortie aérienne et la prêle lors de la préparation à une compétition sportive. Lors de troubles de la cognition chez les chiens âgés, il peut être utilisé avec le ginkgo, le curcuma et le mucuna. Lors de dépression, il est possible de l'associer avec le ginkgo et le millepertuis (May, 2014).

d) Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

i) *Botanique, parties utilisées et principes actifs*

Le ginkgo, appartenant à la famille des Ginkgoaceae et également nommé « arbre aux quarante écus », est un arbre dioïque à feuilles caduques d'origine orientale, qui peut atteindre 40 mètres de haut. Il est caractérisé par des organes reproducteurs particuliers et par un « fruit » d'odeur désagréable. L'arbre, introduit en Europe au début du XVIII^{ème} siècle, fait l'objet de cultures (Corée, Chine, sud-ouest de la France, Caroline du Sud) permettant d'alimenter le marché pharmaceutique en feuilles. Celles-ci, habituellement bilobées, peuvent être presque entières ou très divisées. Le pétiole comporte deux faisceaux de tissu conducteur qui se divisent dans le limbe, ce qui donne à ce dernier un aspect strié très caractéristique. La feuille comprend un pétiole et un limbe en éventail habituellement bilobé, incisé irrégulièrement sur son bord distal (Bruneton, 2016). Le ginkgo est illustré ci-après (*figure 16*).



Figure 16 : *Ginkgo biloba* (Fleurentin, 2013)

En phytothérapie, ce sont les feuilles qui sont utilisées. Elles doivent être séchées, elles sont entières ou fragmentées, et doivent contenir au minimum 0,5 % de flavonoïdes, calculés en hétérosides flavonoïques. L'extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo, préparé à partir de la feuille renferme entre 22 et 27 % d'hétérosides flavoniques, entre 2,6 et 3,2 % de bilobalide, entre 2,8 et 3,4 % de ginkgolides (A, B et C) et, au maximum, 5 ppm d'acides ginkgoliques (Bruneton, 2016).

La feuille de ginkgo contient entre autres des alcools, des sucres simples et des polysaccharides. Elle contient aussi deux groupes de composés avec des propriétés pharmacologiques intéressantes : des flavonoïdes (de 0,5 à 1 %) et des terpènes. Les flavonoïdes sont représentés par une vingtaine d'hétérosides flavonoïdiques, construits sur trois génines (kaempférol, quercétol et isorhamnétol). Les bourgeons sont les organes les plus riches en flavonoïdes acylés. La feuille renferme aussi des flavan-3-ols, des proanthocyanidols et des biflavonoïdes. Les diterpènes des feuilles du ginkgo sont connus sous le nom de ginkgolides A, B, C et J. L'amande centrale renferme pour sa part de la ginkgotoxine potentiellement toxique. Les feuilles renferment des acides ginkgoliques et des ginkgols (Bruneton, 2016).

ii) *Propriétés pharmacologiques*

Le ginkgo est une plante adaptogène. Il possède également un effet favorisant la mémoire.

La bibliographie sur la pharmacologie du ginkgo est très riche. De nombreuses propriétés sont attribuées aux ginkgolides et principalement au ginkgolide B. Il s'agit d'inhibiteurs du PAF, médiateur phospholipidique intercellulaire sécrété par les plaquettes, les leucocytes, les macrophages et les cellules endothéliales vasculaires. Ce médiateur est impliqué dans divers processus : agrégation plaquettaire, thromboformation, réaction inflammatoire, allergie, bronchoconstriction. Cette propriété anti-PAF et celles des flavonoïdes, en particulier leur

capacité à piéger les radicaux, pourraient expliquer les très nombreuses propriétés de l'extrait de ginkgo observées chez l'animal. Cet extrait est présenté comme un vasorégulateur (à la fois vasodilatateur artériolaire, vasoconstricteur veineux et renforceur de la résistance capillaire), un inhibiteur de la cyclo-oxygénase et de la lipoxigénase, un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et érythrocytaire. Il diminue l'hyperperméabilité capillaire, améliore l'irrigation tissulaire, active le métabolisme cellulaire en particulier au niveau cortical (en augmentant le captage du glucose et de l'oxygène). Les travaux en laboratoire ont montré que les fractions terpéniques prolongent la survie de rats en hypoxie ; elles protègent les neurones et les astrocytes des méfaits de l'ischémie transitoire (Bruneton, 2016). Des études *in vitro* ont montré qu'il permettait une augmentation du seuil de l'hypoxie, surtout au niveau cérébral (Anton et Wichtl, 2003). L'effet sur la mémoire a été démontré en laboratoire. Des rats stressés et traités avec du ginkgo ont une capacité d'apprentissage qui augmente. Ils grimpent rapidement sur un mât pour éviter un choc électrique au niveau du plancher. Cet effet serait dû à un effet antistress mis en évidence avec une diminution d'adrénaline et de corticostérone après l'administration d'extrait et à la diminution du nombre de récepteurs adrénergiques aux benzodiazépines. L'effet a également été mis en évidence en médecine humaine, où plusieurs études cliniques ont montré son intérêt dans l'insuffisance cérébrale du patient âgé ou de pertes de mémoire (Ahlemeyer et Krieglstein, 2003). Depuis peu, sur la base de données *in vitro*, le ginkgo est présenté comme un antioxydant, un neuromodulateur, un protecteur contre les effets du peptide amyloïde. Les alkylphénols sont allergisants par contact. Bien que l'activité allergisante *per os* de ces molécules soit mise en doute, elles sont éliminées des extraits standardisés commerciaux (Bruneton, 2016).

iii) Études cliniques

Chez l'animal :

Une étude a été conduite chez le chien en clinique vétérinaire. Quarante-deux chiens de 11,4 ans en moyenne, avec des symptômes du SDCC, sans maladie concomitante ou traitement en cours, ont reçu un extrait de feuille sous forme de complément alimentaire à la dose de 40 mg/10 kg pendant huit semaines. Après la période de traitement, les signes de troubles du comportement avaient diminué et 36 % des chiens n'avaient plus de symptômes. Le traitement a été considéré efficace chez 79 % des chiens. La tolérance du traitement était bonne à très bonne. Certains chiens ont présenté des réactions cutanées réversibles. Ces résultats sont prometteurs. Néanmoins, une nouvelle étude en double aveugle et avec un groupe contrôle placebo serait intéressante (Reichling et al., 2006).

Sa biodisponibilité est plus faible chez le chien (32,9 %) que chez le rat (63,5 %) (Aa et al., 2018).

Chez l'Homme :

Plusieurs études ont été conduites chez l'Homme pour évaluer l'efficacité du ginkgo sur la mémoire et les performances cognitives, en particulier dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats chez des patients atteints de cette dernière sont contradictoires : certaines études

montrent une amélioration avec le ginkgo tandis que d'autres ne montrent pas de différence. Une étude a recruté 188 individus, de 45 à 56 ans, en bonne santé, qui ont reçu de manière aléatoire 240 mg de *Ginkgo biloba* une fois par jour ou un placebo, pendant six semaines. Les résultats du groupe qui a reçu le ginkgo ont montré une amélioration significative de la mémoire (Kaschel, 2011).

iv) Tolérance

Chez l'animal, le ginkgo et ses extraits sont dénués de toxicité, aiguë ou chronique. Il n'a été noté ni effet toxique sur l'embryon, ni effet mutagène, ni cancérogénicité. Chez l'humain, aucun effet indésirable sévère n'a été noté au cours des nombreux essais cliniques réalisés avec l'extrait standardisé administré par voie orale. On a noté la possibilité de nausées, de troubles gastro-intestinaux, de céphalées, mais avec une très faible fréquence. Une vingtaine d'observations d'hémorragies cérébrales ou oculaires et de saignements post-opératoires chez des patients sous ginkgo ont été publiées au cours des 10 dernières années. On remarque que, dans au moins un tiers des cas, une médication associée peut être à l'origine de l'hémorragie et que la composition des extraits mis en cause n'est pas toujours connue avec précision. On connaît les propriétés antiagrégantes plaquettaires du ginkgo, mais plusieurs études cliniques sur des volontaires sains ont conclu à l'absence d'effet de l'extrait standardisé sur les facteurs de la coagulation (Bruneton, 2016).

v) Usage

En médecine humaine, les posologies sont : pour l'herbe séchée, 3 – 10 g TID ; pour l'extrait standardisé (24 % flavonoïdes, 6 % lactones terpéniques, 5 % acides ginkgolides), 30 – 240 mg en trois prises ; pour la teinture, 1 – 5 ml TID (Wynn et Fougère, 2007).

Chez le chien, les posologies sont les suivantes : pour l'herbe séchée, 25 – 300 mg/kg en trois prises ; pour l'extrait standardisé (24 % flavonoïdes, 6 % lactones terpéniques, 5 % acides ginkgolides), 10 – 50 mg/10 kg en trois prises ; pour la teinture, 0,5 – 1 ml/10 kg en trois prises (Wynn et Fougère, 2007). Les posologies des EPS sont fournies par les laboratoires. Pour obtenir un extrait standardisé officiel, il est nécessaire de passer par les laboratoires pharmaceutiques. Les infusions de feuilles ou décoctions d'écorce ne sont pas autorisées (May, 2014).

L'administration d'extraits concentrés chez des animaux recevant de l'aspirine ou des anticoagulants a entraîné des saignements. Les autres interactions sont théoriques et n'ont pas été observées cliniquement (Wynn et Fougère, 2007). Le ginkgo est alors contre-indiqué chez l'animal intoxiqué aux anticoagulants ou hémophile car il potentialise le diazépam et certains barbituriques.

vi) Associations

En cas de troubles cognitifs et pertes de mémoire, il est possible d'associer le ginkgo avec le ginseng et le curcuma. Lors de dépression du vieux chien, il est intéressant de l'associer avec le millepertuis et la guarana (May, 2014).

Le tableau ci-dessous regroupe les principales caractéristiques des plantes adaptogènes (tableau V).

Tableau V : Principales caractéristiques des plantes adaptogènes

Plantes	Rhodiola	Éleuthérocoque	Ginseng	Ginkgo
Propriétés	Adaptogène Anxiolytique Antidépresseur Neuroprotectrice	Adaptogène Neuroprotectrice	Adaptogène Favorise la mémorisation	Adaptogène Favorise la mémorisation
Principes actifs Mode d'action présumé	Glucosides : inhibition de l'acétylcholinestérase, inhibition MAO-B Autres composés actifs identifiés : salidroside, tyrosol, rosarine, rosavine, rosine : inhibition de l'acétylcholinestérase, protection des neurones	Éleuthérosides : action anti-fatigue, inhibition de la réduction de l'activité NK, inhibition de l'élévation de la corticostérone	Ginsénosides : stimulation de l'activité intellectuelle via l'hypophyse, augmentation de la densité capillaire et de la capacité d'oxygénation des muscles du squelette, amélioration de la mémoire Peptidoglycannes (activité hypoglycémisante), dérivés polyacétyléniques et quelques polysaccharides : contribution à l'activité globale des extraits	Ginkgolides : inhibition du PAF Flavonoïdes : action sur les radicaux
Types de préparations dont on dispose d'études dans la littérature Espèces concernées	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : extrait SHR-5	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : extrait éthanolique	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : extrait standardisé	<u>Chien</u> : complément alimentaire <u>Homme</u> : extrait
Associations	<u>Adaptation</u> : rhodiola, éleuthérocoque <u>Dépression</u> : griffonia, mucuna <u>Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin</u> : aubépine, olivier	Pas de recommandation Plantes adaptogènes ou anxiolytiques	<u>Préparation compétition sportive</u> : tribulus, ortie aérienne, prêle <u>Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin</u> : ginkgo, curcuma, mucuna <u>Dépression</u> : ginkgo, millepertuis	<u>Syndrome de dysfonctionnement cognitif canin</u> : ginseng, curcuma <u>Dépression</u> : millepertuis, guarana

III Les limites de l'utilisation de la phytothérapie

1) Une pratique médicale non conventionnelle

La phytothérapie vétérinaire est considérée par l'Ordre national des vétérinaires comme une pratique médicale non conventionnelle. Dans le communiqué du Conseil national de l'Ordre des vétérinaires (CNOV), il est rappelé que « L'exercice de l'art vétérinaire est personnel. Chaque vétérinaire est responsable de ses décisions et de ses actes ». Les dispositions de l'article R. 242-33-I du Code rural et de la pêche maritime renvoient ainsi les vétérinaires à leurs responsabilités lorsque, après avoir établi un diagnostic, ils font le choix d'une démarche thérapeutique. Ainsi, toute pratique non conventionnelle ou non reconnue expose les vétérinaires à un engagement accru de leurs responsabilités déontologiques mais aussi civiles voire pénales. Le CNOV considère que ces pratiques ne doivent en aucun cas impacter négativement le pronostic vital de l'animal ou se substituer à un traitement médicamenteux dès lors que celui-ci s'avère nécessaire. De plus, le CNOV rappelle que la confiance du public ne doit pas être altérée par la mise en place de pratiques médicales non conventionnelles ou non reconnues et que le consentement éclairé du détenteur de l'animal doit être recueilli, ce dernier ayant été informé préalablement du traitement préconisé et des alternatives possibles (Ordre national des vétérinaires, 2021). En médecine humaine, la phytothérapie fait partie des médecines alternatives et complémentaires reconnues (Conseil national de l'Ordre des médecins, 2015). Le Conseil national de l'Ordre des médecins considère que le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il n'y a pas de mention particulière concernant la phytothérapie (Conseil national de l'Ordre des médecins). Néanmoins, la page de l'Ordre consacrée aux médecines complémentaires affirme que ces dernières peuvent accompagner un traitement mais en aucun cas s'y substituer (Conseil national de l'Ordre des médecins, 2013).

2) Automédication par les propriétaires

L'automédication n'a pas de statut clairement défini et le Conseil national de l'Ordre des médecins la définit comme « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ». En France, l'automédication vétérinaire n'est pas clairement définie ni encadrée par la loi. Néanmoins, il est possible de considérer que dans la définition attribuée par le Conseil de l'Ordre des médecins, « leurs proches » s'applique aux animaux domestiques ou de compagnie. L'automédication vétérinaire ne se limite pas qu'aux médicaments ayant une AMM pour un usage vétérinaire mais comprend également l'usage de médicaments humains par les propriétaires d'animaux (Vandoolaeghe, 2021).

Les produits de phytothérapie se trouvent, pour la plupart, très facilement sans ordonnance (magasin de naturopathie, internet...). Ceci est à l'origine du phénomène d'automédication. Or, certaines plantes, utilisables en médecine humaine, sont en réalité

toxiques chez nos carnivores domestiques. Elles peuvent alors être utilisées à tort. Une étude réalisée via un questionnaire adressé à des propriétaires d'animaux de compagnie visait à déterminer la fréquence d'automédication. Sur 283 participants, 42 % d'entre eux (soit 118) déclarent avoir recours à au moins une sorte de médecine alternative sur leur animal (parmi l'homéopathie, l'aromathérapie ou la phytothérapie, les compléments alimentaires, les remèdes de grand-mère). Cette pratique est plus répandue chez le chien que chez le chat (dans cette espèce, 27 % des propriétaires ont recours à une médecine alternative). Les cinq catégories de médecine alternative du questionnaire sont plutôt bien réparties entre elles (autour de 20 % dans chaque catégorie). Le comportement est à l'origine de 16,9 % des cas avec recours à des médecines alternatives. En demandant aux propriétaires pourquoi ne pas avoir consulté de vétérinaire, 42 % déclarent soigner leur animal par l'usage de thérapeutique « alternative » car ils estiment connaître le traitement approprié et 7,4 % déclarent que le vétérinaire n'est pas formé à ces médecines alternatives (Vandoolaeghe, 2021).

3) Effets secondaires peu décrits et toxicité

a) Effets secondaires

Le Code de la santé publique définit un effet indésirable comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ». Il distingue les effets indésirables graves des effets indésirables inattendus. Dans la plupart des études de phytothérapie, très peu d'effets secondaires sont décrits. La phytothérapie manque de données et de recul en ce qui concerne la sécurité et les effets secondaires. Cela est dû à la difficulté à les évaluer avec les méthodes conventionnelles et les essais toxicologiques (Mukherjee et Houghton, 2009).

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés lors de l'utilisation inadéquate de la phytothérapie. En effet, beaucoup pensent que parce c'est une médecine plus « naturelle », elle est plus sûre. Or, comme vu précédemment, de nombreuses plantes sont toxiques pour les animaux de compagnie. D'autre part, leur utilisation inappropriée augmente le risque d'effets indésirables, comme les allergies. De plus, les interactions avec des médicaments allopathiques, bien que moins fréquentes, peuvent se produire. Par exemple, il a été rapporté dans la littérature que les effets immunosuppresseurs de certains médicaments pouvaient être antagonisés par des plantes à activité immunostimulante, comme l'échinacée par exemple. Enfin, il existe des contre-indications en cas de pathologie déjà présente. Par exemple, des plantes sont contre-indiquées en cas d'ulcères gastriques, de problèmes rénaux ou hépatiques (Russo et al., 2009).

b) Toxicité

En dehors du caractère toxique de certaines plantes pour les carnivores domestiques, d'autres, dans de bonnes conditions d'utilisation, peuvent présenter une toxicité.

Généralement, la toxicité est liée à une mauvaise qualité du produit (par exemple taux de pollution important). La qualité des produits est très importante pour la sécurité des médicaments à base de plantes. En effet, des effets indésirables peuvent apparaître à cause de la présence de résidus de polluants environnementaux (métaux lourds, mycotoxines, radionucléides, pesticides, herbicides) dans les produits phytothérapeutiques ou d'une mauvaise identification de la plante (Mukherjee et Houghton, 2009), (Russo et al., 2009).

De plus, de nombreux sites proposent aujourd'hui des produits à base de plantes, où l'on peut trouver des plantes interdites à la vente en France ou en Europe pour des raisons de sécurité ou parce que leur usage n'est pas traditionnel (Vidal, 2012). Ainsi, de nombreux produits souffrent de contrefaçons.

D'autre part, le mode de conservation des produits peut altérer la qualité. C'est le cas par exemple des huiles essentielles conservées dans des pots en plastique pouvant se dégrader. Le patient consomme alors des particules de plastique. Des conditions sont à respecter pour une bonne conservation. Les plantes doivent être conservées à l'abri de la lumière, car elle provoque une dégradation rapide des principes actifs. Les plantes aromatiques doivent garder leur parfum et leur goût caractéristiques. Les plantes perdent leur couleur en vieillissant et prennent un aspect terne. Il faut donc choisir des produits ayant conservé leurs teintes d'origine, signe d'un séchage et d'un stockage de qualité (Vidal, 2012).

La toxicité lors d'utilisation de plantes est surtout connue en aromathérapie, car les doses sont fortes et les produits beaucoup plus concentrés que les préparations de phytothérapie. En dehors de l'aromathérapie, les études ont montré que l'usage adéquat, avec des produits de qualité, de la phytothérapie entraîne très peu de toxicité. En effet, les prescriptions sont loin des doses toxiques, et les études réalisées à long terme montrent l'absence de toxicité chronique.

Enfin, une dernière hypothèse concernant la toxicité peut être émise. Les molécules issues de la nature ont des propriétés lévogyres, c'est-à-dire qu'elles dévient la lumière sur la gauche. Tous les acides aminés des êtres vivants sont lévogyres. Or, les molécules de synthèse ont des propriétés dextrogyres, elles dévient les rayons lumineux par la droite. Ainsi, les molécules de ce type ne sont pas reconnues par les micro-organismes vivants et ne sont donc pas biodégradées par ceux-ci. C'est une des raisons majeures de la pollution par les pesticides et de leur accumulation dans l'environnement et les êtres vivants. Les molécules de synthèse sont toutes toxiques à plus ou moins longue échéance (Petiot, 2008). La propriété lévogyre des molécules constituant les plantes pourrait alors expliquer une moins grande toxicité que les médicaments allopathiques.

4) Très peu d'études

L'efficacité des produits de phytothérapie n'est pas toujours démontrée. En effet, bien que les essais cliniques portant sur ces produits soient nombreux, ils sont souvent peu rigoureux sur le plan scientifique. Il arrive parfois que les informations sur une plante mentionnent des études faites en laboratoire, sur des cellules en culture ou sur des animaux (rats ou souris le

plus souvent). Bien menées, ces études peuvent apporter des informations intéressantes justifiant de mener des essais chez d'autres espèces. Mais un résultat positif chez le rongeur n'indique pas une éventuelle efficacité chez d'autres espèces et une substance dépourvue de toxicité chez une espèce peut être toxique chez une autre. Les études cliniques, pour être fiables, doivent remplir certains critères (qui ne sont pas toujours respectés pour les produits à base de plantes). Une étude doit être randomisée, c'est-à-dire comparer deux groupes d'individus avec des caractéristiques similaires, contrôlée, i.e. comparer un groupe ayant reçu la substance étudiée à un groupe ayant reçu un placebo, et enfin de taille suffisante, pour que les différences observées entre les deux groupes ne soient pas dues au hasard. Or, ce type d'étude coûte très cher et la plupart des fabricants n'ont pas les moyens d'investir dans de tels essais, d'autant plus que la plupart des ingrédients ne sont pas brevetables. Néanmoins, certaines plantes ont démontré leur efficacité au cours d'essais cliniques randomisés, contrôlés et de taille suffisante, comme la valériane et le millepertuis (Vidal, 2012).

Ces études sont coûteuses et ne peuvent être financées que lorsque l'usage du produit est protégé par un brevet. Cette protection permet une commercialisation exclusive pendant un temps suffisamment long pour récupérer le coût des études et faire du bénéfice. Or, les produits de phytothérapie contiennent souvent des substances trop anciennes pour être brevetées et aucun industriel n'est prêt à investir les sommes nécessaires pour prouver scientifiquement leur efficacité sans aucune garantie de récupérer son investissement. Cela est un frein important à la reconnaissance de l'utilité des plantes par les professionnels de santé (Vidal, 2012). La base de données Cochrane référence les études cliniques de qualité et les critères de l'EMA qui valide les indications des plantes.

5) Dépendance et accoutumance en phytothérapie ?

Très peu de données sont disponibles concernant la dépendance et l'accoutumance en phytothérapie. La pharmacodépendance se définit comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation de substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la substance en cause et sa recherche permanente. Cet état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales. L'accoutumance est l'atténuation ou la disparition de l'activité d'un médicament à la suite de son administration répétée, nécessitant une augmentation des doses. Les quelques études affirment qu'il n'y a pas de dépendance, ni d'accoutumance. Or, de nombreuses molécules se fixent sur les récepteurs aux benzodiazépines, et l'allopathie ciblant ces mêmes récepteurs est à l'origine de ces phénomènes. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer le fait que ce ne soit pas le cas en phytothérapie. En particulier, il est possible d'imaginer que le *totum* fait un panel qui agit sur plusieurs récepteurs à des doses moins fortes (et n'est pas spécifique d'un type de récepteur). Le manque d'études pourrait expliquer que ces phénomènes ne soient, à l'heure actuelle, pas décrits en phytothérapie. Certaines plantes sont même utilisées pour le sevrage d'addictions en médecine humaine, comme la passiflore par exemple.

PARTIE 3

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA PHYTOTHÉRAPIE AU REGARD DE L'ALLOPATHIE

I Avantages et inconvénients de la phytothérapie par rapport aux médicaments traditionnels

1) Les classes de médicaments psychotropes

Les psychotropes sont des médicaments dont l'effet principal s'exerce sur les fonctions psychiques et le comportement (Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, 2017). Ils interviennent dans la régulation des neuromédiateurs au niveau du SNC. La neurotransmission peut être augmentée en favorisant la synthèse et la libération du neuromédiateur, en stimulant certains récepteurs postsynaptiques sur lesquels se fixe le neuromédiateur, en inhibant sa dégradation par les enzymes, en inhibant sa recapture, et en inhibant les autorécepteurs présynaptiques. Elle peut être diminuée en réduisant la synthèse du neuromédiateur, en stimulant les autorécepteurs présynaptiques par des agonistes et en bloquant des récepteurs postsynaptiques par des antagonistes.

La prescription des psychotropes doit respecter plusieurs règles en lien, pour la plupart, avec leur mode d'action et leurs effets secondaires :

- il ne faut pas choisir un psychotrope seulement en fonction de la maladie diagnostiquée, mais il faut s'intéresser à certains symptômes cibles, formuler une hypothèse quant au principal neurotransmetteur impliqué, tenir compte des effets secondaires et de la thérapie comportementale qui va être prescrite ;
- un psychotrope doit être prescrit pendant au minimum six semaines, selon le trouble observé, l'âge de l'animal et la durée d'évolution du trouble comportemental diagnostiqué ;
- le propriétaire doit être informé des raisons de cette prescription, des effets recherchés, de la durée du traitement, du délai d'apparition de l'efficacité, des effets secondaires, de l'aggravation possible des symptômes en début de traitement et des rechutes possibles ;
- certaines associations doivent être proscrites et d'autres sont à éviter ;
- un sevrage est nécessaire pour tous les psychotropes sauf la sélégiline. La posologie doit alors être réduite de moitié pendant une durée égale au quart de la durée du traitement.

Les psychotropes rassemblent plusieurs classes de médicaments selon l'effet recherché. Certaines sont développées ci-après.

a) Anxiolytiques

Les anxiolytiques sont des médicaments utilisés dans le traitement des symptômes psychologiques et/ou somatiques de l'anxiété. Ils comprennent notamment les benzodiazépines, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les azapirones.

i) *Benzodiazépines*

Les benzodiazépines provoquent un changement des réactions émotionnelles face aux perceptions. Sous leur emprise, l'animal ne peut plus réagir rapidement aux *stimuli* extérieurs. Leur mode d'action n'est encore pas complètement élucidé mais elles facilitent la transmission GABA et augmentent donc son activité inhibitrice. Les récepteurs GABA contiennent deux sous-unités alpha, deux sous-unités bêta et une sous-unité gamma. Les récepteurs alpha ont cinq isoformes. Il existe deux sous-types de récepteurs centraux au niveau du récepteur GABA-A : les BZ1 et les BZ2, basés sur les isoformes de la sous-unité alpha. Les récepteurs BZ1 contiennent l'isoforme alpha-1 tandis que les BZ2 l'isoforme alpha-2. Les benzodiazépines se lient à la poche formée par les sous-unités alpha et gamma et induisent un changement de conformation du récepteur GABA-A. Cette modification est à l'origine d'un changement de conformation du canal chlorure du récepteur GABA-A qui hyperpolarise la cellule et explique l'effet inhibiteur du GABA dans l'ensemble du SNC. Les propriétés anxiolytiques, amnésiantes et sédatives - hypnotiques s'expliquent par leur action sur le système limbique et le cortex frontal. Elles se fixent aux récepteurs BZ1, prédominants au niveau du cortex, du thalamus et du cervelet. L'effet anxiolytique et myorelaxant est lié à leur fixation aux récepteurs BZ2, prédominants au niveau de la moelle épinière et du striatum (Leonard, 1993), (Griffin et al., 2013).

Les benzodiazépines sont utilisées pour leurs différentes propriétés. Leur effet anxiolytique désinhibiteur est permis par le fait qu'elles diminuent les réponses émotionnelles liées à la peur, aux frustrations, aux situations nouvelles. Les réponses émotionnelles sur lesquelles elles sont actives permettent de retrouver une stratégie adaptative (Habran, 2004). À des doses plus élevées que celles pour obtenir un effet anxiolytique, elles sont responsables d'un effet sédatif qui se caractérise par une diminution de la vigilance et de l'activité motrice et une tendance à faire disparaître les réponses acquises par apprentissage récent. Elles entraînent également une augmentation du temps de sommeil (Habran, 2004). Enfin, leur effet amnésiant semble être utile dans le cas du syndrome de stress post-traumatique pour éviter une mémorisation excessive à la base de la sensibilisation.

La seule benzodiazépine vétérinaire est le diazépam. Il est utilisé pour ses propriétés anticonvulsivantes. Plusieurs molécules utilisées en médecine humaine peuvent être utilisées chez le chien : lorazépam à 5 mg/kg BID, alprazolam de 0,01 à 0,1 mg/kg, maximum 4 mg/j (Habran, 2004).

ii) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRS bloquent spécifiquement la recapture de la sérotonine. Ils augmentent sa concentration plasmatique et régulent sa neurotransmission.

Un ISRS fréquemment utilisé en médecine vétérinaire est la fluoxétine. Il existait un médicament vétérinaire (ReconcileND) qui a été retiré du marché. Ainsi, c'est la fluoxétine humaine (ProzacND) qui est utilisée dans le respect du principe de la cascade. Elle régule le sommeil, la prise alimentaire, calme les états d'agitation et permet de contrôler l'impulsivité, l'hyperactivité, l'hypermotricité, les stéréotypies, les comportements d'agression.

Des études ont montré que sans thérapie comportementale, son efficacité n'est pas supérieure à celle du placebo. Son efficacité est similaire à celle de la clomipramine dans le traitement des stéréotypies, mais le taux de rechute avec la fluoxétine est plus important (RCP ReconcileND). Une étude réalisée chez des chiens présentant de l'agressivité ayant reçu de la fluoxétine à 1,5 mg/kg/j associée à une thérapie comportementale a montré une amélioration du comportement dès un mois après le commencement du traitement (Odore et al., 2020).

Chez le chien, la fluoxétine s'administre à des doses allant de 1 à 5 mg/kg/j en une prise. Elle a un effet anxiolytique à faible dose et sédatif à forte dose. Les doses basses sont ainsi prescrites chez les animaux présentant de l'anxiété permanente et les doses plus élevées aux animaux présentant une grande impulsivité. La durée de traitement minimale est de trois mois (Dramard, 2004). La forme vétérinaire (ReconcileND) ne recommandait pas de sevrage, à l'inverse de chez l'Homme (RCP PROZACND).

iii) Azapirones

Les azapirones sont des agonistes partiels de la sérotonine. La molécule la plus utilisée est la buspirone. Elle dispose d'une AMM en médecine humaine (Buspirone MylanND). Il s'agit d'un anxiolytique qui diffère des benzodiazépines par son absence d'effets sédatifs, myorelaxants, anticonvulsivants (RCP Buspirone MylanND).

Le mécanisme d'action de la buspirone est mal connu. Elle stimule principalement le récepteur présynaptique 5-HT_{1A} et possède une activité antagoniste des récepteurs D₂ présynaptiques (RCP Buspirone MylanND).

La buspirone peut être utilisée dans le traitement des troubles anxieux, des phobies, des agressions.

Elle est administrée à une dose de 0,5 à 2 mg/kg, une à trois fois par jour. Elle s'utilise sur le long terme, son action est plus lente que celle des benzodiazépines.

iv) Bêta-bloquants

Initialement, les bêta-bloquants ont été utilisés en cardiologie chez l'Homme. Les personnes traitées se sentant moins angoissées, ces molécules ont été utilisées pour l'anxiété et les phobies. En comportement, la molécule la plus utilisée est le propranolol (AvlocardylND). Il n'y a que des AMM en médecine humaine (Habran, 2004). On se concentre ici sur leurs effets sur le comportement, mais les effets périphériques (action modératrice sur le cœur, hypotension, immunomodulation) peuvent constituer des contre-indications.

Les bêta-bloquants agissent en se fixant sur les récepteurs bêta-1 et bêta-2 de l'adrénaline et de la noradrénaline. Ainsi, ils atténuent certains signes de peur liés à l'activité bêta-adrénergique comme les tremblements ou encore la tachycardie (Habran, 2004).

Le propranolol agit rapidement. Ainsi, son utilisation est intéressante ponctuellement dans les cas de phobies (orage par exemple), d'anxiété avec des manifestations cardiaques et respiratoires (Habran, 2004).

La posologie est de 5 à 10 mg/kg en deux prises (Habran, 2004).

v) Alpha-2-agonistes

Les alpha-2-agonistes sont des molécules qui ont d'abord été utilisées comme hypotenseurs dans les troubles cardiovasculaires. Chez l'Homme, d'autres indications sont rapportées, en particulier dans les phénomènes de dépendance et d'autres affections psychiatriques (anxiété, attaques de panique, troubles obsessionnels compulsifs...) (Habran, 2004).

La dexmédétomidine est un alpha-2-agoniste, qui dispose, depuis 2016, d'une présentation vétérinaire sous la forme d'un gel buccal (SileoND) destiné à un usage en thérapie comportementale. C'est un agoniste sélectif des récepteurs alpha-2-adrénergiques. Elle altère les niveaux de noradrénaline, de sérotonine et de dopamine dans l'hippocampe et le cortex frontal. Elle inhibe la libération de noradrénaline et bloque alors le réflexe de sursaut et empêche l'excitation. Elle a des effets sédatifs et anxiolytiques, elle diminue la fréquence cardiaque et la température, et elle provoque une vasodilatation périphérique (RCP SileoND).

SileoND est indiqué pour soulager l'anxiété aiguë et la peur provoquée par les bruits chez le chien (RCP SileoND).

Il doit être utilisé au besoin chez le chien, la posologie est de 125 µg/m². Son administration peut être répétée jusqu'à cinq fois avec un intervalle de minimum deux heures entre les prises (RCP SileoND). Un délai de 30 minutes est nécessaire avant d'obtenir l'effet souhaité.

b) Neuroleptiques sédatifs

Les neuroleptiques sédatifs sont une classe de psychotropes qui ont pour propriété principale leur action sur les voies dopaminergiques. Les neuroleptiques sédatifs sont des phénothiazines. Ils possèdent une activité de blocage très marquée des récepteurs alpha-adrénergiques et histaminiques induisant un état d'indifférence sensorielle et motrice aux doses faibles et moyennes et un état proche du sommeil à dose élevée. Ils sont indiqués dans les états phobiques ou anxieux accompagnés d'hyperesthésie, et dans les attaques de panique ponctuelles lors d'immersion dans un environnement inhabituel et stressant pour l'animal. Parmi les dérivés des phénothiazines, on trouve l'acépromazine.

En médecine vétérinaire, l'acépromazine dispose d'une AMM et est commercialisée sous le nom de CalmivetND. Elle est indiquée pour les tranquillisations en milieu hospitalier à la dose de 1,25 à 2,5 mg/kg. L'effet dure quatre à huit heures (RCP CalmivetND). Cette molécule doit plutôt être considérée comme capable de potentialiser les anesthésiques (Muller, 2004). Néanmoins, l'usage des neuroleptiques n'est pas conseillé car ils diminuent également les comportements désirables. Le désintérêt pour les *stimuli* externes interfère avec la thérapie comportementale.

Un sédatif nouvellement utilisé est la gabapentine. Cette dernière possède une AMM en médecine humaine. Chez l'Homme, elle est indiquée en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (RCP GabapentineND). En médecine vétérinaire, la gabapentine est de plus en plus utilisée pour les troubles du comportement. Une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, a été menée chez 18 chiens présentant une phobie et de l'anxiété lors d'orage. Leur comportement a été évalué avant et après le traitement. Un groupe a reçu de la gabapentine à une dose comprise entre 25 et 30 mg/kg, 90 minutes avant l'exposition, et l'autre a reçu le placebo. Les résultats ont indiqué une réduction significative de la peur chez les chiens qui ont reçu la gabapentine (Bleuer-Elsner et al., 2021). La demi-vie de la gabapentine chez le chien est de 3,3 heures à 10 mg/kg et de 3,4 heures à 20 mg/kg. La fenêtre thérapeutique chez cette espèce n'est pas connue. Néanmoins, six heures après l'administration, 100 % des chiens sont dans la même fenêtre thérapeutique. Il faut traiter les chiens avec des doses minimales de 10 mg/kg TID voire QID pour l'effet analgésique. Le mode d'action de la gabapentine n'est pas précisément connu. Sa structure s'apparente au neurotransmetteur GABA, mais son mode d'action n'est pas le même que les autres substances interagissant avec les synapses GABA-ergiques. Elle est supposée agir sur les récepteurs GABA-B. Il s'agit d'un bloqueur sélectif des canaux calciques, à l'origine d'une diminution de l'excitabilité postsynaptique, qui expliquerait les effets sédatifs et analgésiques (RCP GabapentineND).

c) Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments qui soulagent les symptômes de la dépression et améliorent l'humeur. Ils se divisent en plusieurs familles dont les inhibiteurs de la recapture

de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (Vidal, 2022). Chez le chien, ils sont surtout utilisés pour leurs propriétés anxiolytiques et anti-impulsives.

i) Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont des molécules anciennes qui agissent sur la régulation de la neurotransmission de la sérotonine et de la noradrénaline.

La clomipramine est un antidépresseur tricyclique qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle augmente donc les concentrations de ces deux neuromédiateurs dans la fente synaptique. Elle bloque également les récepteurs alpha-adrénergiques, les récepteurs à l'histamine et les récepteurs cholinergiques muscariniques. À faible dose, elle permet de réduire des comportements liés à la peur, de lever l'état d'indifférence, de relancer le comportement exploratoire et de favoriser l'apprentissage de la propreté. À forte dose, elle régule le sommeil, inhibe l'impulsivité, diminue les comportements d'agression (Dramard, 2004).

Une AMM vétérinaire existe. La clomipramine est commercialisée sous le nom de ClomicalmND. Elle est indiquée pour tous les états anxieux. Selon l'effet souhaité, la posologie varie de 0,5 à 3 mg/kg BID. Comme pour tous les antidépresseurs, il peut y avoir une phase d'aggravation transitoire d'une à deux semaines, le propriétaire doit en être informé. Elle doit être prescrite pour au moins deux à trois mois. Un sevrage est nécessaire en diminuant progressivement la dose sans atteindre la dose désinhibitrice (RCP ClomicalmND).

Une étude a comparé son efficacité à celle de la fluoxétine chez des chiens présentant des TC (ils chassaient leur queue). Les résultats ont montré une amélioration significative par rapport au placebo mais la différence entre la fluoxétine et la clomipramine n'était pas significative (Yalcin, 2010). Son association avec l'alprazolam a été évaluée dans une étude regroupant 32 chiens présentant des phobies de l'orage. Trente chiens sur 32 ont montré une amélioration après le traitement avec une diminution des comportements associés à la peur. En parallèle, les chiens ont reçu une thérapie comportementale. Il aurait été intéressant d'avoir un contrôle placebo dans cette étude (Crowell-Davis et al., 2003).

ii) Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les IMAO-A et B présentent une action sélective sur les monoamines oxydases A et B respectivement. Les IMAO-A sont les premiers antidépresseurs découverts chez l'Homme. Nous nous intéressons aux IMAO-B qui possèdent une action sélective sur la monoamine oxydase B, présente uniquement au niveau du SNC (Dramard, 2004). Chez l'Homme, les IMAO-B sont principalement utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

La sélégiline est un antidépresseur de type IMAO-B irréversible. C'est le premier médicament approuvé chez le chien senior, basé sur des tests neuropsychologiques et des

études cliniques. Elle inhibe la monoamine oxydase B, la recapture des catécholamines et, dans une moindre mesure celle de la sérotonine. Elle inhibe le recaptage présynaptique de la dopamine. L'action au niveau des catécholamines et de la dopamine peut s'expliquer par le fait que la sélégiline augmente la 2-phényléthamine dans le cerveau des chiens, un neuromodulateur qui améliore la fonction des catécholamines et de la dopamine ainsi que la fonction cognitive. Elle a également une action neuroprotectrice sur le vieillissement cérébral grâce à son activité inhibitrice des neurotoxines. Elle facilite aussi et augmente l'action de la superoxyde dismutase, responsable de la capture des radicaux libres. Elle est indiquée dans les états de peur, d'anxiété, en cas de déficits cognitifs et lors de troubles endocriniens liés à un dysfonctionnement corticosurrénalien (RCP SelgianND), (Landsberg, 2005).

Une étude clinique a été réalisée sur 641 chiens présentant des symptômes du syndrome de dysfonctionnement cognitif et traités oralement avec de la sélégiline entre 0,5 et 1 mg/kg SID pendant 60 jours. La réponse au traitement était similaire un mois et deux mois après le début de traitement. Les résultats ont montré une amélioration significative des symptômes (Campbell et al., 2001).

Une AMM vétérinaire existe, la sélégiline est commercialisée sous le nom de SelgianND. La posologie est de 0,5 mg/kg SID le matin ou 1 mg/kg en cas de déséquilibre de la fonction corticosurrénalienne. Elle doit être prescrite pendant au moins deux à trois mois et chez les chiens âgés, à vie (RCP SelgianND), (Dramard, 2004).

2) Avantages majeurs des médicaments traditionnels par rapport à la phytothérapie

De nombreuses études sont disponibles pour les médicaments allopathiques. Ainsi, nous disposons de plus de données quant à leur efficacité par rapport à la phytothérapie.

D'autre part, les médicaments allopathiques sont traditionnellement et depuis longtemps utilisés. C'est la méthode choisie d'emblée en médecine. Ainsi, cette utilisation permet d'avoir plus de recul sur l'efficacité et les effets secondaires. En phytothérapie, rares sont les effets indésirables décrits aujourd'hui. Cela peut s'expliquer par un manque de données et de recul sur cette utilisation.

3) Dépendance et accoutumance des médicaments traditionnels

Comme vu précédemment, très peu de données sont disponibles à ce propos en phytothérapie. Les études tendent à montrer qu'il n'y en a pas. Ce n'est en revanche pas le cas en allopathie. En effet, bien que l'efficacité de ces médicaments soit prouvée, leur point négatif est qu'ils induisent une dépendance, une accoutumance et un effet rebond. De nombreux traitements nécessitent alors un sevrage progressif.

a) Définitions

Les termes de pharmacodépendance et d'accoutumance (ou tolérance) ont été définis plus tôt. Les aspects neurobiologiques de la dépendance sont connus en médecine humaine. Ils sont évoqués en médecine vétérinaire mais ne sont pas démontrés.

Le syndrome de sevrage se définit comme l'ensemble des troubles somatiques consécutifs à la suppression brusque de la drogue chez un individu en dépendance physique. Ils peuvent être soulagés par la réadministration de la substance ou par l'administration d'une substance proche provoquant les effets recherchés dans une moindre mesure sans dépendance.

L'effet rebond est défini comme l'apparition ou la réapparition de symptômes qui étaient absents pendant un traitement, mais qui réapparaissent à l'arrêt du traitement.

b) Symptômes

En médecine humaine, certains symptômes sont identiques lors du sevrage aux tricycliques et aux ISRS et d'autres sont propres aux ISRS. Ils apparaissent dans les trois jours suivant l'arrêt brutal, mais ce délai peut s'étendre à neuf jours dans le cas de l'utilisation de la fluoxétine qui a une demi-vie plus longue. Ces symptômes sont physiques et psychologiques. Les principaux symptômes physiques sont des troubles de l'équilibre (vertige, ataxie), des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), un syndrome pseudo-grippal (fatigue, léthargie, myalgies, frissons), des perturbations sensorielles (paresthésie, sensation de choc électrique), des troubles du sommeil. Les principaux symptômes psychologiques sont de l'anxiété, de l'agitation, de l'irritabilité. À cela, peuvent s'ajouter une hyperactivité, des difficultés de concentration, de la confusion et des troubles de la mémoire. Ces symptômes ne durent généralement pas plus de deux semaines. Les symptômes propres aux ISRS regroupent des troubles psychiatriques (changement d'humeur, agressivité, excitation, hyperactivité, baisse de l'attention, anxiété, angoisse), des troubles neurologiques (tête lourde, étourdissements, vertiges, confusion, tremblements, paresthésies, instabilité, céphalées, troubles visuels), et des troubles neurovégétatifs (nausées, vomissements, sueurs, diarrhées, déshydratation, tachycardie, hypotension orthostatique) (Lejoyeux et Ades, 1997), (Pollock, 1998).

Chez les animaux, il est difficile d'établir l'existence d'une dépendance psychique ou non. Néanmoins, un syndrome de sevrage, indicateur d'une dépendance physique, a été décrit chez les animaux de laboratoire traités avec du diazépam, avec plusieurs signes observés : augmentation de l'anxiété, tremblements, tics, hyperactivité (Gallaher et al., 1986). Ce syndrome de sevrage a également été décrit chez le chien ayant reçu du diazépam et du lorazépam, avec des symptômes similaires (McNicholas et al., 1983). De même, la tolérance chez le chien a été décrite avec nécessité d'augmenter les doses pour maintenir l'effet (Habran, 2004).

De plus, un phénomène de rebond a été observé chez les animaux suite à l'arrêt brutal d'un traitement aux benzodiazépines sur plusieurs semaines.

c) Prévalence de la dépendance

En médecine humaine, plusieurs études ont été réalisées pour essayer de déterminer la prévalence de dépendance à ces médicaments. Les résultats obtenus varient fortement entre les études. La prévalence de dépendance actuelle aux médicaments psychotropes toutes classes confondues (tranquillisants, stimulants, et opiacés) serait de 15 % environ. Le risque de dépendance varie selon le trouble psychiatrique et à l'intérieur du même trouble en fonction des échantillons étudiés (Cadet-Taïrou et al., 2012).

Les résultats étant variables entre les études en médecine humaine et les facteurs multiples, aucune donnée n'est à ce jour disponible chez le chien.

4) Effets secondaires et contre-indications nombreuses pour les médicaments traditionnels

Bien que de nombreuses études aient montré l'efficacité des médicaments allopathiques, les effets secondaires sont non négligeables.

Les nombreux effets indésirables des benzodiazépines les font très souvent exclure des traitements. Leur caractéristique amnésiante empêche leur utilisation en combinaison avec des thérapies comportementales qui demandent des apprentissages nouveaux. De plus, leur prise sur le long terme est à l'origine d'une accoutumance (baisse d'efficacité qui nécessite une augmentation progressive des doses administrées). Enfin, certains auteurs rapportent l'apparition de comportements paradoxaux et d'agressions en lien avec la désinhibition. L'utilisation des benzodiazépines chez le chien est dangereuse à cause de leurs effets rebonds et désinhibiteurs sur l'agressivité.

Les effets indésirables de la fluoxétine se manifestent en début de traitement. Parmi ces effets secondaires, il y a notamment de l'anorexie, de la somnolence, des tremblements de la tête et des claquements de dents, des états d'agitation, de la diarrhée ou de la constipation, des vomissements et de la désorientation. En cas d'apparition de ces effets, il faut diminuer la dose. Sans effet secondaire, la fluoxétine peut être administrée plusieurs années en cas de stéréotypies ou d'agressivité. Elle diminue le seuil épiléptogène et ne doit pas être administrée aux chiens épileptiques. Elle est également contre-indiquée chez les chiens pesant moins de 4 kg. De plus, il faut être vigilant en cas d'association de la fluoxétine avec des médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 (kétocoazole par exemple) (RCP ReconcileND).

Chez le chien, la buspirone a peu d'effets secondaires et a une relative grande marge de sécurité. Il n'y a pas de dépendance. Elle est contre-indiquée en association avec un IMAO et la dose doit être diminuée lors d'utilisation avec un antidépresseur tricyclique ou un ISRS (RCP Buspirone MylanND).

Les bêta-bloquants sont contre-indiqués lors d'affections cardio-pulmonaires et lors d'affections endocriniennes. Ces molécules sont considérées comme des substances dopantes car elles diminuent la sensation de fatigue. Leur utilisation est alors à proscrire chez les chiens de sport qui peuvent être soumis à un contrôle antidopage. Il ne faut pas les associer aux

alpha-2-agonistes car ils possèdent une action synergique sur la transmission adrénergique, il y a donc un risque de surdosage (Habran, 2004).

L'usage de la dexmédétomidine est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale (RCP SileoND).

Chez le chien, les effets secondaires de la gabapentine sont rares. Le plus fréquent est l'ataxie (Bleuer-Elsner et al., 2021).

Les effets secondaires des antidépresseurs tricycliques sont liés aux propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et alpha-1-bloquantes de la molécule. Ils s'observent pendant les trois premières semaines de traitement et s'atténuent avec sa poursuite (Dramard, 2004). Les effets secondaires de la clomipramine sont cardio-vasculaires (hypotension artérielle), digestifs (constipation), urinaires, et neurologiques (avec un abaissement du seuil épileptogène). Ils peuvent également se traduire par une légère somnolence et une sécheresse buccale. Si elle est prescrite à trop faible dose, un risque de désinhibition peut apparaître. Elle est contre-indiquée chez l'animal âgé, chez les hypothyroïdiens, lors de glaucome, d'épilepsie, d'affections cardiaques, rénales et digestives (RCP ClomicalmND), (Pouchelon et al., 2000). Certains vétérinaires n'aiment pas l'utiliser à cause de son effet sédatif puissant.

À priori, la sélégiline ne présente pas d'effets secondaires, ce qui lui confère une grande sécurité d'emploi. Elle est cependant contre-indiquée chez la femelle gestante et allaitante car elle pourrait inhiber la synthèse de prolactine. Les associations médicamenteuses sont à proscrire (RCP SelgianND).

5) Autres limites de l'allopathie par rapport à la phytothérapie

Outre les nombreux effets secondaires, la dépendance et l'accoutumance, l'allopathie présente d'autres limites.

a) Toxicité chronique

Tout d'abord, ces traitements utilisés de façon chronique présentent une toxicité. C'est l'une des grandes limites de leur utilisation.

Les études de toxicité chronique chez des rats ayant reçu de la fluoxétine dans leur alimentation, aux doses d'environ 0,5 ou 2,3 ou 10,7 mg/kg/j pendant un an, montrent des signes de toxicité chez les femelles recevant une dose élevée. En effet, on peut observer de l'anorexie, une chromodacryorrhée et un comportement inhabituel, et des animaux se déplaçant sur les orteils avec les pieds en extension et le dos arqué après manipulation. Des signes de phospholipidose ont été observés dans les poumons, le foie et les corticosurrénales chez 24 des 40 animaux recevant la dose élevée et chez un rat recevant la dose intermédiaire. La phospholipidose était réversible deux mois après l'arrêt du traitement. Des dépôts adipeux, minimaux à légers, dans le foie ont été observés avec les doses intermédiaires et élevées. Une

hyperplasie réversible et minimale des cellules réticulo-endothéliales a été observée dans les ganglions lymphatiques des animaux recevant la dose élevée (Monographie de produit ProzacND).

La toxicité chronique a aussi été étudiée chez le chien. Des chiens ont reçu des doses quotidiennes orales de fluoxétine à raison de 1 ou 4,5 ou 20 mg/kg (réduites à 10 mg/kg après six mois, suivant le décès de trois femelles) pendant un an. Les effets toxiques observés dans cette étude ont été similaires aux effets observés dans l'étude de toxicité subchronique : des chiens ont survécu à des posologies s'élevant jusqu'à 20 mg/kg/j pendant trois mois avec une anorexie marquée, l'accumulation significative de fluoxétine et de norfluoxétine dans le plasma et les tissus, une mydriase et des tremblements pendant le premier mois de traitement. Les effets observés incluaient également la phospholipidose dans les poumons, le foie, les surrénales, la couche plexiforme interne de la rétine, les ganglions lymphatiques, la rate et les leucocytes périphériques chez les animaux recevant la dose élevée de façon prolongée. Ces animaux ont également présenté une bradycardie modérée et une baisse modérée du poids des surrénales. Chez quelques chiens recevant la dose la plus faible (1,0 mg/kg/j) on a également observé la phospholipidose, mais uniquement dans les poumons et les leucocytes. Aucun effet cardiovasculaire n'a été observé, à part une légère baisse de la fréquence cardiaque basale. Tous les effets associés au traitement ont disparu pendant la période de récupération chez les animaux qui ont survécu. Une phospholipidose généralisée a été associée à l'administration de durée moyenne ou prolongée de fluoxétine à des souris, des rats et des chiens. Cet effet a été associé à l'accumulation de norfluoxétine et, à un degré moindre, de fluoxétine, dans les tissus atteints. La phospholipidose généralisée n'a pas été associée à des effets indésirables et s'est révélée être réversible après l'administration prolongée de fluoxétine pendant un an chez des rats et des chiens. Cet effet a été démontré chez des animaux avec un certain nombre d'autres agents, dont des antidépresseurs, comme la clomipramine (Monographie de produit ProzacND).

b) Action sur la voie sérotoninergique

Deux grandes voies peuvent être affectées lors de dépression : la voie sérotoninergique, et la voie dopaminergique (« dépression molle » avec forte baisse de motivation). Le choix du traitement est donc primordial en fonction de la voie atteinte. Or, en allopathie, beaucoup de médicaments agissent sur la voie sérotoninergique, et peu de traitements sont disponibles pour la voie dopaminergique. Le fait de traiter une dépression avec manque de dopamine par un traitement sérotoninergique n'améliore pas le problème, et crée en plus une dépendance sérotoninergique.

Les IMAO ont une action sur les deux voies, ils sont alors très intéressants en thérapeutique. Or, il en existe peu en allopathie. En phytothérapie, plusieurs plantes ont ces propriétés, c'est le cas de la rhodiola. Pour les voies dopaminergiques, la phytothérapie est alors d'autant plus intéressante. L'aromathérapie est également intéressante, car les huiles essentielles augmentent la sensibilité aux récepteurs GABA, ce qui est intéressant pour les synergies et permet de diminuer les doses de médicaments allopathiques.

c) Des précautions d'emploi indispensables

L'usage de psychotropes nécessite la prise de précautions. Lorsqu'une monothérapie est insuffisante, une association médicamenteuse peut être envisagée et il faut être prudent : associer certaines molécules est contre-indiqué et dangereux. Par exemple, il est contre-indiqué d'associer les IMAO aux antidépresseurs tricycliques ou aux ISRS, et un intervalle de 15 jours doit être mis en place entre la prescription des uns et des autres. De plus, les molécules qui agissent sur la même voie augmentent les risques d'effets secondaires, il faut donc diminuer les doses en cas de polythérapie. Le risque majeur, lors d'association de molécules agissant sur la sérotonine, est le syndrome sérotoninergique. Ce syndrome est rare, il apparaît lors de la première semaine de traitement ou lors d'un changement de molécule ou à la suite de l'association de plusieurs molécules.

De plus, il faut être vigilant avec les interactions médicamenteuses au sens large. Les psychotropes affectent des enzymes du système du cytochrome P450 ou sont des substrats de ces enzymes tout comme de nombreux autres médicaments. Ainsi, l'association de traitements peut provoquer un ralentissement de la dégradation des molécules et donc une augmentation de leur concentration plasmatique, à l'origine de toxicité. Il faut donc être prudent lorsque l'animal reçoit de la cimétidine, des fluoroquinolones, des macrolides, des antifongiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent également être à l'origine d'une absence de réponse à un traitement à base d'ISRS.

D'autre part, l'utilisation de psychotropes chez les animaux âgés doit être prudente. En effet, la diminution du fonctionnement de certains organes chez les animaux âgés entraîne des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. De plus, ils sont moins tolérants et plus sensibles aux effets secondaires. Il est recommandé de diminuer les doses. Les phénothiazines sont contre-indiquées chez l'animal âgé. Les bêta-bloquants et les alpha-2-agonistes présentent de trop nombreuses contre-indications liées à l'âge, notamment cardiaques, pour que leur usage soit intéressant.

Un contrôle des fonctions hépatique et rénale avant la mise en place du traitement est recommandé pour s'assurer des bonnes capacités de métabolisation et d'élimination des molécules. Lors de suivi de traitement à long terme, un contrôle biochimique est intéressant tous les trois mois à tous les 12 mois selon l'âge de l'animal et selon l'apparition d'effets secondaires.

II Avantages et inconvénients de la phytothérapie par rapport au ZylkèneND

1) Exemple d'un complément alimentaire : le ZylkèneND

a) Présentation

Les nutraceutiques sont des substances alimentaires procurant un effet bénéfique sur la santé de ceux qui les utilisent. Plusieurs sont disponibles en médecine vétérinaire, ils ont des principes actifs différents. Parmi eux, on trouve le ZylkèneND.

Le ZylkèneND est fabriqué à partir d'une protéine de lait brevetée : l'hydrolysate trypsique de caséine alpha-s1 de lait bovin, qui contient un décapeptide actif, l'alpha-casozépine. Ce complément alimentaire a été mis au point pour répondre à des stress ponctuels ou chroniques. Il contient aussi du stéarate de magnésium. L'alpha-casozépine est un peptide à action anxiolytique qui possède une affinité pour les récepteurs GABA-A avec profil benzodiazépine-like. Le magnésium augmente l'affinité des agonistes dopaminergiques et adrénergiques pour leurs récepteurs. Les tests et les essais précliniques et cliniques réalisés sur des animaux (rats, chiens, chats) et sur des humains ont mis en évidence une action anxiolytique et anti-stress, et une bonne tolérance qui se caractérise par l'absence d'accoutumance, de dépendance, de sédation, de déficit mnésique et de toxicité (Bénézech et al., 2009). L'alpha-casozépine est un peptide composé de 10 acides aminés (correspondant à la séquence 91 – 100 de la caséine alpha s1-caséine bovine). Cette fraction peptidique semble passer la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique et possède des effets neurotropes. Ce principe actif a montré une affinité pour les récepteurs GABA-A, permettant l'obtention d'un effet anxiolytique. Compte tenu de l'absence d'effets secondaires classiques propres aux benzodiazépines, il est possible que l'alpha-casozépine se lie à des récepteurs différents des benzodiazépines et qu'elle s'adresse à des récepteurs comme les alpha-2 et alpha-3 du complexe GABA-A. Ce peptide a une séquence similaire au *diazepam binding inhibitor* (ligand endogène des récepteurs GABA-A) (Bénézech et al., 2009).

Les jeunes hydrolysent les protéines surtout avec la trypsine pancréatique, tandis que les adultes utilisent la pepsine gastrique. Les composés provenant des traitements enzymatiques sont différents. La stabilité du peptide vis-à-vis des protéases gastriques et pancréatiques a été évaluée en utilisant de la pepsine, de la chymotrypsine/trypsine, de la corolase PP, de la pepsine suivie de corolase PP. Les contaminants et les sels ont été éliminés via une étape de purification. L'alpha-casozépine a été lentement dégradée par la chymotrypsine, elle est beaucoup plus sensible à la pepsine et à la corolase PP, mais n'a pas été complètement détruite après une cinétique de quatre heures. Les liaisons de la région 91 à 95 de l'alpha-casozépine étaient totalement résistantes à l'hydrolyse par toutes les protéases étudiées. De façon surprenante, un fragment, qui correspond à la séquence 91 - 97, trouvé dans tous les milieux d'hydrolyse en quantité significative, possède une activité anxiolytique dans trois tests de comportement mesurant ce paramètre. Ce peptide pourrait participer à l'activité *in vivo* de l'alpha-casozépine (Cakir-Kiefer et al., 2011).

Le ZylkèneND doit être administré par voie orale à la dose de 15 mg/kg/j. Il peut être utilisé chez le chien ou le chat, sous la forme de gélule. Cette dernière doit être ouverte pour mélanger la poudre à la nourriture. Il est recommandé de l'administrer un à deux jours avant l'événement prévu, voire plus précocement pour d'autres (cinq à sept jours). Il peut être administré sur de longues durées sans risque pour l'animal. La dose journalière recommandée doit être administrée en une seule prise (MedVet). En cas de traitement à long terme, il agit en trois à huit jours sur les manifestations de peur et en deux à quatre semaines sur les activités substitutives lors d'anxiété permanente.

b) Études

L'hydrolysate tryptique de la caséine alpha-s1 contenant ce peptide diminue les effets du stress après administration par voie orale chez plusieurs espèces, y compris l'Homme (Cakir-Kiefer et al., 2011). L'efficacité a été prouvée chez le chat souffrant de phobie sociale (Beata et al., 2007). Sa concentration en principe actif est de 76,9 %. Un essai multicentrique, européen, randomisé, en double aveugle a été réalisé chez le chien et le chat. Dans les deux cas, des résultats significatifs ont été observés avec une évolution favorable de l'état de stress, de l'état anxieux et des troubles du comportement des animaux, sans effet négatif désinhibiteur (Bénézech et al., 2009).

Une étude a comparé l'efficacité du ZylkèneND et de la sélégiline sur 38 chiens pendant 56 jours. L'efficacité a été évaluée via l'échelle EDED (*emotional disorders evaluation in dogs*). Les deux produits se sont révélés efficaces dans le traitement d'anxiété et aucune différence significative n'a été mise en évidence. Ainsi, compte tenu de l'efficacité et de la sécurité de l'alpha-casozépine, le ZylkèneND doit être considéré comme une option dans le traitement de troubles liés à l'anxiété (Beata et al., 2007).

Des études ont également été réalisées en médecine humaine, montrant des effets favorables significatifs sur la prévention et le traitement des troubles anxieux et du sommeil (Bénézech et al., 2009).

c) Tolérance

Des essais précliniques ont conclu qu'il n'y avait pas d'effets secondaires de type benzodiazépinique. Les études effectuées chez le rat ont montré l'absence d'amnésie antérograde dans le test d'évitement actif, d'accoutumance dans le test d'enfouissement défensif conditionné, de dépendance dans le test de préférence de place conditionnée, de comportement de désinhibition dans la situation d'enfouissement défensif conditionné et de sédation dans le test de l'open-field (Bénézech et al., 2009).

L'administration à la dose 2 000 mg/kg chez le rat (soit 130 fois la dose efficace) n'a montré aucune toxicité. D'autre part, l'administration par voie orale aux doses répétées de 40, 250 et 1 000 mg/kg/j pendant 90 jours chez les rats n'a montré aucune toxicité, ni aucune anomalie anatomo-pathologique. D'autres études de toxicité ont démontré l'absence de déficit sur les plans physique, neuromoteur et comportemental chez des jeunes rats mâles et femelles nés de mères traitées quotidiennement à 150 mg/kg *per os* pendant les trois semaines de gestation. Aucune malformation n'a été révélée chez ces jeunes. Chez les humains, des essais réalisés à la dose quotidienne de 150 mg pendant 28 jours ont confirmé la bonne tolérance clinique et biologique de l'hydrolysate tryptique de caséine (Bénézech et al., 2009).

2) Positionnement de la phytothérapie par rapport aux compléments alimentaires

Dans la pratique courante, le ZylkèneND est souvent prescrit par les vétérinaires chez un chien anxieux ou avant un événement qui pourrait générer du stress. Tout d'abord, le complément alimentaire est prêt à l'emploi, ce qui facilite son utilisation. En effet, l'utilisation de phytothérapie nécessite souvent de réaliser des préparations magistrales. Il faut alors avoir les EPS à disposition, et savoir quelles plantes associer pour obtenir les meilleurs bénéfices. De plus, la poudre de ce complément alimentaire se mélange directement à l'alimentation, et n'entraîne pas de refus alimentaire. L'observance est alors bonne. En phytothérapie, les plantes ont parfois un goût peu apprécié des animaux qui ont plus de mal à avaler la préparation. De plus, la quantité à faire avaler est souvent plus importante en phytothérapie et la plupart des préparations magistrales sont sous forme d'EPS. Ces deux raisons expliquent que l'administration soit moins aisée.

Un autre critère important est le fait que le ZylkèneND soit un produit breveté. Les produits naturels (huiles essentielles, poudres de plantes, tisanes...) ne présentent aucun intérêt pour les laboratoires même si nous connaissons leurs propriétés, leur efficacité et le mode d'action, car les plantes appartiennent au domaine public et ne peuvent faire l'objet d'un brevet. Les laboratoires font les démarches pour commercialiser des produits et écrivent les dossiers donnant des autorisations. Des études ont prouvé l'innocuité du ZylkèneND. Ce complément alimentaire est donc porté par un laboratoire, avec une force commerciale, présente une notice, une protection juridique (ce qui est très important, car le prescripteur peut être couvert par les indications du laboratoire). En phytothérapie, il faut être vigilant avec certaines plantes. Ainsi, la délivrance du ZylkèneND rassure le vétérinaire et le propriétaire. En phytothérapie, les laboratoires n'ont pas d'intérêt à dépenser de l'argent à perte pour prouver l'efficacité de plantes qui feront partie du domaine public, d'autant plus que le coût de l'AMM est important au regard du marché.

De plus, le ZylkèneND ne présente pas d'effets secondaires, ni de contre-indications, alors que les préparations de phytothérapie peuvent en présenter. En effet, comme vu précédemment, l'utilisation de certaines plantes est contre-indiquée dans certaines situations (gestation, animal jeune...) et elles peuvent être à l'origine d'effets secondaires.

Le coût du traitement dépend du gabarit du chien. Sur un chien de petite taille, la phytothérapie est moins onéreuse, tandis que c'est le ZylkèneND qui est plus avantageux d'un point de vue financier sur des chiens de grande taille.

La rapidité d'action du traitement est différente entre ce complément alimentaire et la phytothérapie de manière générale. Les résultats obtenus avec le ZylkèneND sont plus rapides. En effet, son administration deux jours avant un changement prévisible est suffisante. En phytothérapie, les traitements sont plus longs avant d'obtenir des résultats.

La phytothérapie possède tout de même des avantages par rapport à ce complément alimentaire. Le principal est le fait que les plantes, agissant sur plusieurs récepteurs, peuvent traiter plusieurs symptômes, tandis que le ZylkèneND ne peut pas être utilisé en cas de trouble trop important. De plus, la synergie entre les plantes permet de traiter un individu dans son ensemble.

Cependant la sensibilité individuelle peut être à l'origine du fait qu'un traitement sera plus efficace qu'un autre en fonction de l'individu donné.

Enfin, dans les deux cas, ces méthodes thérapeutiques rejoignent la tendance actuelle qui est de soigner avec des produits plus naturels. Il existe des solutions beaucoup plus intéressantes que les compléments alimentaires (avec des formations complémentaires et une connaissance fine des plantes, des huiles essentielles, de la nutrition...) qui s'adressent à un public motivé, désireux d'explorer des possibilités autres que celles offertes par les laboratoires.

III Les contraintes réglementaires et pratiques de la phytothérapie par rapport aux compléments alimentaires et à l'allopathie

1) La réglementation des plantes

Les plantes suivent la législation en fonction du domaine dans lequel elles sont utilisées (parfumerie, phytothérapie...). Lors d'utilisation en complément alimentaire, les plantes sortent du statut médicamenteux. Lors d'une utilisation en produits ménagers, elles n'ont pas de réglementation.

a) Spécialité pharmaceutique

Une spécialité pharmaceutique est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. Ainsi une spécialité pharmaceutique à base de plantes est un médicament avec une substance active d'origine végétale, i.e. fabriquée à partir d'une ou plusieurs plantes. La substance active peut être concentrée, fabriquée à partir de la plante entière ou d'un extrait seulement (ANSM, 2020).

Sa mise sur le marché français nécessite la délivrance d'une AMM ou un enregistrement par l'ANSM (ANSM, 2020).

b) Préparations magistrales et préparations officinales

Les préparations sont des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins spécifiques d'un patient. Il en existe deux types : les préparations magistrales et les préparations officinales (ANSM, 2020).

Les préparations magistrales peuvent être réalisées par les pharmaciens et les vétérinaires et consistent en la fabrication d'un médicament à partir de matières premières qui peuvent être des plantes ou des produits issus de plantes (EPS). Il peut y avoir une seule plante dans une préparation magistrale (ANSM, 2020).

Les préparations officinales sont réalisées par le pharmacien selon la formule présente dans le formulaire national (ANSM, 2020).

c) Les drogues végétales

Les drogues végétales sont des plantes médicinales, aromatiques, et leurs dérivés. Elles sont délivrées en l'état ou sous forme de préparations. Elles peuvent être utilisées entières ou sous forme d'une partie de plante, et possèdent des propriétés thérapeutiques (ANSM, 2020).

2) La réglementation des médicaments allopathiques

Pour les médicaments allopathiques, une AMM est obligatoire, elle est valable cinq ans et ensuite est renouvelable sans limitation de durée (sauf accident majeur). L'EMA pose la réglementation et les études exigées avant de mettre un produit sur le marché (l'acronyme CVMP (*committee for veterinary medicinal products*) concerne les médicaments vétérinaires). L'agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) délivre en France l'AMM, mais toutes les réunions se font à l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Aujourd'hui, les AMM nationales sont rares, la plupart passe en procédure centralisée par l'EMA. Le coût moyen d'un médicament vétérinaire est de 1,5 millions d'euros, il a augmenté pour des raisons de sécurité. De plus, certains médicaments ont besoin d'une AMM par espèce.

Il existe plusieurs types d'AMM, qui vont conditionner la disponibilité du médicament dans un pays d'Europe. L'AMM centralisée concerne les nouvelles molécules : il y a une évaluation globale dans tous les pays de l'Union européenne (UE) et l'avis sera valable pour toute l'UE. L'AMM avec reconnaissance mutuelle concerne un médicament déjà présent dans un pays membre et dont la vente dans un autre pays nécessite une demande d'AMM. L'AMM décentralisée concerne les molécules déjà utilisées dont on souhaite étendre la vente à d'autres pays de l'UE. L'AMM nationale concerne les substances actives qui existent déjà dans un pays mais sous une formulation nouvelle, leur formulation est limitée à ce pays. La constitution du dossier d'AMM et sa soumission à l'EMA prennent presque 10 ans (ANSES, 2024).

Le dossier AMM contient le résumé des caractéristiques du produit (RCP), une partie qualité (composition, fabrication, stabilité, contrôle du médicament et de ses composés), une partie sécurité (innocuité, résidus dans le cas des animaux de rente) et une partie efficacité (critères précliniques et cliniques) (SIMV, 2024).

Dans la partie sécurité, le laboratoire montre que le médicament n'est pas dangereux pour les animaux, pour l'utilisateur mais aussi pour l'environnement. La partie sécurité est composée d'un dossier sur la pharmacologie du médicament et d'un sur sa toxicologie. Le dossier sur la pharmacologie porte sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. La relation entre ces paramètres doit être dans le dossier AMM pour définir l'action du médicament. Le dossier toxicologique renseigne à la fois sur la toxicologie aiguë, la toxicologie réitérée, la mutagenèse, et si ces derniers sont positifs, la cancérogenèse est étudiée. D'autre part, la toxicité sur la reproduction et la tératogenèse (observations réalisées sur deux générations), la toxicité sur la flore digestive humaine, et la sécurité pour l'utilisateur sont étudiées. L'écotoxicologie est une spécificité du médicament vétérinaire en Europe.

La partie efficacité présente l'étude d'efficacité : c'est une étude réglementaire au cours de laquelle le produit final est testé sur l'espèce cible dans les conditions normales d'utilisation pour obtenir des données d'efficacité et/ou d'innocuité.

Les essais sont multicentriques, les critères de sélection, d'exclusion et des retraits d'animaux qui vont être soumis aux tests doivent être définis. L'étude doit être randomisée et conduite en aveugle. Elle utilise un groupe de témoins positifs (animaux traités avec un médicament qui existe déjà et qui traite les mêmes symptômes). Les critères d'efficacité doivent être définis en amont, être pertinents et quantitatifs si possible. Une méthode statistique doit être utilisée, tous les *adverse events*, i.e. les effets secondaires, effets sur l'homme, le manque d'efficacité, doivent être signalés, les restrictions thérapeutiques dues aux conditions de vie ou à des traitements concomitants devront aussi être définies.

Ainsi, l'AMM est indispensable à la mise sur le marché du médicament. Elle est faite pour un médicament, une espèce, une application, c'est le résultat d'un travail de 10 ans au moins. Elle représente un lourd investissement financier, elle est évaluée par des agences publiques. Le RCP regroupe les études du dossier et est utilisé dans les dictionnaires médicaux vétérinaires.

3) La réglementation des compléments alimentaires

Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché pour les compléments alimentaires, mais une déclaration à la DGCCRF (direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes). La déclaration doit comporter un étiquetage lisible ainsi que des informations permettant de juger de la recevabilité de la demande. La nature des ingrédients et la composition du complément alimentaire sont des informations essentielles. Comme ce sont des denrées alimentaires, ils sont soumis aux obligations générales du droit alimentaire et aux règles qui en découlent. Les règles en matière de sécurité alimentaire, de composition et d'information s'appliquent à ces produits (Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique, 2018). L'étiquetage doit avoir des indications obligatoires : le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments, la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée, l'avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée, une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substitut d'un régime alimentaire varié.

Les compléments alimentaires peuvent être constitués de vitamines et minéraux, de substances à but nutritionnel ou physiologique, de plantes ou préparations à base de plantes.

En cas de complément alimentaire à base de plantes, la mention « complément alimentaire » est obligatoire sur l'étiquetage, et deux types d'allégations peuvent apparaître : les allégations nutritionnelles, qui sont des propriétés bénéfiques particulières, comme la richesse en fibres par exemple, et les allégations de santé.

Les compléments alimentaires ne peuvent pas revendiquer d'effet thérapeutique, et ne doivent pas revendiquer la prévention ni le traitement de maladies.

4) Les contraintes pratiques de la phytothérapie

a) Administration compliquée

En phytothérapie, la contrainte pratique principale par rapport à l'allopathie et aux compléments alimentaires est la forme galénique. En effet, la plupart du temps, les plantes sont utilisées sous forme d'EPS. Cette forme est liquide et peut représenter des volumes qui s'élèvent rapidement, surtout chez les chiens de grande taille.

En plus de la forme galénique, les odeurs ou l'amertume des plantes peuvent rendre leur administration très compliquée.

b) Trouver une personne qualifiée

D'autre part, bien que la phytothérapie se développe en médecine vétérinaire, toutes les cliniques n'en proposent pas encore. Il n'est donc pas toujours facile de trouver une personne qualifiée en médecine vétérinaire dans le conseil et la préparation de produits de phytothérapie.

Une des raisons est que la phytothérapie n'est pas encore intégrée aux matières enseignées au sein des écoles nationales vétérinaires françaises. Récemment, des introductions à cette discipline ont été instaurées, à travers des modules facultatifs. Par exemple, à l'école vétérinaire de Lyon, un enseignement personnalisé intitulé « Phytothérapie vétérinaire » est proposé à partir de la 2^{ème} année. Il se déroule au deuxième semestre et initie aux fondamentaux de la phytothérapie pour en connaître les bases. Un autre module (réservé aux étudiants de 4^{ème} année, facultatif également), intitulé « Initiation aux thérapeutiques intégratives – module 1 – Pharmacopée complémentaire : homéopathie et phyto/aromathérapie en médecine vétérinaire », dure une semaine et permet de comprendre les principes de base de l'homéopathie et de la phyto-aromathérapie et de connaître quelques remèdes et plantes d'intérêt dans la pratique quotidienne en médecine vétérinaire.

Plusieurs formations privées sont reconnues par le comité de formation continue vétérinaire (CFVC) et permettent de poursuivre la formation dans ce domaine. Parmi ces formations, on trouve les formations diplômantes dispensées par l'AVETAO (Académie vétérinaire d'acupuncture et d'ostéopathie) qui est un organisme proposant des formations continues pratiques en médecines complémentaires, et l'IMAOV (institut des médecines alternatives et ostéopathie vétérinaire). Des formations non diplômantes sont proposées par le laboratoire Wamine et par l'AFVAC (association française des vétérinaires pour animaux de compagnie). Il existe également des formations publiques, comme le diplôme inter-école (DIE) porté par les quatre écoles nationales vétérinaires françaises, le diplôme universitaire des plantes médicinales et aromathérapie de Lyon 1, reconnu par l'ordre des pharmaciens et des vétérinaires mais la formation n'est pas accréditée par le CFVC, le diplôme universitaire de phytothérapie de Clermont Ferrand, qui n'est pas reconnu par l'ordre des vétérinaires.

c) Approvisionnement

Une autre contrainte est le fait qu'il peut être compliqué de trouver où s'approvisionner en plantes et où faire réaliser une préparation. Un point important est de trouver des matières premières de qualité pharmaceutique pour garantir la qualité de la préparation. Il existe maintenant des préparations qui rendent les choses plus faciles pour les vétérinaires qui peuvent alors sous-traiter la réalisation de la préparation magistrale et ainsi s'alléger de cette partie responsabilité qualité. L'EPS étant la forme la plus utilisée, les vétérinaires trouvent la plupart des produits au laboratoire Wamine, qui est la branche santé animale du groupe PileJe. En revanche, ce laboratoire ne commercialise pas de plantes fraîches.

d) Délai

Le délai d'obtention des produits dépend de leur disponibilité et du délai annoncé par les centrales. Il est souvent de quelques jours.

e) Conservation

Enfin, une contrainte pratique importante en phytothérapie est la conservation. En effet, il est moins aisé de bien conserver des produits de phytothérapie par rapport à des compléments alimentaires ou de l'allopathie, qui sont dans des conditionnements permettant la bonne conservation. Les produits de phytothérapie doivent être à l'abri de la lumière, ce qui nécessite l'utilisation de flacons opaques. De plus, certaines substances (notamment les huiles essentielles) peuvent être à l'origine d'une dégradation du plastique qui se retrouve ingéré, il est donc mieux d'utiliser des récipients en verre. Les EPS se conservent trois mois après ouverture du flacon. Ainsi, pour garantir des produits de qualité, la clinique qui propose cette méthode doit avoir un rythme de renouvellement assez important pour ne pas dépasser ce délai.

IV La thérapie comportementale

Que le choix du traitement d'un trouble du comportement se base sur la médecine allopathique ou sur la phytothérapie, il risque de ne pas être efficace s'il n'est pas associé à une thérapie comportementale.

1) Couverture des besoins éthologiques

Les besoins éthologiques du chien comprennent un apport alimentaire régulier et satisfaisant sur les plans qualitatif et quantitatif. Il est important de ne pas créer de frustration, de conflits et d'agressions autour du repas. Ils comprennent également le respect d'un couchage qui doit être appris par renforcement positif et le respect d'une vie sociale et

relationnelle riche et variée. Le chien doit fréquenter ses congénères, jouer avec des objets, nouer une relation de qualité avec les humains qui partagent sa vie, prendre des initiatives et découvrir ainsi son environnement.

Cette notion doit être abordée de façon prioritaire lors de trouble du comportement. L'environnement étant souvent la première cause de problème de comportement, il faut que l'environnement biotique et abiotique soit adapté aux besoins du chien. Le propriétaire doit donner des renseignements sur la journée type de son chien, et par le biais de l'observation, le praticien décrypte le tempérament de l'animal. Un chien dont les besoins fondamentaux sont satisfaits apprend mieux. En effet, il a été démontré qu'il existe bien un lien entre apprentissage et bien-être (Deldalle et Gaunet, 2014).

Il faut agir sur l'environnement et sur les besoins du chien. En effet, il est inutile de vouloir apprendre la marche en laisse à un chien sans tirer si ce dernier ne sort que deux fois par jour un quart d'heure et est le reste du temps dans un espace limité. Cela génère de la frustration, qui n'est pas propice aux bons apprentissages.

Il faut absolument que les besoins éthologiques soient couverts pour que le chien puisse apprendre correctement et améliorer son état émotionnel.

2) Importance des apprentissages et du jeu

C'est par l'apprentissage que le chien va pouvoir corriger ses troubles du comportement. Les apprentissages permettent d'agir à la fois sur les comportements et sur les émotions.

Comme vu dans la première partie, il existe plusieurs modèles d'apprentissage : apprentissage non associatif (habituation) et apprentissages associatifs (conditionnement classique et conditionnement opérant). Les punitions et les récompenses jouent un rôle central dans l'apprentissage et l'éducation, base de la prévention de nombreux troubles comportementaux. Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique du renforcement positif sur le bien-être du chien et donc sur l'apprentissage (Deldalle et Gaunet, 2014).

3) Combinaison des différents types d'apprentissages : quelques exemples pratiques

a) Application aux comportements de fuite - évitement

Lorsque le chien ressent de la peur dans un environnement, il est souvent amené à fuir et est incapable de percevoir l'environnement à sa juste intensité. Il faut utiliser l'habituation, par association de *stimuli* et de renforcement positif avec rigueur. Les ressources utilisées doivent être de grande valeur (jouet, friandise, caresse selon le chien). Il est important d'anticiper et de récompenser le chien au bon moment.

Ainsi, l'utilisation conjointe de l'habituation (exposition progressive), du conditionnement classique (lien entre une activité agréable et l'exposition au *stimulus* qui doit aussi devenir

agréable) et du conditionnement opérant (récompense de toutes les tentatives d'exploration du chien) est efficace en faisant preuve de rigueur.

b) Application aux comportements de sur-réactivité ou d'excitation

La sur-réactivité concerne des chiens qui sont très sensibles à leur environnement et qui s'expriment de façon impulsive. Elle provient d'une émotion positive ou négative.

Pour réapprendre au chien à ne pas adopter ce comportement, des outils permettent l'exposition du chien au *stimulus* en toute sécurité : une longe, des friandises, une muselière, des acteurs et leurs accessoires. Les punitions, tractions, saccades, bridages renforcent les comportements de sur-réactivité, il faut alors les bannir.

Dans le cas de la sur-réactivité, il est aussi important d'utiliser les divers modèles d'apprentissage. Si le chien réagit trop à la vision de certains êtres humains, il doit être amené, dans le cadre de l'habituation, à rencontrer de plus en plus de personnes, et de plus en plus souvent. Pour les actions fondées sur le conditionnement classique, il faut utiliser le contre-conditionnement. Le chien a appris à réagir à une stimulation car elle précède une autre stimulation qui l'intéresse ou attire son attention. Il faut donc lui apprendre à associer la première stimulation à un autre événement. L'apprentissage fondé sur le conditionnement opérant nécessite que l'humain réagisse de façon adaptée aux comportements du chien. Tout comportement qui perdure est un comportement renforcé : il faut alors supprimer les excès de réponse de l'humain (en commençant par l'extinction et le retrait de la récompense).

c) Application à la malpropreté

Peu importe la cause de malpropreté, le chien doit apprendre ou réapprendre à faire ses besoins où il est souhaitable. Il doit alors apprendre la notion de lieu (autorisé ou interdit) et la notion de temps (se retenir jusqu'à être dans un lieu autorisé). Bien entendu, ces notions doivent répondre aux besoins physiologiques en fonction de l'âge du chien.

Cet apprentissage fait intervenir plusieurs types de modèle. Il y a tout d'abord un apprentissage associatif de type conditionnement classique. Naturellement, le chiot fait ses besoins à distance de son lieu de couchage. Pour renforcer ce comportement, il faut le sortir régulièrement dans les endroits et l'inciter à éliminer en le laissant explorer le milieu sans stress et trouver une odeur incitatrice ou tout autre *stimulus* incitateur dans ce lieu. Petit à petit, il se conditionne à éliminer dans ce type de lieu. Le conditionnement opérant peut être utilisé lors d'un problème d'apprentissage. Le chien doit être récompensé quand il élimine au bon endroit au bon moment. Enfin, si la malpropreté a lieu parce que le chien ne supporte pas de rester seul ou a peur de sortir, il faut d'abord traiter les troubles émotionnels à l'origine de cette malpropreté.

d) Application aux comportements d'agression sur des êtres humains

Ces agressions sont à l'origine d'interactions conflictuelles pouvant être dangereuses. La plupart des chiens agressifs sont peureux ou anxieux. La punition est à proscrire car elle augmente le stress et l'agressivité. Si le chien n'a pas confiance en l'humain ou est intolérant lorsqu'il s'approche, il faut mettre en place des apprentissages rigoureux avec sécurisation des exercices pour éviter toute morsure.

Dans le cas d'agressions envers l'être humain, en plus des outils pour sécuriser et des apprentissages rigoureux, une médication peut être utilisée pour accélérer les apprentissages. Le but d'un médicament n'est pas de résoudre un problème de comportement mais de faire produire par le chien de nouveaux comportements qui permettront de favoriser les apprentissages. La médication dans le cas de l'agression est utile si la sécurité des personnes est compromise ou si le chien présente une telle impulsivité et une telle méfiance qu'il est presque impossible de le faire progresser. L'objectif de coupler le médicament aux apprentissages est de faciliter ces apprentissages en améliorant rapidement la qualité de vie du chien. Le médicament doit être utilisé de façon transitoire et permettre au chien de diminuer son anxiété et d'obtenir un résultat plus rapide lors des apprentissages.

e) Le chien atteint de troubles compulsifs

La thérapie comportementale est également nécessaire dans la prise en charge des TC. Plusieurs mesures, combinées aux différents types d'apprentissage et au jeu, peuvent être mises en place : identifier le *stimulus* responsable du TC et l'éviter ; empêcher physiquement le chien de réaliser le TC en cas de dommages physiques ; interrompre le TC, si possible avant qu'il ne débute en détournant l'attention du chien ; bannir les punitions qui sont à l'origine de stress et d'anxiété ; favoriser un environnement riche, proposer des activités (physiques et intellectuelles) ; mettre en place des routines permettant de diminuer le niveau de stress (Tynes, Sinn 2014).

f) Le chien âgé atteint du syndrome de dysfonctionnement cognitif canin (SDCC)

Les apprentissages et le jeu jouent un rôle important dans la prise en charge du SDCC en plus de la prise de médicaments. Il a été montré que l'exercice régulier, les interactions sociales, l'introduction de nouveaux jouets et la stimulation accrue améliorent les symptômes. Les exercices d'obéissance, la discrimination olfactive et les courses d'obstacles ciblent l'équilibre, la proprioception et les capacités cognitives. Ainsi, la thérapie comportementale est nécessaire à la prise en charge de ce syndrome et aide à en ralentir l'évolution (Huntingford, 2021).

4) Thérapies « cognitives »

La notion de thérapie cognitive renvoie à un mode d'abord du propriétaire. C'est une façon d'entrevoir sa sensibilité, ses attentes et son profil pour adopter une meilleure attitude et entraîner lui-même son chien à changer de comportement. Les thérapies cognitives chez l'être humain ont une influence sur la prise en charge du chien. L'approche cognitivo-comportementale permet, au travers d'une analyse fonctionnelle ciblée sur la situation problématique, de comprendre cette relation et ses dysfonctionnements, et de permettre au propriétaire de générer des conduites qui entraîneront le changement de comportement de l'animal.

CONCLUSION

La phytothérapie est une thérapeutique complémentaire intéressante dans la prise en charge de troubles du comportement chez le chien. Elle possède de nombreux avantages par rapport à l'allopathie : peu d'effets secondaires, utilisation possible sur le long terme, moindre coût, existence de synergies entre les plantes qui permettent d'augmenter l'efficacité tout en réduisant les doses. Son association avec l'allopathie pourrait être intéressante en permettant notamment de diminuer les doses des médicaments. Il est également important de souligner le fait que l'efficacité est souvent conditionnée par une fonction hépatique correcte.

Néanmoins, l'utilisation de cette thérapeutique est empêchée par de nombreux points, dont le manque d'études. En effet, la littérature scientifique est peu abondante et elle concerne surtout des compléments alimentaires à base de plantes. Or, les concentrations dans ces derniers sont beaucoup plus faibles que dans les préparations phytothérapeutiques. L'appartenance des plantes médicinales au domaine public et le fait qu'elles ne soient pas brevetées sont à l'origine du manque d'études et donc d'AMM. De plus, le coût pour un industriel pour obtenir une AMM est très élevé. D'autre part, les doses à administrer relèvent plus de l'expérience que d'études, il n'existe pas de consensus. L'usage sur le terrain est donc souvent empirique. Des études plus rigoureuses seraient nécessaires pour étayer l'intérêt et les limites de la phytothérapie dans la prise en charge des troubles du comportement chez le chien.

Que le choix du traitement s'appuie sur de l'allopathie ou de la phytothérapie, il a été démontré que l'administration d'un médicament ne remplace pas la thérapie comportementale qui a une place fondamentale dans la prise en charge des troubles du comportement. Le médicament permet un abaissement du seuil de réactivité pour apprendre ou réapprendre au chien un comportement normal. Il est important de prendre conscience qu'un trouble du comportement ne se résout pas par une prescription rapide. Leur prise en charge nécessite du temps, de la motivation et de la rigueur de la part du propriétaire et du vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

AA L., FEI F., TAN Z., AA J., WANG G. et LIU C., 2018. The pharmacokinetics study of ginkgolide A, B and the effect of food on bioavailability after oral administration of ginkgolide extracts in beagle dogs. *Biomedical Chromatography*. juin 2018. Vol. 32, n° 6, pp. e4212.

ABDELLAH SA., BERLIN A., BLONDEAU C., GUINOBERT I., GUILBOT A., BECK M. et DUFOREZ F., 2020. A combination of *Eschscholtzia californica* Cham. and *Valeriana officinalis* L. extracts for adjustment insomnia: A prospective observational study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. mars 2020. Vol. 10, n° 2, pp. 116-123.

AĞAN UB., HOSSEÏNPOUR RAOUF S., UZUN B. et MERAL Y., 2022. The Hidden Potential of Herbal Remedies and Nutraceuticals in Canine and Feline Behavioural Disorders. *Van Veterinary Journal*. 27 mars 2022. Vol. 33, n° 1, pp. 36-41.

AHLEMEYER B., KRIEGLSTEIN J. (2003). Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract - *Cellular and molecular life sciences*. Vol. 60, n°9, pp. 92. PubMed. DOI: 10.1007/s00018-003-3080-1 [consulté le 23 novembre 2023]

AKHONDZADEH S., 2003. Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 juillet 2003. Vol. 74, n° 7, pp. 863-866.

AKHONDZADEH S., NAGHAVI H. R., VAZIRIAN M., SHAYEGANPOUR A., RASHIDI H. et KHANI M., 2001. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. octobre 2001. Vol. 26, n° 5, pp. 363-367.

ALI M., MUHAMMAD S., SHAH M., KHAN A., RASHID U., FAROOQ U., ULLAH F., SADIQ A., AYAZ M., ALI M., AHMAD M. et LATIF A., 2017. Neurologically Potent Molecules from *Crataegus oxyacantha*; Isolation, Anticholinesterase Inhibition, and Molecular Docking. *Frontiers in Pharmacology*. 7 juin 2017. Vol. 8, pp. 327

ALVES J.C., SANTOS A., LOPES B. et JORGE P., 2018. Effect of Auditory Stimulation During Early Development in Puppy Testing of Future Police Working Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*. décembre 2018. Vol. 33, n° 4, pp. 100-104.

AMADEI E., CANTILE C., GAZZANO A., PIERANTONI L. et MARITI C., 2021. The link between neurology and behavior in veterinary medicine: A review. *Journal of Veterinary Behavior*. novembre 2021. Vol. 46, pp. 40-53

AMIRI MS., MOHAMMADZADEH V., YAZDI M., BARANI M., RAHDAR A. et KYZAS G Z., 2021. Plant-Based Gums and Mucilages Applications in Pharmacology and Nanomedicine: A Review. *Molecules*. 22 mars 2021. Vol. 26, n° 6, pp. 1770.

ANMV. Résumé des Caractéristiques du Produit Calmivet Comprimés. URL : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CALMIVET+COMPRIMES> [consulté le 2 juillet 2024]

ANMV. Résumé des Caractéristiques du Produit Selgian. URL : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=SELGIAN+20+KG> [consulté le 5 décembre 2023]

Anses. Procédures d'autorisation de mise sur le marché. URL : <https://www.anses.fr/fr/content/proc%C3%A9dures-d%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-march%C3%A9> [consulté le 11 janvier 2024]

ANSM. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles, URL: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles> [consulté le 15 novembre 2023]

ANSM. Pharmacopée - Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement, URL : <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/liste-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement> [consulté le 15 janvier 2024]

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Buspirone Mylan. URL : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0304167.htm> [consulté le 2 juillet 2024]

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Gabapentine. URL : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221742.htm> [consulté le 5 décembre 2023]

ANTON R. et WICHTL M., 2003. *Plantes thérapeutiques*. 2. Tec & Doc Lavoisier. 636p.

BANERJEE A., BHADRA A. (2019). Time-activity budget of urban-adapted free-ranging dogs. *Acta ethologica*. Vol. 25, pp. 33-42

Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. Prozac. URL : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60935279&typedoc=R> [consulté le 14 janvier 2024]

BHATTACHARYYA D., KUMAR SUR T. (1999). The effect of panax ginseng and diazepam on norepinephrine levels of whole brain and hypothalamus during stress. *Indian Journal of Pharmacology*. Vol. 31, pp. 124-127

BEATA C., BEAUMONT-GRAFF E., DIAZ C., MARION M., MASSAL N., MARLOIS N., MULLER G. et LEFRANC C., 2007. Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *Journal of Veterinary Behavior*. septembre 2007. Vol. 2, n° 5, pp. 175-183

BÉNÉZECH M., MULLENS E., LALONDE R., DESOR D. et MESSAOUDI M., 2009. Un anxiolytique naturel : l'hydrolysate tryptique de caséine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. octobre 2009. Vol. 167, n° 8, pp. 605-610.

- BLACKWELL E J., BRADSHAW JW.S. et CASEY RA., 2013. Fear responses to noises in domestic dogs: Prevalence, risk factors and co-occurrence with other fear related behaviour. *Applied Animal Behaviour Science*. avril 2013. Vol. 145, n° 1-2, pp. 15-25.
- BLEUER-ELSNER S., MEDAM T. et MASSON S., 2021. Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Veterinary Record*. octobre 2021. Vol. 189, n° 7, pp. e453.
- BOWEN J. et FATJÓ J., 2024. Repetitive Behaviors in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. janvier 2024. Vol. 54, n° 1, pp. 71-85.
- BRUNETON J., 2009. *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales*. 4^{ème} édition. Tec et Doc. 1292p.
- BRUNETON J., 2016. *Pharmacognosie - Phytochimie, Plantes médicinales*. 5^{ème} édition. Lavoisier. 1487p.
- CADET-TAÏROU A., CANARELLI T., ESCOTS S., FACY F., LANFUMEYMONGREDIEN L., et al. (2012). Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Paris : Inserm : Editions EDP Sciences (ISSN : 1264-1782) / 598 p. ffinserm-02102985f
- CAKIR-KIEFER C., LE ROUX Y., BALANDRAS F., TRABALON M., DARY A., LAURENT F., GAILLARD JL. et MICLO L., 2011. *In Vitro* Digestibility of α -Caseozepine, a Benzodiazepine-like Peptide from Bovine Casein, and Biological Activity of Its Main Proteolytic Fragment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 11 mai 2011. Vol. 59, n° 9, pp. 4464-4472.
- CAMPBELL S., TRETTIEN A. et KOZAN B., 2001. A noncomparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2001. Vol. 2, n° 1, pp. 24-39.
- CAMPS T., AMAT M. et MANTECA X., 2019. A Review of Medical Conditions and Behavioral Problems in Dogs and Cats. *Animals*. 12 décembre 2019. Vol. 9, n° 12, pp. 1133.
- CAN ÖD., ÖZKAY ÜD., ÖZTÜRK N. et ÖZTÜRK Y., 2010. Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharmaceutical Biology*. août 2010. Vol. 48, n° 8, pp. 924-931.
- CARNEVALE G., DI VIESTI V., ZAVATTI M. et ZANOLI P., 2011. Anxiolytic-like effect of Griffonia simplicifolia Baill. seed extract in rats. *Phytomedicine*. juillet 2011. Vol. 18, n° 10, pp. 848-851.
- CASES J., IBARRA A., FEUILLÈRE N., ROLLER M. et SUKKAR SG., 2010. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 17 décembre 2010. Vol. 4, n° 3, pp. 211-218.

CHANG R., 2014. Making Theoretical Principles for New Chinese Medicine. *Health and History*. 2014. Vol. 16, n° 1, pp. 66.

CHAPAGAIN D., RANGE F., HUBER L. et VIRÁNYI Z., 2018. Cognitive Aging in Dogs. *Gerontology*. 2018. Vol. 64, n° 2, pp. 165-171

CHOPRA A. et DOIPHODE V., 2002. Ayurvedic medicine: core concept, therapeutic principles, and current relevance. *Medical Clinics of North America*. janvier 2002. Vol. 86, n° 1, pp. 75-89.

CHUN JN., CHO M., SO I. et JEON JH., 2014. The protective effects of Schisandra chinensis fruit extract and its lignans against cardiovascular disease: A review of the molecular mechanisms. *Fitoterapia*. septembre 2014. Vol. 97, pp. 224-233.

Conseil National de l'Ordre des Médecins. Article 8 - Liberté de prescription - Code de déontologie. URL : <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-8-liberte-prescription> [consulté le 21 juin 2024]

Conseil National de l'Ordre des Médecins. Quelle place pour les médecines complémentaires ? URL : <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/actualites/place-medecines-complementaires> [consulté le 21 juin 2024]

Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires. (2021). Communiqué du Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires : pratiques médicales non conventionnelles ou non reconnues. URL : <https://www.veterinaire.fr/communications/actualites/communique-du-cnov-sur-les-pratiques-medicales-non-conventionnelles-ou-non-reconnues> [consulté le 21 juin 2024]

CROWELL-DAVIS SL., SEIBERT LM., SUNG W, PARTHASARATHY V et CURTIS TM., 2003. Use of clomipramine, alprazolam, and behavior modification for treatment of storm phobia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mars 2003. Vol. 222, n° 6, pp. 744-748.

DARBINYAN V., ASLANYAN G., AMROYAN E., GABRIELIAN E., MALMSTRÖM C. et PANOSSIAN A., 2007. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nordic Journal of Psychiatry*. janvier 2007. Vol. 61, n° 5, pp. 343-348.

DAVIS CC. et CHOISY P, 2024. Medicinal plants meet modern biodiversity science. *Current Biology*. février 2024. Vol. 34, n° 4, pp. R158-R173.

DE SIMONE M., DE FEO R., CHOUCHA A., CIAGLIA E. et FEZEU F., 2023. Enhancing Sleep Quality: Assessing the Efficacy of a Fixed Combination of Linden, Hawthorn, Vitamin B1, and Melatonin. *Medical Sciences*. 28 décembre 2023. Vol. 12, n° 1, pp. 2.

DELDALLE S. et GAUNET F., 2014. Effects of 2 training methods on stress-related behaviors of the dog (*Canis familiaris*) and on the dog-owner relationship. *Journal of Veterinary Behavior*. mars 2014. Vol. 9, n° 2, pp. 58-65.

DEN BOER JA. et WESTENBERG H G.M., 1990. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Research*. mars 1990. Vol. 31, n° 3, pp. 267-278.

DEROSA G., MAFFIOLI P. et SAHEBKAR A., 2016. Auraptene and Its Role in Chronic Diseases. In : GUPTA, Subash Chandra, PRASAD, Sahdeo et AGGARWAL, Bharat B. (éd.), *Drug Discovery from Mother Nature* [en ligne]. Cham : Springer International Publishing. pp. 399-407. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. [Consulté le 21 juin 2024].

DESSOUROUX A., SEYRIG C. et LECLERC C., 2011. Point sur la qualité des extraits fluides glycéринés de plantes fraîches standardisés (EPS) et leur intérêt pharmacologique. *Phytothérapie*. août 2011. Vol. 9, n° 4, pp. 249-254.

DI CERBO A., SECHI S., CANELLO S., GUIDETTI G., FIORE F. et COCCO R., 2017. Behavioral Disturbances: An Innovative Approach to Monitor the Modulatory Effects of a Nutraceutical Diet. *Journal of Visualized Experiments*. 3 janvier 2017. N° 119, pp. 54878. DOI 10.3791/54878.

Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Psychotropes. URL : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=psychotrope> [consulté le 4 décembre 2023]

DINWOODIE IR., ZOTTOLA V. et DODMAN NH., 2021. An Investigation into the Impact of Pre-Adolescent Training on Canine Behavior. *Animals*. 30 avril 2021. Vol. 11, n° 5, pp. 1298.

DODMAN N H., KARLSSON E K., MOON-FANELLI A., GALDZICKA M., PERLOSKI M., SHUSTER L., LINDBLAD-TOH K. et GINNS E I., 2010. A canine chromosome 7 locus confers compulsive disorder susceptibility. *Molecular Psychiatry*. janvier 2010. Vol. 15, n° 1, pp. 8-10.

DRAMARD V. (2004). Les antidépresseurs : IMAO, imipraminiques et ISRS. *Le point vétérinaire*, 35, pp. 20-24

DUTROW EV., SERPELL JA. et OSTRANDER EA., 2022. Domestic dog lineages reveal genetic drivers of behavioral diversification. *Cell*. décembre 2022. Vol. 185, n° 25, pp. 4737- 4755.e18.

EATON R., EMMAS SA., WHELAN F. et GROOM A., 2021. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial, assessing the effect of a nutraceutical tablet in the management of stress in pet dogs. *Applied Animal Behaviour Science*. septembre 2021. Vol. 242, pp. 105416.

EFFERTH T., SAEED M E M., MIRGHANI E., ALIM A., SAEED E., KHALID HE. et DAAK S., 2017. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, N° 30, pp. 50284-50304

EMA. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit, Clomicalm. URL : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/clomicalm-epar-product-information_fr.pdf [consulté le 10 juillet 2024]

EMA-COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS, European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established and traditional use), 03 March 2021. URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hyperici-herba-0> [consulté le 16 juin 2024]

EMA. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS, European Union herbal monograph on Melissa officinalis L., folium. URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/melissae-folium> [consulté le 16 juin 2024]

EMA. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS, European Union herbal monograph on Panax ginseng C.A.Mey., radix, 2023. URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginseng-radix> [consulté le 16 juin 2024]

EMA. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS, European Union herbal monograph on Passiflora incarnata L., herba. URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba> [consulté le 16 juin 2024]

EMA-COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS, European Union herbal monograph on Rhodiola rosea L., rhizoma et radix, 2024. URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/rhodiolae-roseae-rhizoma-et-radix> [consulté le 16 juin 2024]

EMA. Community herbal monograph on Humulus lupulus L., flos. URL : <https://www.fitoterapia.net/archivos/201611/wc500170937.pdf?1> [consulté le 16 juin 2024]

EMA. Community herbal monograph on Tilia cordata Miller, Tilia platyphyllos Scop., Tilia x vulgaris Heyne or their mixtures, flos. URL : <https://www.e-lactancia.org/media/papers/Tilia-EMA2012.pdf> [consulté le 16 juin 2024]

European Commission. Résumé des caractéristiques du produit. Reconcile. URL : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160919135942/anx_135942_fr.pdf [consulté le 14 janvier 2024]

European Commission. Résumé des caractéristiques du produit. Sileo 0,1 mg/ml. Gel buccal pour chiens. URL : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161111136421/anx_136421_fr.pdf [consulté le 14 janvier 2024]

FAIZI M., KHAZAE R., MOJAB F., JAHANI R. (2022). Psychopharmacological assessment of antidepressant-like, anxiolytic, and sedative-hypnotic effects of Tilia platyphyllos Scop. extract using experimental animal models. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 8, n°2, pp. 116-127. DOI : <https://doi.org/10.22037/ijps.v18.42130> [consulté le 10 juin 2024].

FINK G., 2016. Stress, Definitions, Mechanisms, and Effects Outlined. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*. Vol. 1, pp. 3-11.

FLEURENTIN J., 2018. *Du bon usage des plantes qui soignent*. Ouest-France. 384 p.

FORAITA M., HOWELL T. et BENNETT P., 2021. Environmental influences on development of executive functions in dogs. *Animal Cognition*. juillet 2021. Vol. 24, n° 4, pp. 655-675.

GAFFNEY BT., HÜGEL HM. et RICH PA., 2001. The effects of Eleutherococcus senticosus and Panax ginseng on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. *Life Sciences*. décembre 2001. Vol. 70, n° 4, pp. 431-442.

GALLAHER EJ., HENAUER SA., JACQUES CJ., HOLLISTER LE. (1986). Benzodiazepine dependence in mice after ingestion of drug-containing food pellets, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. Vol. 237, n°2, pp. 462-7. PubMed. PMID : 2871173

GARCIA EB., PINHEIRO YSG., FELIX NM., LOUREIRO JMP. (2021). Elevated plus-maze and the hole board test for use as a quality control assay of herbal medicines based on *Passiflora incarnata* linnaeus. *Ars veterinaria*. Vol. 37, n°4, pp. 292

Ghaffari F., School of Traditional Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (2022). Avicenna and clinical experiences in Canon of Medicine. *Journal of medicine and life*. Vol. 15, n°2 :168-73.

GIURLEO DJ. (2017). A phytochemical exploration of griffonia simplicifolia seeds and leaves.- Chemistry, environmental science. Thèse de chimie médicinale. Université du New Jersey, 232p.

GRIFFIN C., KAYE AM., PHARM D., RIVERA BUENO F., KAYE AD. (2013). Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects - PMC. *The ochsner journal*. Vol. 13, n°2, pp. 214-223

HABRAN T. (2004). Indications des anxiolytiques chez le chien et chez le chat. *Le point vétérinaire*, 35, pp. 30-35.

HALE HE. (2021). Clinical Trial: Investigating the efficacy of behavioural treatment and indicators of emotional state in the fearful domestic dog (*Canis familiaris*). Thèse de doctorat vétérinaire. Université de Bristol, 437p.

HALLMANN-MIKOŁAJCZAK A., 2004. Ebers Papyrus. The book of medical knowledge of the 16th century B.C. Egyptians. *Archiwum Historii I Filozofii Medycyny*. 2004. Vol. 67, n° 1, pp. 5-14.

HANUS M., LAFON J. et MATHIEU M., 2004. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Current Medical Research and Opinion*. janvier 2004. Vol. 20, n° 1, pp. 63-71.

HARRIS, A.D., SINGER, H.S., HORSKA, A., KLINE, T., RYAN, M., EDDEN, R.A.E. et MAHONE, E.M., 2016. GABA and Glutamate in Children with Primary Complex Motor Stereotypies: An ¹H-MRS Study at 7T. *American Journal of Neuroradiology*. mars 2016. Vol. 37, n° 3, pp. 552-557.

HENNEBELLE T., SAHPAZ S. et BAILLEUL F., 2004. Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*. 1 janvier 2004. Vol. 2, n° 1, pp. 3-6.

HIELM-BJÖRKMAN A., REUNANEN V., MERI P. et TULAMO R.-M., 2007. Panax Ginseng in combination with brewers' yeast (Gerivet[®]) as a stimulant for geriatric dogs: a controlled-

randomized blinded study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2007. Vol. 30, n° 4, pp. 295-304.

HOWELL T., KING T. et BENNETT P., 2015. Puppy parties and beyond: the role of early age socialization practices on adult dog behavior. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. avril 2015. pp. 143.

HUNTINGFORD JL. (2021). Integrative Treatment of Canine Cognitive Dysfunction, *AHVMA Journal*, Vol 63, pp. 10-22

JAWNA-ZBOIŃSKA K., BLECHARZ-KLIN K., JONIEC-MACIEJAK I., WAWER A., PYRZANOWSKA J., PIECHAL A., MIROWSKA-GUZEL D. et WIDY-TYSZKIEWICZ E., 2016. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytotherapy Research*. mai 2016. Vol. 30, n° 5, pp. 781-789.

JEUSETTE I., TAMI G., FERNANDEZ A., TORRE C., TVARIJONAVICIUTE A., CERON J., SALAS-MANI A. et FATJÒ J., 2021. Evaluation of a new prescription diet with lemon balm, fish peptides, oligofructose and L-tryptophan to reduce urinary cortisol, used as a marker of stress, in cats. *Journal of Veterinary Behavior*. mars 2021. Vol. 42, pp. 30-36.

JONES AC. et GOSLING SD., 2005. Temperament and personality in dogs (*Canis familiaris*): A review and evaluation of past research. *Applied Animal Behaviour Science*. novembre 2005. Vol. 95, n° 1-2, pp. 1-53.

KASCHEL R., 2011. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 15 novembre 2011. Vol. 18, n° 14, pp. 1202-1207.

KAVIANI N., TAVAKOLI M., TABANMEHR MR., HAVAEI RA. (2013). The efficacy of passiflora incarnata linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *Journal of dentistry*. Vol. 14, n°2, pp.68-72, PubMed. PMCID : PMC3977550

KENNEDY DO. et SCHOLEY AB., 2003. Ginseng: potential for the enhancement of cognitive performance and mood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. juin 2003. Vol. 75, n° 3, pp. 687-700.

KHAN M., SUBHAN F., KHAN A., ABBAS M., ALI G., RAUF K. et GILANI AH., 2014. Nature cures nature: *Hypericum perforatum* attenuates physical withdrawal signs in opium dependent rats. *Pharmaceutical Biology*. 1 mai 2014. Vol. 52, n° 5, pp. 586-590.

KIM KJ., JUNG YS., YOU DM., LEE SH., LEE G., KWON K. et KIM DO., 2021. Neuroprotective effects of ethanolic extract from dry *Rhodiola rosea* L. rhizomes. *Food Science and Biotechnology*. février 2021. Vol. 30, n° 2, pp. 287-297.

KIMURA Y. et SUMIYOSHI M., 2004. Effects of various *Eleutherococcus senticosus* cortex on swimming time, natural killer activity and corticosterone level in forced swimming stressed mice. *Journal of Ethnopharmacology*. décembre 2004. Vol. 95, n° 2-3, pp. 447-453.

KOCZURKIEWICZ P., PODOLAK I., SKRZECZYŃSKA-MONCZNIK J., SARNA M., WÓJCIK KA., RYSZAWY D., GALANTY A., LASOTA S., MADEJA Z., CZYŻ J. et MICHALIK M., 2013. Triterpene saponosides from *Lysimachia ciliata* differentially attenuate invasive potential of prostate cancer cells. *Chemico-Biological Interactions*. octobre 2013. Vol. 206, n° 1, pp. 6-17.

KYROU I., CHRISTOU A., PANAGIOTAKOS D., STEFANAKI C., SKENDERI K., KATSANA K., TSIGOS C. (2017). Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. Vol. 16, n°2, pp. 171-180. DOI : 10.14310/horm.2002.1738 [consulté le 21 novembre 2023].

LAFONT O. (2016). La science grecque au cœur du dialogue entre l'Orient et l'Occident. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. pp. 503-518. DOI : <https://doi.org/10.3406/pharm.2016.23238> [consulté le 17 juin 2024];

LANDSBERG G., 2005. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. mars 2005. Vol. 29, n° 3, pp. 471-479.

LAVELY JA., 2006. Pediatric Neurology of the Dog and Cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2006. Vol. 36, n° 3, pp. 475-501.

LAVORGNA A., RUTHERFORD C., VAGLICA V., SMITH MJ. et SAJEVA M., 2018. CITES, wild plants, and opportunities for crime. *European Journal on Criminal Policy and Research*. septembre 2018. Vol. 24, n° 3, pp. 269-288.

Légifrance. Article R5121-152 - Code de la santé publique. URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982 [consulté le 21 juin 2024]

Légifrance. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique, URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000019375946> [consulté le 15 janvier 2024]

LEJOYEUX M., ADES J. (1997). Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *The Journal of clinical psychiatry*. Vol. 58, pp. 11-16. PubMed. PMID : 9219488

LEONARD B.E., 1993. Commentary on the mode of action of benzodiazepines. *Journal of Psychiatric Research*. janvier 1993. Vol. 27, pp. 193-207.

LEZAMA-GARCÍA K., MARITI C., MOTA-ROJAS D., MARTÍNEZ-BURNES J., BARRIOS-GARCÍA H. et GAZZANO A., 2019. Maternal behaviour in domestic dogs. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*. 2 janvier 2019. Vol. 7, n° 1, pp. 20-30.

LINDSAY SR. (éd.), 2000. Neurobiology of Behavior and Learning. In : , *Handbook of Applied Dog Behavior and Training, Volume One* [en ligne]. Ames, Iowa, USA : Iowa State University Press. pp. 73-126. ISBN 978-0-470-37687-4. [Consulté le 15 mai 2024].

LIT L., BELANGER JM., BOEHM D., LYBARGER N., HAVERBEKE A., DIEDERICH C. et OBERBAUER AM., 2013. Characterization of a dopamine transporter polymorphism and behavior in Belgian Malinois. *BMC Genetics*. 2013. Vol. 14, n° 1, pp. 45.

LOPES CMC., LAZZARINI JR., SOARES JÚNIOR JM. et BARACAT EC., 2018. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? *Revista da Associação Médica Brasileira*. septembre 2018. Vol. 64, n° 9, pp. 765-768.

LUESCHER UA., 2003. Diagnosis and management of compulsive disorders in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 33, pp. 253-267

LUESCHER UA., MCKEOWN DB. et HALIP J., 1991. Stereotypic or Obsessive-Compulsive Disorders in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mars 1991. Vol. 21, n° 2, pp. 401-413.

MARTINELLI F., PERRONE A., YOUSEFI S., PAPINI A., CASTIGLIONE S., GUARINO F., CICATELLI A., AELAEI M., ARAD N., GHOLAMI M. et SALAMI S., 2021. Botanical, Phytochemical, Anti-Microbial and Pharmaceutical Characteristics of Hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.), Rosaceae. *Molecules*. 30 novembre 2021. Vol. 26, n° 23, pp. 7266.

MATTIOLI L., FUNARI C., PERFUMI M. (2009). Psychopharmacol J. Effects of *Rhodiola rosea* L. extract on behavioural and physiological alterations induced by chronic mild stress in female rats. *Journal of Psychopharmacology*. Vol. 23, n°2, pp. 130-142

MCMILLAN FD., 2017. Behavioral and psychological outcomes for dogs sold as puppies through pet stores and/or born in commercial breeding establishments: Current knowledge and putative causes. *Journal of Veterinary Behavior*. mai 2017. Vol. 19, pp. 14-26.

McNICHOLAS LF., MARTIN WR., CHERIAN S. (1983). Physical dependence on diazepam and lorazepam in the dog. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. pp. 783. PubMed. PMID : 6136601

MAY P., 2014. *Guide pratique de phyto-aromathérapie pour les animaux de compagnie*. MED'COM. 256 p.

MILLS DS., DEMONTIGNY-BÉDARD I, GRUEN M, KLINCK MP., MCPEAKE KJ., BARCELOS AM, HEWISON L, VAN HAEVERMAET H, DENENBERG S, HAUSER H, KOCH C, BALLANTYNE K, WILSON C, MATHKARI C, POUNDER J, GARCIA E, DARDER P, FATJÓ J et LEVINE E, 2020. Pain and Problem Behavior in Cats and Dogs. *Animals*. 18 février 2020. Vol. 10, n° 2, pp. 318.

Med'Vet SIMV. ZYLKENE® pour chiens et chats jusqu'à 10kg (75mg). URL : <https://med-vet.fr/produits/aliment/zylkenechienschats-jusqu-a-10kg-75mg/a2c43b30-904e-459c-8f3a-83966e8a12f5> [consulté le 8 janvier 2024]

Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et mécanique. Compléments alimentaires - Présentation générale. URL : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires> [consulté le 9 janvier 2024].

Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament pour le patient, Prozac, révision 2021, URL : <https://pi.lilly.com/ca/fr/prozac-ca-pm-fr.pdf> [consulté le 14 janvier 2024]

MOREL JM., 2008. *Traité pratique de phytothérapie*. Grancher. 619 p.

MOSALLANEJAD B., NAJAFZADEH VARZI H., AVIZEH R., POURMAHDI M., KHALILI F. (2015). Comparative evaluation between hypericin (hypiran) and fluoxetine in treatment of companion dogs with tail chasing - Veterinary Research Forum Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522532/> [consulté le 21 novembre 2023].

MOTIEJUNAITE J., AMAR L. et VIDAL-PETIOT E., 2021. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Annales d'Endocrinologie*. juin 2021. Vol. 82, n° 3-4, pp. 193-197. DOI 10.1016/j.ando.2020.03.012.

MOUSTAFA K., 2024. Maize's origin to be revisited. *Plant Signaling & Behavior*. 31 décembre 2024. Vol. 19, n° 1, pp. 2332017.

MOVAFEGH A., ALIZADEH R., HAJIMOHAMADI F., ESFEHANI F. et NEJATFAR M., 2008. Preoperative Oral Passiflora Incarnata Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*. juin 2008. Vol. 106, n° 6, pp. 1728-1732.

MSD Santé Animale. Médicament vétérinaire : autorisation de mise sur le marché (AMM). URL : <https://www.msd-sante-animale.fr/amm-medicament-veterinaire/> [consulté le 11 janvier 2024]

MUKHERJEE PK. et HOUGHTON PJ., 2009. *Evaluation of herbal medicinal products: perspectives on quality, safety and efficacy*. London : Pharmaceutical press.

Muller G. (2004). Indications des neuroleptiques. *Le point vétérinaire*, 35, pp. 25-29

NOGUCHI-SHINOHARA M., ONO K., HAMAGUCHI T., IWASA K., NAGAI T., KOBAYASHI S., NAKAMURA H. et YAMADA M., 2015. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Melissa officinalis Extract which Contained Rosmarinic Acid in Healthy Individuals: A Randomized Controlled Trial. SAWADA, Hideyuki (éd.), *PLOS ONE*. 15 mai 2015. Vol. 10, n° 5, pp. e0126422.

NUGENT-HEAD JA. (2014). The First Materia Medica : The Shen Nong Ben Cao Jing. *Journal Of Chinese Medicine*. n°104, pp. 24-28

ODORE R., RENDINI D., BADINO P., GARDINI G., CAGNOTTI G., MEUCCI V., INTORRE L., BELLINO C. et D'ANGELO A., 2020. Behavioral Therapy and Fluoxetine Treatment in Aggressive Dogs: A Case Study. *Animals*. 11 mai 2020. Vol. 10, n° 5, pp. 832.

OLSSON E., VON SCHÉELE B. et PANOSSIAN A., 2009. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Standardised Extract SHR-5 of the Roots of *Rhodiola*

rosea in the Treatment of Subjects with Stress-Related Fatigue. *Planta Medica*. février 2009. Vol. 75, n° 02, pp. 105-112.

OSELLA MC., RE G., BADINO P., BERGAMASCO L. et MIOLO A., 2008. Phosphatidylserine (PS) as a potential nutraceutical for canine brain aging: A review. *Journal of Veterinary Behavior*. mars 2008. Vol. 3, n° 2, pp. 41-51.

OVERALL KL. et DUNHAM AE., 2002. Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 novembre 2002. Vol. 221, n° 10, pp. 1445-1452.

PASTORELLI G., SERRA V., TURIN L., REDAELLI V., LUZI F. et BARBIERI S., 2022. Tranquillizing Effect of *Passiflora incarnata* Extract: Outcome on Behavioral and Physiological Indicators in Weaning Pigs with Intact Tails. *Animals*. 15 janvier 2022. Vol. 12, n° 2, pp. 203.

PAUL L., 2004. Cytochrome P450 isoenzymes involved in rat liver microsomal metabolism of californine and protopine. *European Journal of Pharmacology*. 6 février 2004. Vol. 485, n° 1-3, pp. 69-79.

PERFUMI M. et MATTIOLI L., 2007. Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside *Rhodiola rosea* L. extract in mice. *Phytotherapy Research*. janvier 2007. Vol. 21, n° 1, pp. 37-43.

PETIOT E., (2008). Extrait du livre *Les soins naturels aux arbres*. Terran, 184 p.

PHAM-TRONG M. (2023). Comportement d'automédication chez les primates non-humains, extension au domaine de la santé. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 142 p.

PÖLDINGER W., CALANCHINI B., SCHWARZ W. (1991). A functional-dimensional approach to depression : serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-HT and flulvoxamine. *Psychopathology*. Vol. 24, n°2, pp.53-81

POLLOCK BG., 1998. Discontinuation Symptoms and SSRIs. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 15 octobre 1998. Vol. 59, n° 10, pp. 535-536.

POUCHELON JL., MARTEL E., CHAMPEROUX P., RICHARD S. et KING JN., 2000. Effects of clomipramine hydrochloride on heart rate and rhythm in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1 août 2000. Vol. 61, n° 8, pp. 960-964.

QIU S., SUN H., ZHANG AH., XU HY., YAN GL., HAN Y. et WANG XJ., 2014. Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives. *Chinese Journal of Natural Medicines*. juin 2014. Vol. 12, n° 6, pp. 401-406.

QUINTAVALLA F., 2024. Phytotherapeutic Approaches in Canine Pediatrics. *Veterinary Sciences*. 20 mars 2024. Vol. 11, n° 3, pp. 133. DOI 10.3390/vetsci11030133.

RADOSTA L., 2024. Behavior Changes Associated with Metabolic Disease of Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. janvier 2024. Vol. 54, n° 1, pp. 17-28.

- REICHLING J., FRATER-SCHRÖDER M., HERZOG K., BUCHER S., SALLER R. (2006). Reduction of behavioural disturbances in elderly dogs supplemented with a standardised Ginkgo leaf extract. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. Vol. 148, n°5, pp. 63. DOI : 10.1024/0036-7281.148.5.257 [consulté le 23 novembre 2023]
- ROH D., JUNG JH., YOON KH., LEE CH., KANG LY., LEE SK., et al. (2019). Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy research*. Vol. 33, n°4, pp. 939-948. Wiley. DOI : 10.1002/ptr.6286
- ROONEY NJ., CLARK CC.A. et CASEY RA., 2016. Minimizing fear and anxiety in working dogs: A review. *Journal of Veterinary Behavior*. novembre 2016. Vol. 16, pp. 53-64.
- RUSSO R., AUTORE G. et SEVERINO L., 2009. Pharmacotoxicological Aspects of Herbal Drugs Used in Domestic Animals. *Natural Product Communications*. décembre 2009. Vol. 4, n° 12, pp. 1934578X0900401.
- SADYKOVA Y R., RODIMOVA E V., KORNILOVA E A. et PASTUKHOVA L A., 2020. Homeostasis-preserving paths in dogs of service breeds at the critical periods of postnatal ontogenesis. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 1 août 2020. Vol. 548, n° 2, pp. 022045.
- SAMBUGARO B. (2018). Intérêt de Griffonia simplicifolia dans la prise en charge du syndrome HS-HA chez le chien. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes: Faculté de Médecine, 257 p.
- SANTOS N. R., BECK A. et FONTBONNE A., 2020. A review of maternal behaviour in dogs and potential areas for further research. *Journal of Small Animal Practice*. février 2020. Vol. 61, n° 2, pp. 85-92.
- SARRIS J., PANOSSIAN A., SCHWEITZER I., STOUGH C. et SCHOLEY A., 2011. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *European Neuropsychopharmacology*. décembre 2011. Vol. 21, n° 12, pp. 841-860.
- SAVAGE K., FIRTH J., STOUGH C. et SARRIS J., 2018. GABA-modulating phytomedicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytotherapy Research*. janvier 2018. Vol. 32, n° 1, pp. 3-18.
- SCANDURRA A., MASTELLONE V., PERO ME., MUSCO N., IOMMELLI P., DI LUCREZIA A., MALGERI A., TUDISCO R., D'ANIELLO B., CORTESE L. et LOMBARDI P., 2022. Effects of a Nutritional Supplement (DiRelax™) on Anxiety in Dogs in a Randomized Control Trial Design. *Animals*. 11 février 2022. Vol. 12, n° 4, pp. 435.
- SCHILLER H., FORSTER A., VONHOFF C., HEGGER M., BILLER A. et WINTERHOFF H., 2006. Sedating effects of Humulus lupulus L. extracts. *Phytotherapy*. septembre 2006. Vol. 13, n° 8, pp. 535-541.
- SCHOLEY A., GIBBS A., NEALE C., PERRY N., OSSOUKHOVA A., BILOG V., KRAS M., SCHOLZ C., SASS M. et BUCHWALD-WERNER S., 2014. Anti-Stress Effects of Lemon Balm-Containing Foods. *Nutrients*. 30 octobre 2014. Vol. 6, n° 11, pp. 4805-4821.

SCHWARTZ S., 2005. *Psychoactive herbs in veterinary behaviour medicine*. Ames : Blackwell Publ. 419p. DOI : 10.1002/9780470344644

SCOTT J. P., 1958. Critical Periods in the Development of Social Behavior in Puppies: *Psychosomatic Medicine*. janvier 1958. Vol. 20, n° 1, pp. 42-54.

SECHI S., DI CERBO A., CANELLO S., GUIDETTI G., CHIAVOLELLI F., FIORE F. et COCCO R., 2017. Effects in dogs with behavioural disorders of a commercial nutraceutical diet on stress and neuroendocrine parameters. *Veterinary Record*. janvier 2017. Vol. 180, n° 1, pp. 18-18.

SERAFINI M., PELUSO I. et RAGUZZINI A., 2010. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society*. août 2010. Vol. 69, n° 3, pp. 273-278.

SEVASTRE-BERGHIAN A. C., TOMA V. A., SEVASTRE B., HANGANU D., VLASE L., BENEDEC D., ONIGA I., BALDEA I., OLTEANU D., MOLDOVAN R., DECEA N., FILIP G. A. et CLICHICI S. V., 2018. Characterization and biological effects of Hypericum extracts on experimentally-induced - anxiety, oxidative stress and inflammation in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*. octobre 2018. Vol. 69, n° 5, pp. 789-800.

SHAKERI A., SAHEBKAR A. et JAVADI B., 2016. Melissa officinalis L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. juillet 2016. Vol. 188, pp. 204-228.

SHAKERI A., ZIRAK MR., WALLACE HAYES A., REITER R. et KARIMI G., 2019. Curcumin and its analogues protect from endoplasmic reticulum stress: Mechanisms and pathways. *Pharmacological Research*. août 2019. Vol. 146, pp. 104335.

SHALVEY E., MCCORRY M., HANLON A. (2019). Exploring the understanding of best practice approaches to common dog behaviour problems by veterinary professionals in Ireland. *Irish Veterinary Journal* 72. DOI : 10.1186/s13620-019-0139-3 [consulté le 16 février 2024].

SHAW KA., TURNER J. et DEL MAR C., 2002. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. COCHRANE COMMON MENTAL DISORDERS GROUP (éd.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* [en ligne]. 21 janvier 2002. Vol. 2010, n° 1, 19p.

SIMPSON BS., 1997. Canine Communication. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 1997. Vol. 27, n° 3, pp. 445-464.

SIMV. AMM. URL : <https://www.simv.org/amm> [consulté le 11 janvier 2024]

Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Risque des médicaments. URL : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/48-dependances> [consulté le 4 décembre 2023]

SITOUSIS S., REPPAS L., BEKOS A., LIMNEOS P., SARANTEAS T., MAVROGENIS AF. (2021). The Hippocratic Oath: Analysis and Contemporary Meaning. *Orthopedics*. Vol. 44, n°5, pp. 264-272. DOI : 10.3928/01477447-20210819-08

SOMMER H. et HARRER G., 1994. Placebo-Controlled Double-Blind Study Examining the Effectiveness of an Hypericum Preparation in 105 Mildly Depressed Patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. janvier 1994. Vol. 7, n° 1_suppl, pp. 9-11.

Statista. Nombre de chiens en France 2016-2022. URL : <https://fr.statista.com/statistiques/1014881/population-chiens-france/> [consulté le 16 février 2024].

STAUB P.O., CASU L. et LEONTI M., 2016. Back to the roots: A quantitative survey of herbal drugs in Dioscorides' De Materia Medica (ex Matthioli, 1568). *Phytomedicine*. septembre 2016. Vol. 23, n° 10, pp. 1043-1052.

SVARTBERG K. et FORKMAN B., 2002. Personality traits in the domestic dog (*Canis familiaris*). *Applied Animal Behaviour Science*. octobre 2002. Vol. 79, n° 2, pp. 133-155.

TABACH R., RODRIGUES E. et CARLINI E. A., 2009. Preclinical toxicological assessment of a phytotherapeutic product – CPV (based on dry extracts of *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L., and *Valeriana officinalis* L.). *Phytotherapy Research*. janvier 2009. Vol. 23, n° 1, pp. 33-40.

TAYLOR S. et MADDEN J. (2016). The effect of pet remedy on the behaviour of the domestic dog (*Canis familiaris*). *Animals*. DOI : 10.3390/ani6110064

TIIRA K., HAKOSALO O., KAREINEN L., THOMAS A., HIELM-BJÖRKMAN A., ESCRIOU C., ARNOLD P. et LOHI H., 2012. Environmental Effects on Compulsive Tail Chasing in Dogs. FONTENELLE, Leonardo (éd.), *PLoS ONE*. 26 juillet 2012. Vol. 7, n° 7, pp. e41684.

TYNES VV. et SINN L., 2014. Abnormal Repetitive Behaviors in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mai 2014. Vol. 44, n° 3, pp. 543-564.

VANDOOOLAEGHE C. (2021). Automédication des animaux de compagnie, pratique et mises en garde. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de pharmacie de Marseille. 127 p.

VERMEIRE S., AUDENAERT K., VANDERMEULEN E., DE MEESTER R., VAN BREE H., DOBBELEIR A., PEREMANS K. (2011). What's in brain : neuroanatomy and neurochemistry of anxiety disorders in dogs. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. Vol. 80, n°3, pp. 175-184

VERMEIRE S., AUDENAERT K., DE MEESTER R., VANDERMEULEN E., WAELEBERS T., DE SPIEGELEER B., EERSELS J., DOBBELEIR A. et PEREMANS K., 2012. Serotonin 2A receptor, serotonin transporter and dopamine transporter alterations in dogs with compulsive behaviour as a promising model for human obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. janvier 2012. Vol. 201, n° 1, pp. 78-87.

Vidal. Les médicaments antidépresseurs. URL : <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html> [consulté le 5 décembre 2023]

Vidal. Les produits de phytothérapie sont-ils efficaces ? URL : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/efficacite-phytotherapie.html> [consulté le 13 décembre 2023]

Vidal. Où acheter des plantes et des produits de phytothérapie ? URL : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/ou-acheter.html> [consulté le 13 décembre 2023]

WANG XZ., WU FH., QU W. et LIANG JY., 2013. A new β -carboline alkaloid from the seeds of *Griffonia simplicifolia*. *Chinese Journal of Natural Medicines*. juillet 2013. Vol. 11, n° 4, pp. 401-405.

WARD MR. (2003). Behavioural therapy success and the effect of socialisation on subsequent behaviour in dogs : a thesis presented in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Veterinary Studies at Massey University, Palmerston North, New Zealand. Thèse de doctorat vétérinaire, Nouvelle Zélande, 163 p.

WRIGHTSON R., ALBERTINI M., PIRRONI F., MCPEAKE K. et PIOTTI P., 2023. The Relationship between Signs of Medical Conditions and Cognitive Decline in Senior Dogs. *Animals*. 5 juillet 2023. Vol. 13, n° 13, pp. 2203.

WYNN SG., FOUGÈRE BJ., 2007. *Veterinary herbal medicine*. Mosby. 713 p.

YALCIN E. (2010) Comparison of clomipramine and fluoxetine treatment of dogs with tail chasing. *Tierarztl Prax Ausg Kleintiere Heimtiere*. Vol. 38, n°15

YAO H., QIAO YJ., ZHAO YL., TAO XF., XU LN., YIN LH., QI Y. et PENG JY., 2016. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, n° 30, pp. 6890. DOI 10.3748/wjg.v22.i30.6890.

YOO DY., CHOI JH., KIM W., YOO KY., LEE CH., YOON YS., WON MH. et HWANG IK., 2011. Effects of *Melissa officinalis* L. (Lemon Balm) Extract on Neurogenesis Associated with Serum Corticosterone and GABA in the Mouse Dentate Gyrus. *Neurochemical Research*. février 2011. Vol. 36, n° 2, pp. 250-257.

YOUSSEF S. A., CAPUCCHIO M. T., ROFINA J. E., CHAMBERS J. K., UCHIDA K., NAKAYAMA H. et HEAD E., 2016. Pathology of the Aging Brain in Domestic and Laboratory Animals, and Animal Models of Human Neurodegenerative Diseases. *Veterinary Pathology*. mars 2016. Vol. 53, n° 2, pp. 327-348.

YUAN H., MA Q., YE L. et PIAO G., 2016. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules*. 29 avril 2016. Vol. 21, n° 5, pp. 559.

ZANOLI P., RIVASI M., ZAVATTI M., BRUSIANI F. et BARALDI M., 2005. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *Journal of Ethnopharmacology*. octobre 2005. Vol. 102, n° 1, pp. 102-106.

APPORT DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA GESTION DE TROUBLES DU COMPORTEMENT CHEZ LE CHIEN

Auteur

DORNIER Chloé

Résumé

L'utilisation de la phytothérapie en médecine vétérinaire s'intensifie depuis quelques années. De nombreux vétérinaires, mais également des propriétaires, montrent un intérêt pour cette thérapeutique complémentaire reconnue par l'Ordre national des vétérinaires. Parmi ses nombreuses indications, la phytothérapie peut notamment être utilisée dans la gestion de troubles du comportement chez le chien, permettant parfois d'éviter l'utilisation de médicaments allopathiques ou d'en diminuer les doses.

Dans la première partie de ce travail, le comportement du chien et des exemples de troubles sont présentés pour aborder dans une deuxième partie l'apport de la phytothérapie dans la prise en charge de ces troubles. Les avantages et les inconvénients de la phytothérapie au regard de l'allopathie sont présentés en dernière partie du manuscrit.

Ce travail met en évidence la nécessité de mettre en place des études cliniques standardisées pour étayer les preuves de l'utilisation de la phytothérapie chez le chien dans la gestion de troubles du comportement.

Mots-clés

Phytothérapie, comportement, chien, allopathie

Jury

Président du jury	:	Pr	MION François
Directeur de thèse	:	Dr	DO CHI Thierry
1er assesseur	:	Pr	PROUILLAC Caroline
2ème assesseur	:	Pr	LOUZIER Vanessa