



HAL
open science

Intérêt des huiles essentielles dans le traitement des affections bactériennes cutanées a *Staphylococcus pseudintermedius*

Camille Sauge

► **To cite this version:**

Camille Sauge. Intérêt des huiles essentielles dans le traitement des affections bactériennes cutanées a *Staphylococcus pseudintermedius*. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04888876

HAL Id: dumas-04888876

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04888876v1>

Submitted on 15 Jan 2025

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° 125

**INTERET DES HUILES ESSENTIELLES DANS LE
TRAITEMENT DES AFFECTIONS BACTÉRIENNES
CUTANÉES À STAPHYLOCOCCUS
PSEUDINTERMEDIUS**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 6 décembre 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SAUGE Camille

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 125

**INTERET DES HUILES ESSENTIELLES DANS LE
TRAITEMENT DES AFFECTIONS BACTÉRIENNES
CUTANÉES À STAPHYLOCOCCUS
PSEUDINTERMEDIUS**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 6 décembre 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SAUGE Camille

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (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 | Dorothée | 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
Mme SERGENTET
Mme STORCK
M. TORTEREAU
Mme VICTONI
M. ZENNER

Michael
Delphine
Fanny
Antonin
Tatiana
Lionel

Professeur
Professeur
Professeur
Maître de conférences
Maître de conférences
Professeur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Didier PIN

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse,

Pour votre bienveillance, votre disponibilité et vos corrections méticuleuses.

Mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Caroline PROUILLAC

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.

Remerciements chaleureux.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Liste des annexes..... | 13 |
| Liste des figures..... | 15 |
| Liste des tableaux..... | 17 |
| Liste des abréviations..... | 19 |
| Introduction..... | 21 |
| Partie 1 : Les pyodermites du chien et l'antibiorésistance | 23 |
| I. La peau | 23 |
| 1. Fonctions de la peau | 23 |
| 2. Structure de la peau..... | 23 |
| II. Les pyodermites | 25 |
| 1. Définitions..... | 25 |
| a. Pyodermites de surfaces | 25 |
| b. Pyodermites superficielles..... | 26 |
| (1) Pyodermites folliculaires | 26 |
| (2) Pyodermites non folliculaires | 27 |
| c. Pyodermites profondes | 27 |
| 2. Etiologie | 28 |
| III. Traitements usuels..... | 29 |
| 1. Traitements topiques..... | 29 |
| 2. Traitements systémiques..... | 29 |
| IV. L'antibiorésistance | 30 |
| 1. Définition | 30 |
| 2. Evolution des résistances aux antibiotiques..... | 30 |
| 3. Identification des résistances | 32 |
| V. Mécanismes d'action des antibiotiques..... | 34 |
| 1. Paroi bactérienne..... | 34 |
| 2. Membrane cytoplasmique..... | 34 |
| 3. Cytoplasme | 34 |
| 4. Chromosome..... | 34 |
| VI. Les résistances bactériennes | 35 |
| 1. Acquisition de résistances..... | 35 |
| a. Résistance naturelle | 35 |

| | | |
|-------|---|----|
| b. | Résistance acquise..... | 35 |
| (1) | Mutation..... | 35 |
| (2) | Acquisition de gènes..... | 36 |
| (a) | Transformation..... | 36 |
| (b) | Transduction..... | 36 |
| (c) | Conjugaison bactérienne..... | 36 |
| 2. | Mécanismes de résistances..... | 37 |
| a. | Efflux..... | 37 |
| b. | Inactivation de l'antibiotique..... | 37 |
| c. | Imperméabilisation de la membrane de la bactérie..... | 37 |
| d. | Modification de la cible de l'antibiotique..... | 37 |
| e. | Tolérance..... | 38 |
| f. | Biofilm..... | 38 |
| 3. | Résistances concernant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> | 39 |
| 4. | Facteurs favorisant les résistances..... | 42 |
| a. | Prise en charge médicale tardive..... | 42 |
| b. | Durée des traitements..... | 43 |
| c. | Posologie des traitements..... | 45 |
| d. | Choix de la voie d'administration..... | 47 |
| (1) | Voie orale..... | 47 |
| (2) | Voie parentérale..... | 48 |
| (a) | Voie intraveineuse..... | 48 |
| (b) | Voie intramusculaire et sous-cutanée..... | 48 |
| (3) | Voie locale..... | 49 |
| (4) | Voie cutanée..... | 49 |
| 5. | Impact sur l'environnement..... | 49 |
| 6. | Impact sur l'Homme..... | 50 |
| VII. | Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire..... | 50 |
| 1. | Prescription raisonnée des antibiotiques..... | 50 |
| 2. | Conséquences sur la consommation d'antibiotiques..... | 51 |
| 3. | Surveillance de l'antibiorésistance..... | 53 |
| a. | ANSES..... | 53 |
| b. | Résapath..... | 54 |
| c. | Calypso..... | 54 |
| VIII. | Alternatives aux antibiotiques..... | 54 |
| 1. | Mesures d'hygiène..... | 54 |

| | | |
|---|---|----|
| 2. | Vaccination..... | 55 |
| 3. | Peptides antimicrobiens ou bactériocines..... | 55 |
| 4. | Bactériophages | 57 |
| 5. | Anticorps monoclonaux | 59 |
| 6. | Nanoparticules..... | 59 |
| 7. | Quorum sensing..... | 60 |
| 8. | La phytothérapie et l'aromathérapie..... | 61 |
| Partie 2 : origines, composition et modes de production des huiles essentielles | | 63 |
| I. | Définitions | 63 |
| 1. | Phytothérapie | 63 |
| 2. | Aromathérapie et huiles essentielles | 63 |
| 3. | Plantes médicinales | 64 |
| a. | Liste A | 65 |
| b. | Liste B..... | 65 |
| 4. | Notion de totum | 65 |
| II. | Origines et rôles des huiles essentielles..... | 66 |
| 1. | Répartition géographique des plantes productrices | 66 |
| 2. | Les essences végétales..... | 66 |
| a. | Processus de production | 66 |
| b. | Méthodes de stockage | 68 |
| c. | Rôles biologiques..... | 69 |
| III. | Procédés d'extraction des huiles essentielles | 69 |
| 1. | Entraînement à la vapeur d'eau..... | 69 |
| 2. | Expression à froid..... | 70 |
| 3. | Distillation sèche | 71 |
| IV. | Composés actifs des huiles essentielles..... | 71 |
| V. | Contrôle qualité..... | 74 |
| 1. | Qualité relative à la matière première végétale | 74 |
| a. | Dénomination botanique de la plante | 74 |
| b. | Identification botanique de la plante | 75 |
| c. | Mode de culture | 75 |
| d. | Partie de la plante utilisée | 75 |
| e. | Chémotype | 76 |
| f. | Stade de développement de la plante..... | 76 |
| g. | Chronobiologie et moment de récolte | 76 |

| | | |
|--|---|----|
| e. | Conservation..... | 78 |
| 2. | Qualité relative à l'huile essentielle..... | 78 |
| a. | Méthode extraction..... | 78 |
| b. | Contrôles qualité | 78 |
| c. | Conservation..... | 79 |
| d. | Traçabilité | 79 |
| e. | Labels | 79 |
| f. | Huiles essentielles inscrites à la pharmacopée française..... | 80 |
| Partie 3 : L'aromathérapie dans le traitement des pyodermites du chien | | 81 |
| I. | Cadre législatif de l'utilisation d'huile essentielle | 81 |
| 1. | HE utilisée en tant que biocide | 81 |
| a. | Désinfectant..... | 81 |
| b. | Antiparasitaire | 82 |
| 2. | HE utilisée en alimentation animale | 82 |
| a. | Complément alimentaire..... | 82 |
| b. | Additif | 82 |
| II. | Le médicament vétérinaire | 83 |
| 1. | Le médicament à base de plante | 83 |
| 2. | Autorisation de mise sur le marché | 85 |
| 3. | Principe de la cascade | 85 |
| 4. | Règles de prescription et de préparation | 86 |
| III. | Utilisation en médecine vétérinaire..... | 86 |
| 1. | Domaines d'utilisation | 86 |
| 2. | Voies d'administration..... | 87 |
| a. | Voie respiratoire | 87 |
| b. | Orale | 87 |
| c. | Cutanée..... | 88 |
| IV. | Toxicité..... | 88 |
| V. | Contre-indications à leur utilisation | 89 |
| VI. | La phytothérapie et l'aromathérapie en pratique vétérinaire | 89 |
| 1. | Motivations | 89 |
| 2. | Contraintes..... | 90 |
| 3. | Utilisations en pratique..... | 92 |
| VII. | Activité antibactérienne des huiles essentielles | 95 |
| 1. | Sensibilité et résistance des bactéries aux huiles essentielles | 95 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 2. | Etude du pouvoir antibactérien des huiles essentielles | 95 |
| a. | Dilution du principe actif en milieu solide..... | 95 |
| b. | Diffusion du principe actif en milieu solide ou méthode des disques..... | 96 |
| c. | Dilution du principe actif en milieu liquide | 96 |
| 3. | Molécules antibactériennes et modes d'actions | 97 |
| a. | Caractère lipophile | 97 |
| b. | Groupements fonctionnels..... | 97 |
| 4. | Action synergique avec d'autres HE | 101 |
| 5. | Action synergique avec des antibiotiques | 102 |
| VIII. | Monographies d'huiles essentielles aux propriétés antibactériennes | 103 |
| 1. | HE de thym (<i>Thymus vulgaris</i>) | 103 |
| 2. | HE de cannelle de Ceylan (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)..... | 106 |
| 3. | HE d'Arbre à thé..... | 109 |
| 4. | HE de Lavande..... | 113 |
| IX. | Huiles végétales comme diluants | 116 |
| 1. | Huile végétale de jojoba : <i>Simmondsia chinensis</i> | 117 |
| 2. | Huile végétale de Noisette : <i>Corylus avellana</i> | 117 |
| 3. | Huile végétale de Calophylle : <i>Calophyllum inophyllum</i> | 118 |
| | Conclusion | 119 |
| | Bibliographie..... | 121 |
| | Annexes | 133 |

Liste des annexes

Annexe 1 : monographie de l'huile essentielle de giroflier d'après la Pharmacopée française 2007. 133

Liste des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1: Coupe histologique de la peau du chien | 24 |
| Figure 2 : Papules et pustules présentes sur un chien atteint d'une folliculite bactérienne | 26 |
| Figure 3 : Collerette épidermique présente sur un chien atteint d'une folliculite bactérienne | 26 |
| Figure 4 : Frise chronologique : de la découverte des antibiotiques à l'impasse thérapeutique | 31 |
| Figure 5 : Etapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien | 39 |
| Figure 6 : Nombre d'antibiogrammes par affection et genre bactérien chez le chien en 2022 | 40 |
| Figure 7 : Evolution de la résistance de <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> à la Céfovécine depuis 2011..... | 41 |
| Figure 8 : Pourcentage de sensibilité des souches de <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> dans le cas d'infections de la peau et des muqueuses | 42 |
| Figure 9 : Concentrations plasmatiques de la céfalexine et de la céfovécine chez le chien en fonction du temps en jours..... | 45 |
| Figure 10 : Fenêtre de sélection des mutants résistants | 46 |
| Figure 11 : : Exposition des chiens et des chats aux antibiotiques entre 2011 et 2022 | 52 |
| Figure 12 : Exposition des chiens et des chats par famille entre 2011 et 2022 | 53 |
| Figure 13 : Exemples de modes d'action des peptides antimicrobiens | 56 |
| Figure 14 : Modes d'action des bactériophages | 58 |
| Figure 15 : Biosynthèse des molécules aromatiques via la photosynthèse..... | 67 |
| Figure 16 : Biosynthèse générale des terpénoïdes | 68 |
| Figure 17 : Distillation d'une huile essentielle par entraînement à la vapeur d'eau | 70 |
| Figure 18 : Evolution de la concentration de menthol présent dans l'HE de menthe en fonction du moment de récolte de la plante..... | 77 |
| Figure 19 : Evolution de la concentration de menthone présent dans l'HE de menthe en fonction du moment de récolte de la plante..... | 78 |
| Figure 20 : Répartition du nombre de publications scientifiques clinique, in vitro et in vivo, chez l'Homme et chez le chien | 91 |
| Figure 21 : Nombre de publication scientifiques en fonction des années..... | 92 |
| Figure 22 : Domaines d'utilisation de la phytothérapie par les vétérinaires espagnols canins | 93 |
| Figure 23 : Plantes couramment utilisées par les vétérinaires espagnols canins. | 94 |
| Figure 24 : Cibles bactériennes des huiles essentielles..... | 98 |
| Figure 25 : Structure moléculaire et caractéristiques physicochimiques à 25°C de différentes molécules | 100 |
| Figure 26 : Fleur de thym vulgaire..... | 104 |
| Figure 27 : Cannellier de Ceylan..... | 107 |
| Figure 28 : Structure chimique du Cinnamaldéhyde..... | 108 |
| Figure 29 : Fleur d'Arbre à thé (<i>Melaleuca alternifolia</i>)..... | 109 |
| Figure 30 : Fleur de Manuka (<i>Leptospermum scoparium</i>)..... | 110 |
| Figure 31 : Lavande vraie..... | 113 |
| Figure 32 : Lavande aspic | 114 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau I : Principaux composants des HE et leurs propriétés | 71 |
| Tableau II : Exemple de spécialités vétérinaires contenant des HE | 86 |
| Tableau III : Profondeur d'action de quelques huiles végétales | 116 |

Liste des abréviations

AB : agriculture biologique

AFNOR : association française de normalisation

AMM : autorisation de mise sur le marché

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

BLSE : β -lactamases à spectre étendu

CA-SFM : comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie

CE50 : concentration efficace médiane

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CPM : concentration prévenant les mutants

d : diamètre critique inférieur

D : diamètre critique supérieur

ECDC : centre européen de prévention et de contrôle des maladies

EMA : agence européenne des médicaments

GEDAC : groupe d'étude en dermatologie des animaux de compagnie

HE : huile essentielle

HEBBD : huile essentielle botaniquement et biochimiquement définie

HECT : huile essentielle chémotypée

HV : huile végétale

IPP : isopentenylpyrophosphate

ISO : international organization for standardization

LNR : laboratoire national de référence

MT : monoterpéniques

OMS : organisation mondiale de la santé

PEP : phosphoénolpyruvate

Résapath : réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales

(S) : souche sensible

(c) : concentration critique inférieure

(C) : concentration critique supérieure

(I) : souche intermédiaire

(R) : souche résistante

INTRODUCTION

Les pyodermites canines sont des affections cutanées fréquentes, principalement causées par *Staphylococcus pseudintermedius*. Cette bactérie, commensale de la peau et des muqueuses du chien, devient pathogène lorsque la barrière cutanée est compromise. La prise en charge des pyodermites, en fonction de leur sévérité, peut nécessiter l'utilisation d'antibiotiques.

L'antibiorésistance est un défi actuel tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Elle se caractérise par la capacité des bactéries à développer des mécanismes leur permettant de se soustraire aux effets des antibiotiques. Les affections étant plus difficiles à traiter, l'utilisation des antibiotiques devient excessive et inappropriée.

Face à la montée des résistances bactériennes et à l'absence de nouveaux antibiotiques, la recherche de nouveaux traitements devient cruciale. Les huiles essentielles, connues pour leurs propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et cicatrisantes, suscitent un intérêt croissant pour le traitement des pyodermites.

Cette thèse vise à rassembler les connaissances sur les effets des huiles essentielles dans la gestion des infections cutanées à *Staphylococcus pseudintermedius* chez le chien, en soulignant leur efficacité, leurs mécanismes d'action et leurs impacts sur la santé animale.

PARTIE 1 : LES PYODERMITES DU CHIEN ET L'ANTIBIORESISTANCE

I. La peau

1. Fonctions de la peau

La peau est un organe qui représente 12 % du poids d'un chien adulte et qui constitue une barrière, imperméable entre l'organisme et le milieu extérieur. Son épaisseur varie de 0,5 à 5 mm selon les animaux et les régions du corps. La peau est une véritable barrière assurant la protection physique, thermique via des thermorécepteurs, mécanique via des mécanorécepteurs, chimique grâce à son pH acide et immunologique grâce au système immunitaire et au microbiote cutané.

2. Structure de la peau

De la surface vers la profondeur, on trouve l'épiderme, le derme et l'hypoderme. La structure de la peau est présentée dans la figure 1.

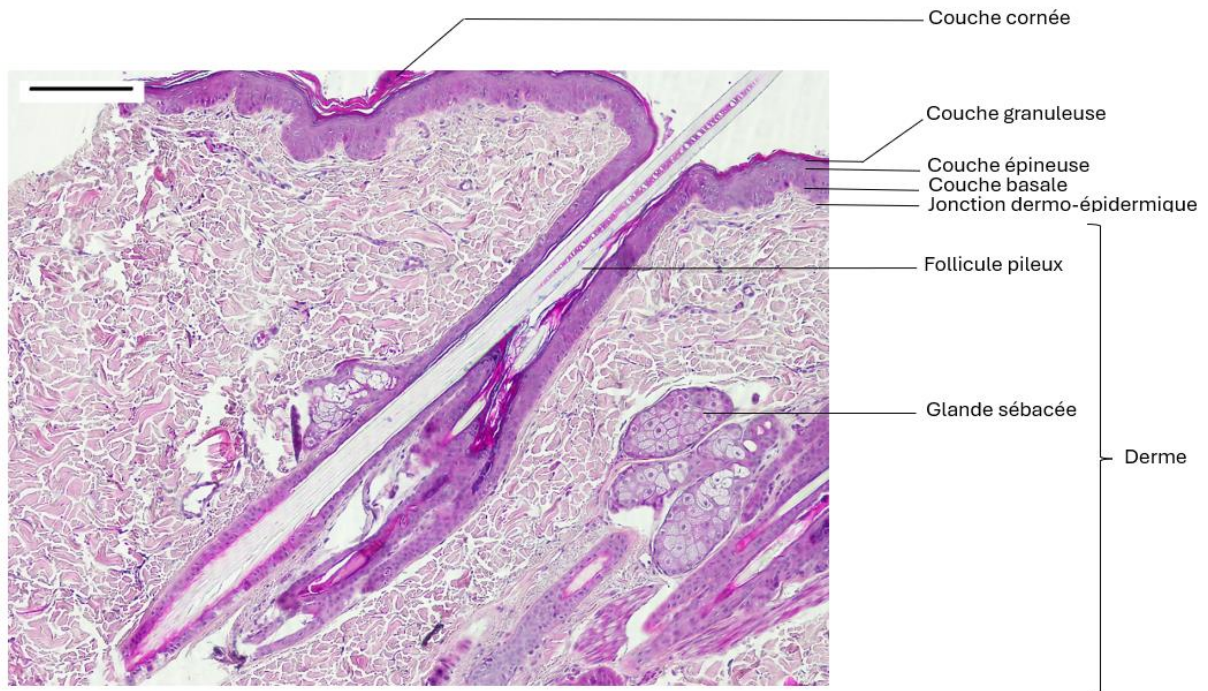


Figure 1: Coupe histologique de la peau du chien

Source : Pin Didier

L'épiderme est un épithélium. Il est composé de quatre couches : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée. Ces quatre couches ont pour but de fabriquer la barrière épidermique grâce aux processus de cornification. L'épiderme est formé de 90 % de kératinocytes et de 10 % d'autres cellules : les cellules de Langerhans, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes, les mélanocytes, responsables de la pigmentation de la peau et des poils et les cellules de Merkel, qui sont des mécanorécepteurs.

Le derme est un tissu conjonctif qui contient des vaisseaux, sanguins et lymphatiques, des nerfs, des follicules pilo-sébacées et des glandes sudoripares. Il est le siège du système immunitaire cutané, il nourrit l'épiderme et a un rôle de soutien et d'amortissement lié à son élasticité.

L'hypoderme est un tissu conjonctif formé principalement d'adipocytes. Il a un rôle de stockage, il intervient dans la thermorégulation et la protection les chocs et a un rôle immunitaire en tant que réservoir de cellules souches, de cytokines et d'adipokines.

II. Les pyodermites

1. Définitions

Les pyodermites sont des affections de la peau par des bactéries pyogènes. Ce sont les affections cutanées les plus courantes : Elles représentent 10 % des consultations de dermatologie vétérinaire chez le chien. Les pyodermites primaires se développent sans cause sous-jacente, les pyodermites secondaires se développent à la faveur d'une cause sous-jacente telle qu'une allergie, une ectoparasitose ou une dysendocrinie. Il existe trois types de pyodermites : Les pyodermites de surface, les pyodermites superficielles et les pyodermites profondes.

a. Pyodermites de surfaces

Les pyodermites de surface se caractérisent par une prolifération bactérienne localisée à la couche cornée de l'épiderme. Il en existe deux types.

- Le syndrome de prolifération bactérienne qui se caractérise par de l'érythème et des lésions secondaires : excoriations, dépilations, lichénification, hyperpigmentation. Les zones atteintes sont en général les zones chaudes et humides : zones périforificielles, face ventrale du cou, plis inguinaux, plis axillaires, espaces interdigités. Le diagnostic différentiel comprend les ectoparasitoses en particulier la gale sarcoptique, les dermatites allergiques, le syndrome de prolifération bactérienne, les dermatites à *Malassezia*, la démodécie et le lymphome cutané. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et la cytologie cutanée (calques cutanés révélant des bactéries).
- La pyodermite cutanéomuqueuse qui se caractérise par de l'érythème des jonctions cutanéomuqueuses et des lésions secondaires : squames, érosions, ulcères, croûtes, dépigmentation. La pyodermite cutanéomuqueuse doit être distinguée du lupus muco-cutané, de la leishmaniose, du lymphome cutané ainsi que de la candidose muco-cutanée.

b. Pyodermites superficielles

(1) Pyodermites folliculaires

Les bactéries se développent dans la lumière du follicule pileux. Elles sont responsables en premier lieu de papules érythémateuses puis de pustules folliculaires (figure 2). Des croûtes, de l'hyperpigmentation, des collerettes épidermiques et des dépilations sont ensuite visibles (figure 3). Les lésions peuvent être prurigineuses.

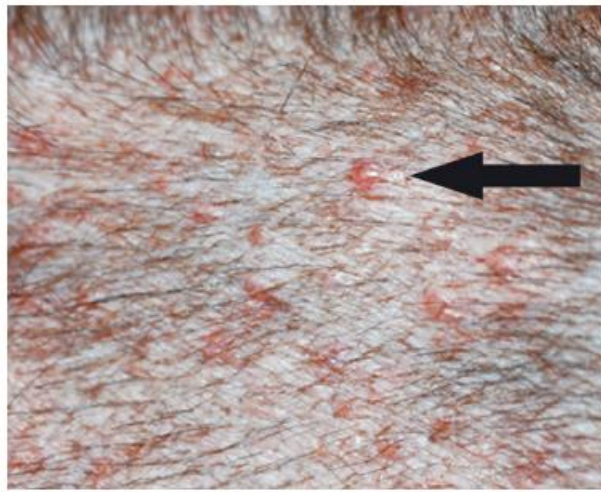


Figure 2 : Papules et pustules présentes sur un chien atteint d'une folliculite bactérienne (1)

Source : Hillier et al., 2014

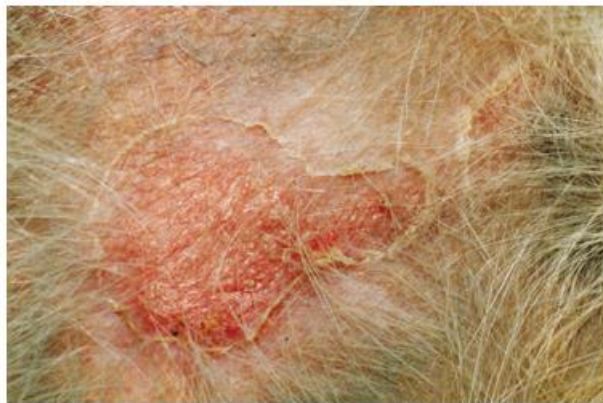


Figure 3 : Collerette épidermique présente sur un chien atteint d'une folliculite bactérienne (1)

Source : Hillier et al., 2014

Il en existe plusieurs types.

- La folliculite juvénile touche la face ventrale des chiots.
- La folliculite des chiens à poils courts touche le tronc des chiens de races à poil court : Bull terrier, Doberman, Dogue allemand, Boxer.
- Les folliculites secondaires à d'autres dermatoses telles que la dermatite atopique.

(2) Pyodermites non folliculaires

Les bactéries prolifèrent au sein de l'épiderme. Il en existe deux.

- L'impétigo touche les chiots, parfois les adultes. Les lésions affectent la face ventrale de l'animal, parfois l'ensemble du tégument. Le parasitisme, les maladies virales, un environnement inadapté, une corticothérapie sont des facteurs favorisants.
- La pyodermite superficielle extensive touche plutôt les chiens adultes. Elle est souvent généralisée.

Les lésions provoquent de l'érythème, des pustules non folliculaires puis des croûtes, des collerettes épidermiques, de l'hyperpigmentation, de la dépilation ainsi que du prurit. Le diagnostic différentiel comprend essentiellement les dermatophytoses, la démodécie et le pemphigus foliacé. Leur diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique, la cytologie de pus et de calques cutanés révélant des bactéries phagocytées par les polynucléaires neutrophiles. Un raclage cutané permet d'exclure l'hypothèse de démodécie. L'exclusion de l'hypothèse de teigne nécessitant, parfois, un examen à la lampe de Wood et une culture fongique.

c. Pyodermites profondes

Les bactéries envahissent le derme à la faveur de la rupture des follicules pileux, formant alors un furoncle. Ces pyodermites peuvent évoluer en cellulite lorsque plusieurs furoncles coalescent. Elles sont responsables de bulles hémorragiques, d'ulcères et de croûtes. Leur diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique, la cytologie de pus montrant des polynucléaires neutrophiles ainsi que des macrophages, les calques cutanés voire l'examen

histopathologique de biopsies cutanées (2). Elles peuvent être localisées (furonculose du menton ou furunculose podale par exemple) ou généralisées.

2. Etiologie

La peau des animaux héberge des micro-organismes comme des bactéries ou des champignons qui constituent la flore cutanée résidente. Concernant les bactéries, la flore cutanée est composée de plusieurs centaines d'espèces et a pour rôle de maintenir l'intégrité de la barrière épidermique et de prévenir le développement de bactéries pathogènes.

D'autres facteurs permettent le maintien de l'équilibre de la flore cutanée :

- Le sébum possède une activité antimicrobienne.
- La desquamation permet une élimination mécanique des bactéries.
- Un pH acide limite la prolifération des bactéries pathogènes.

Ainsi, tout évènement amenant à une modification de ces paramètres entraîne une dysbiose et peut favoriser le développement de bactéries pathogènes : une dysendocrinie tel que le syndrome de Cushing, une infestation parasitaire, une dermatose allergique ou globalement toutes causes de prurit ou d'effraction cutanée, de même qu'une corticothérapie, peuvent conduire à une pyodermite (3).

Staphylococcus pseudintermedius est responsable de 90 % des pyodermites chez le chien. D'autres bactéries peuvent intervenir comme *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus schleiferi* et, très rarement *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus pseudintermedius* est une bactérie Gram positif et coagulase positive, commensale de la peau mais pouvant devenir pathogène lors de conditions favorables. En microscopie, c'est une coque en groupe.

III. Traitements usuels

1. Traitements topiques

Une tonte des poils est souvent nécessaire pour identifier les lésions et faciliter l'application de topiques. L'utilisation d'un shampoing contenant au moins 2 % de chlorhexidine est recommandée. Un réhydratant cutané peut être utilisé afin de contrer l'effet asséchant de la chlorhexidine. D'autres formulations sont utilisables : mousses, lingettes, lotions. Des pommades contenant des antibiotiques notamment de l'acide fusidique peuvent être utilisées.

2. Traitements systémiques

Un traitement systémique est envisageable dans le cas d'une pyodermite superficielle généralisée ou d'une pyodermite profonde étendue pour lesquelles le traitement topique ne suffirait pas. Le GEDAC (Groupe d'expert en dermatologie des animaux de compagnie) recommande de traiter par antibiothérapie systémique de première intention si les trois conditions suivantes sont remplies :

- Présence de bactéries dans la cytologie de pu
- Absence d'élément épidémiologique en faveur d'une antibiorésistance
- Peu ou pas de traitements antibiotiques antérieurs

Dans ce cas, une antibiothérapie initiale peut être prescrite. Les pénicillines résistantes aux pénicillinases (amoxicilline associée à l'acide clavulanique à la dose de 12,5 mg/kg toutes les 12 heures) et les céphalosporines de 1^{ère} génération (céfalexine à la dose de 15 mg/kg toutes les 12 heures) sont recommandées. Ces antibiotiques sont efficaces sur plus de 85 % des souches de *Staphylococcus pseudintermedius*. La clindamycine (à la dose de 11 mg/kg, toutes les 24 heures ou de 5,5 mg/kg toutes les 12 heures) ou l'association sulfamide-triméthoprimine (à la dose de 5,5 mg/kg toutes les 24 heures) conservent une efficacité globale sur 70 à 85 % des souches de *Staphylococcus pseudintermedius*. Dans le cas où des traitements antibiotiques ont déjà été administrés sans amélioration, ou si la pyodermite rechute après

un traitement bien conduit, un antibiogramme est nécessaire. Selon les sensibilités de la bactérie, les antibiotiques utilisables en seconde intention sont les fluoroquinolones (enrofloxacin à la dose de 5 mg/kg/j, la marbofloxacin à la dose de 2 mg/kg/j, la pradofloxacin à la dose de 3 mg/kg/j) ou la céfovécine (à la dose de 8 mg/kg en injection sous-cutanée, tous les 14 jours). Le GEDAC déconseille l'utilisation d'amoxicilline ou d'ampicilline seule, de tétracycline, de gentamicine à cause, respectivement, de fortes résistances des bactéries, de leur mauvaise diffusion cutanée et à leur toxicité potentielle par voie parentérale. La durée du traitement est de trois semaines environ pour les pyodermites superficielles, ce qui correspond à la poursuite du traitement une semaine après la guérison clinique. Pour les pyodermites profondes, il est initialement de quatre semaines et doit se poursuivre deux à trois semaines après la guérison clinique (4).

IV.L'antibiorésistance

1. Définition

L'antibiorésistance est le phénomène par lequel une bactérie devient résistante aux antibiotiques. Les bactéries expriment leurs capacités de résistance lorsqu'elles sont exposées aux antibiotiques. Les bactéries se multiplient malgré la présence d'antibiotiques grâce à des mécanismes rendant les antibiotiques inefficaces sur ces bactéries. Elles peuvent transmettre ces mécanismes à d'autres bactéries, ce qui contribue à l'expansion du phénomène. Les antibiotiques deviennent inefficaces et certaines infections ne peuvent plus être soignées.

2. Evolution des résistances aux antibiotiques

La découverte des antibiotiques a constitué un progrès majeur en médecine et a permis le traitement de maladies qui, auparavant, était dévastatrices, comme la coqueluche ou la tuberculose (5). La surconsommation et le mauvais usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire ont permis une exposition importante des bactéries qui ont réussi à contourner les effets des antibiotiques. Lors d'un traitement antibiotique, les bactéries pathogènes sont exposées ainsi que les bactéries commensales de même que les bactéries de

l'environnement, via les eaux usées, par exemple (6). Ces mécanismes de résistances sont apparus assez rapidement. En effet, après la découverte de la pénicilline en 1928, les premières résistances à cet antibiotique ont été identifiées en 1940 (figure 4). Les premières bactéries multirésistantes sont apparues en 1970 et les bactéries hautement résistantes en 2000.



Figure 4 : Frise chronologique : de la découverte des antibiotiques à l'impasse thérapeutique (7)

Source : Centre régional en antibiothérapie des Hauts-de-France

Les antibiotiques dits de première ligne peuvent ne plus être efficaces contre certaines bactéries, nécessitant le recours à d'autres antibiotiques. Cependant, nous observons de plus en plus de cas où une bactérie est résistante à plusieurs antibiotiques. Des cas d'impasse thérapeutique sont constatés pour lesquels aucun antibiotique n'est efficace. Une étude du centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) estime que les infections à bactéries résistantes touchent plus de 120 000 personnes par an, en France et sont responsables de plus de 5 500 décès en France et 35 000 en Europe. Si rien n'est fait, 238 000 personnes pourraient mourir des suites de l'antibiorésistance d'ici 2050 (8).

L'antibiorésistance représente, également, un coût financier. Selon une étude de 2018, la résistance aux antibiotiques est associée à une mortalité et à une morbidité plus importantes, à une consommation accrue de ressources médicales et à des séjours hospitaliers plus longs. Cette étude estime que ce phénomène aurait entraîné un coût global de 109,3 millions d'euros, en France en 2015 (9).

En 2022, le réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Resapath) a collecté des données indiquant que 26 % des souches de *Staphylococcus spp.* prélevées chez le chat étaient résistantes aux macrolides, 17 % à la lincomycine et entre 8 et 9 % aux fluoroquinolones. Chez le chien, le Resapath affirme que la résistance des souches d'*Escherichia coli*, d'origine urinaire, à l'amoxicilline est de 59 % et de 43 % pour l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Elles étaient respectivement de 30 % et 26 % en 2017. (10)

3. Identification des résistances

La sensibilité des antibiotiques peut être déterminée *in vitro*. Des tests sont disponibles et permettent d'analyser la viabilité des bactéries en présence d'antibiotiques après un temps d'exposition et à une concentration donnée (11). La concentration minimale inhibitrice (CMI) correspond à la plus faible concentration d'antibiotique inhibant la croissance bactérienne pour une souche donnée. Elle explore donc l'effet bactériostatique de l'antibiotique. La concentration minimale bactéricide (CMB) est la plus faible concentration pour laquelle on observe une réduction de la population d'une souche donnée d'un facteur 1 000. La concentration prévenant l'apparition des mutants (CPM) détermine l'effet des concentrations sur la sélection des mutants résistants aux antibiotiques. Ces valeurs sont fortement dépendantes des conditions de culture de la bactérie, notamment de la température d'incubation, et du milieu de culture. Ces tests sont donc standardisés.

Plusieurs méthodes existent afin de déterminer le caractère résistant ou sensible d'une bactérie à un antibiotique. La méthode la plus répandue en milieu vétérinaire, développée ici, est la méthode de diffusion sur gélose. C'est une méthode qualitative qui classe les souches en trois catégories : résistantes, sensibles ou intermédiaires. Elle consiste à placer des disques imprégnés d'antibiotiques sur des plaques de géloseensemencées avec la souche à tester.

L'antibiotique diffuse autour des disques sur la gélose et forme un gradient de concentration inversement proportionnel à la distance au disque. Après incubation, des zones d'inhibition de croissance bactérienne se forment autour des disques. La croissance bactérienne redevient possible à l'endroit où la concentration d'antibiotique est égale à la CMI. Les diamètres d'inhibition peuvent être mesurés. Les souches sont classées à partir de seuils critiques déterminés en France par le comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). Pour chaque molécule antibiotique, des valeurs de référence sont établies en fonction de données épidémiologiques et cliniques et de la pharmacocinétique et pharmacodynamique des molécules (11) :

- La concentration critique inférieure (c), correspondant au diamètre critique inférieur (d)
- La concentration critique supérieure (C), correspondant au diamètre critique supérieur (D)

On compare le diamètre mesuré pour la souche avec les diamètres D et d (figure 5) :

On distingue trois types de souches bactériennes pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* (11) :

- Si $CMI < c$, le diamètre d'inhibition est supérieur ou égal au diamètre critique D , la souche est classée sensible (S) : la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cadre d'une prescription antibiotique en accord avec le résumé des caractéristiques du produit.
- Si $c < CMI < C$, le diamètre d'inhibition est compris entre les deux diamètres critiques, la souche est classée intermédiaire (I) : le succès thérapeutique est imprévisible.
- Si $CMI > C$, le diamètre d'inhibition est inférieur ou égal au diamètre critique d , la souche est classée résistante (R) : la probabilité d'échec thérapeutique est forte, quels que soient le traitement et la dose.

Cette technique présente des limites. Les antibiogrammes, réalisés *in vitro*, ne peuvent pas tenir compte de facteurs influençant le traitement *in vivo*. En effet, les antibiotiques ont des comportements différents en fonction de l'espèce, du tissu cible ou de la voie d'administration. De plus, les valeurs c et C sont déterminées sur la base de concentrations sériques obtenues après administration à une posologie usuelle (c) et à une posologie maximale tolérée (C). Une même dose d'antibiotique ne donne pas les mêmes concentrations

au sein des différents tissus de l'organisme, notamment dans les émonctoires comme les urines (11).

V. Mécanismes d'action des antibiotiques

1. Paroi bactérienne

La paroi bactérienne est constituée de peptidoglycane protégeant la cellule bactérienne. Les antibiotiques ayant pour cible la paroi de la bactérie vont inhiber la synthèse du peptidoglycane. C'est notamment le mode de fonctionnement des β -lactamines. Sans paroi, la bactérie ne peut plus se multiplier et est lysée en milieu hypotonique car elle ne peut plus résister au choc osmotique (12).

2. Membrane cytoplasmique

Les antibiotiques dénaturent les phospholipides de la membrane ce qui provoque la fuite des composés intracellulaires par rupture de la perméabilité cellulaire. C'est le cas des polymyxines, de la colistine.

3. Cytoplasme

Les tétracyclines, les aminosides, les macrolides et les lincosamides inhibent la synthèse protéique en se fixant sur les ribosomes bactériens.

4. Chromosome

Les antibiotiques agissent via différents mécanismes au niveau de génome bactérien. La rifamycine perturbe la synthèse de l'ADN en agissant sur l'ARN-polymérase, les quinolones inhibent l'ADN-gyrase qui intervient lors de la réplication de l'ADN, l'association sulfamide-

triméthoprim inhibe la synthèse de l'acide folique, cofacteur de la synthèse des acides aminés et des bases puriques.

VI. Les résistances bactériennes

1. Acquisition de résistances

a. Résistance naturelle

Ces mécanismes de résistances peuvent être naturellement présents chez certaines bactéries. En effet, certaines bactéries présentent des caractéristiques leur permettant d'être résistantes aux antibiotiques. Par exemple, les bactéries Gram négatif sont naturellement résistantes aux glycopeptides qui sont de trop grosses molécules pour franchir la membrane externe de ces bactéries (13). Ces mécanismes sont transmissibles verticalement entre bactéries et conditionnent le spectre d'action des antibiotiques.

b. Résistance acquise

Certaines bactéries ont développé des mécanismes de résistance soit grâce à des mutations spontanées soit par l'acquisition de gènes contenus dans des plasmides ou des transposons. Ces résistances sont sélectionnées par la pression antibiotique et transmissibles horizontalement d'une bactérie à une autre.

(1) Mutation

Les mutations sont des modifications spontanées de la structure de certains gènes (14). Elles peuvent affecter les gènes de certaines protéines de la membrane des bactéries, la modification de la protéine, induite par la mutation empêchant l'antibiotique de pénétrer. Ces mutations sont, ensuite, sélectionnées par la pression antibiotique et peuvent être transmises, verticalement, à la descendance (13).

(2) Acquisition de gènes

Les acquisitions de gènes sont réalisées grâce à l'intégration d'un support génétique mobile, comme un plasmide ou un transposon. Ces gènes peuvent être ceux de protéines protégeant les cibles des antibiotiques par exemple. Plusieurs mécanismes existent.

(a) Transformation

La transformation est l'incorporation dans une bactérie dite « compétente » de matériel génétique libéré dans le milieu environnant par une autre bactérie. Un fragment libre d'ADN pénètre la paroi de la bactérie et peut s'intégrer au génome cellulaire. La bactérie acquiert, ainsi, de nouveaux caractères génétiques, stables et transmissibles à sa descendance (15). Ce mode de transfert de matériel génétique n'est possible qu'entre deux bactéries de familles proches car une forte analogie des séquences nucléotidiques est nécessaire pour permettre la recombinaison.

(b) Transduction

La transduction est le transfert de matériel génétique entre deux bactéries par l'intermédiaire d'un vecteur viral appelé phage. Après injection du matériel génétique apporté par le phage dans la cellule hôte, celui-ci peut être intégré dans le génome de l'hôte, être répliqué et transmis lors des divisions cellulaires (16). L'ADN échangé peut provenir d'un plasmide ou d'un chromosome. La transduction ne peut se réaliser qu'entre bactéries d'espèces proches compte tenu de la spécificité des phages.

(c) Conjugaison bactérienne

La conjugaison bactérienne est le transfert de matériel génétique contenu dans un plasmide lors d'un contact direct entre deux bactéries. La bactérie donneuse peut donner une copie de son plasmide à la bactérie receveuse. La bactérie receveuse peut répliquer ce plasmide qui lui confère de nouvelles capacités, comme celle d'être résistante aux antibiotiques. Ce

phénomène peut se réaliser entre deux bactéries, de la même espèce ou d'espèces différentes, d'où son efficacité.

2. Mécanismes de résistances

a. Efflux

Les bactéries peuvent éliminer l'antibiotique grâce à des transporteurs dont le rôle est de maintenir l'équilibre physico-chimique à l'intérieur de celles-ci, en éliminant les substances toxiques. Ces transporteurs existent naturellement chez les bactéries mais peuvent présenter une suractivité chez les bactéries résistantes.

b. Inactivation de l'antibiotique

Certaines bactéries résistantes ont la capacité de produire des enzymes inactivant ou modifiant l'antibiotique afin d'empêcher sa fixation à sa cible. Ce mécanisme est le plus fréquent. C'est le cas de certains staphylocoques produisant des pénicillinases rendant les pénicillines inefficaces sur eux.

c. Imperméabilisation de la membrane de la bactérie

Ce mécanisme empêche l'entrée de l'antibiotique dans la bactérie par la modification qualitative ou quantitative, des protéines de la membrane externe des bactéries Gram négatif ou par la perte d'un transporteur.

d. Modification de la cible de l'antibiotique

La cible de l'antibiotique peut être absente chez la bactérie résistante ou modifiée ce qui diminue son affinité avec l'antibiotique. Les bactéries résistantes peuvent, également, présenter des cibles présentant moins d'affinité avec l'antibiotique. C'est le cas de

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline qui présente une nouvelle cible des β lactamines ayant très peu d'affinité pour celle-ci.

e. Tolérance

Il existe des bactéries dites « tolérantes » aux antibiotiques. Ces bactéries sont présentes dans les inoculums de grande taille. Lors d'un stress environnemental, comme la présence d'antibiotiques dans le milieu, elles développent des modifications phénotypiques à l'origine d'une tolérance aux antibiotiques : elles ne se divisent plus, leur métabolisme s'arrête, l'antibiotique est alors inefficace car incapable de rentrer dans la bactérie et d'atteindre sa cible. Ce mécanisme est à l'origine d'échec thérapeutique, de durée accrue de traitement, de passage de l'infection à la chronicité et de résistance (17).

f. Biofilm

Les biofilms bactériens sont des agrégats de bactéries enrobés d'une matrice polymérique. Cette matrice joue le rôle de barrière et protège les bactéries du système immunitaire de l'hôte, des biocides et des stress environnementaux (18). Les bactéries se détachent de la structure, se dispersent et peuvent adhérer à de nouvelles surfaces pour reformer un biofilm (figure 6).

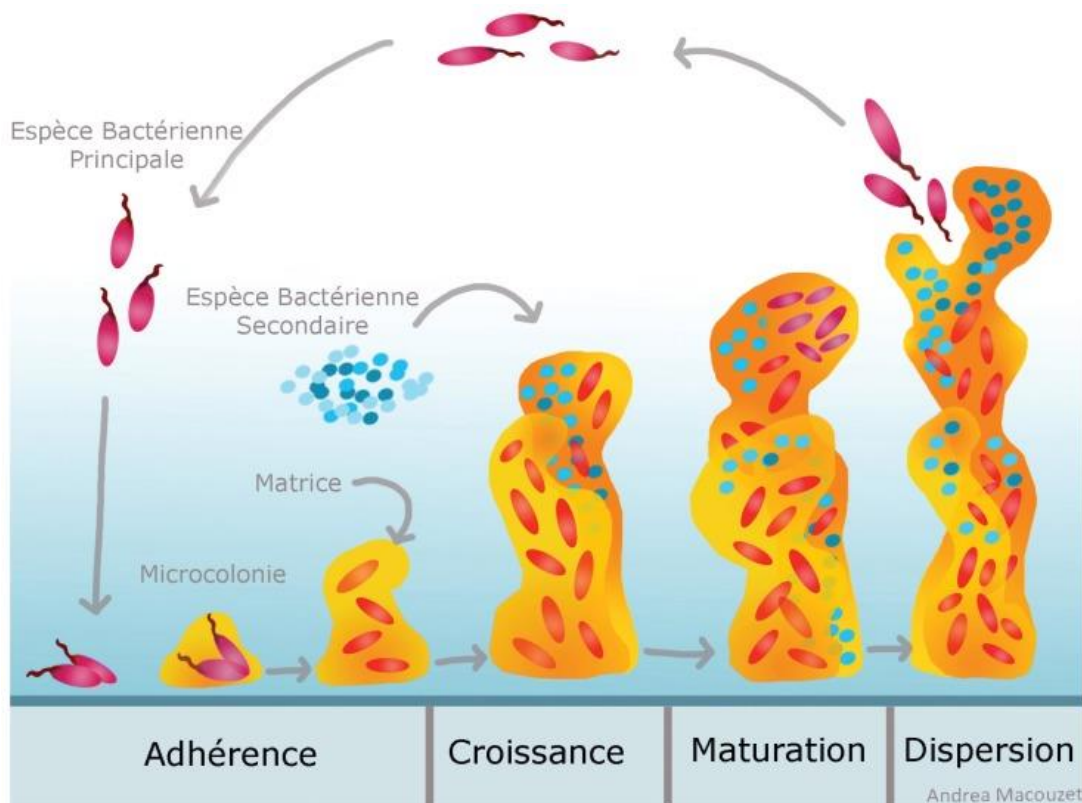


Figure 5 : Etapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien (18)

Source : Tremblay et al., 2014

De plus, d'autres mécanismes confèrent aux bactéries présentes sous forme de biofilm une résistance aux antibiotiques : au sein du biofilm, la concentration en nutriments est faible ce qui induit la mise en dormance de certaines bactéries et, par conséquent, leur tolérance aux antibiotiques. La proximité des bactéries favorise également le transfert horizontal de gènes entre elles, dont des gènes de résistance.

3. Résistances concernant *Staphylococcus pseudintermedius*

Les affections de la peau et des muqueuses représentent 11 % des antibiogrammes collectés par le Résapath, en 2022, soit le troisième pôle identifié après les affections urinaires ou rénales et les otites. Plus de 50% de ces antibiogrammes, en rapport avec la peau et les muqueuses, concernent *S. pseudintermedius* (figure 7).

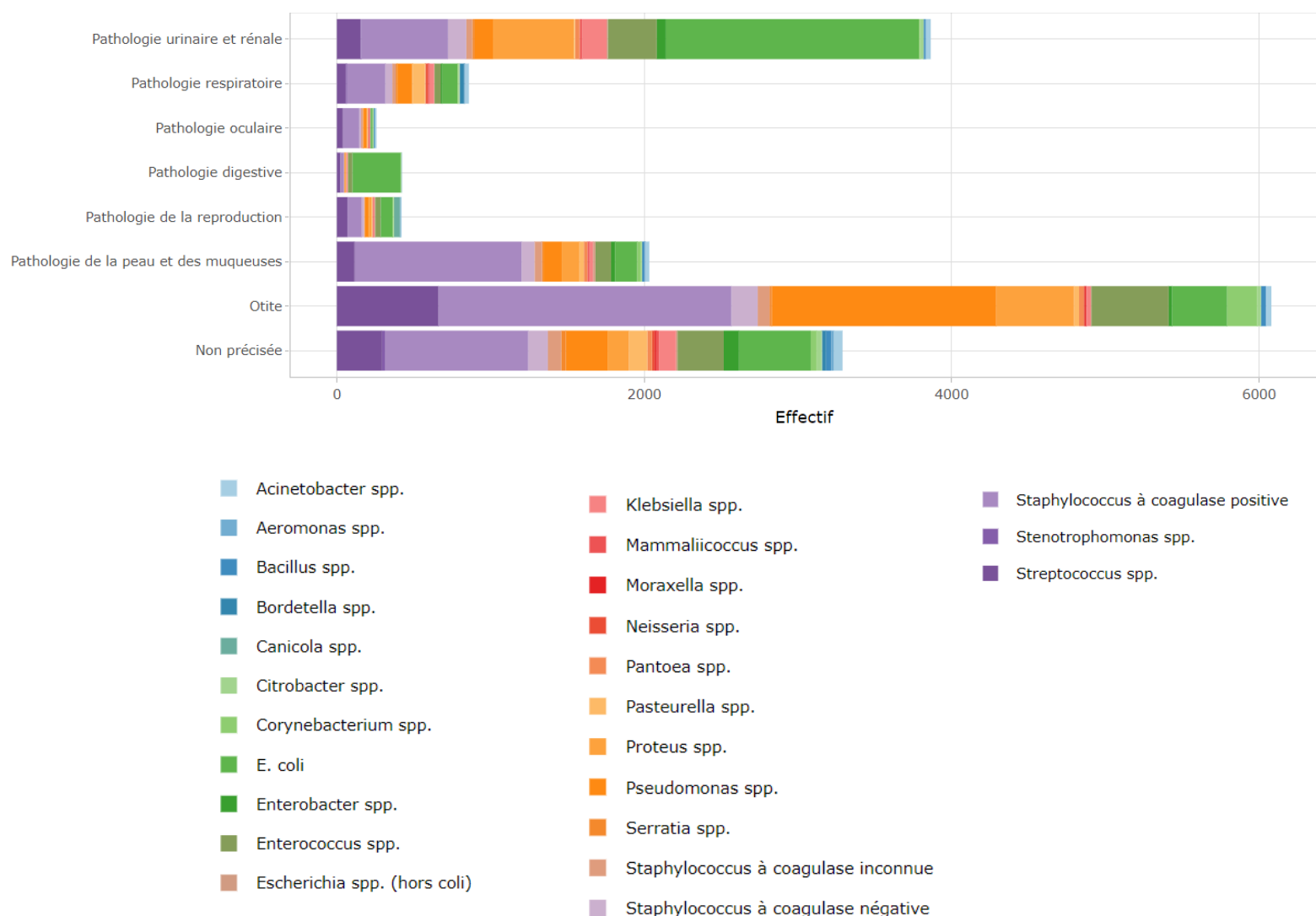


Figure 6 : Nombre d'antibiogrammes par affection et genre bactérien chez le chien en 2022 (19)

Source : Resapath

Les *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline (SPRM) représentent 15 à 20 % des *Staphylocoques* coagulase positive chez le chien. Cet antibiotique n'est plus utilisé aujourd'hui mais sert de marqueur de résistances aux β -lactamines (10). La résistance à la méticilline est portée par le gène *mecA* qui confère aux bactéries une résistance à toutes les β -lactamines. Toutes les β -lactamines ont le même mécanisme d'action, elles altèrent la synthèse du peptidoglycane intervenant dans la formation de la paroi des bactéries en inhibant certaines enzymes appelées PLP. Le gène *mecA* code une protéine PLP2a, qui présente une faible affinité pour les β -lactamines, les rendant inefficaces (20).

In vitro, la résistance à la céfovécine est un bon indicateur de la résistance à la méticilline. Celle-ci est en hausse depuis 2019 (figure 8) (10).

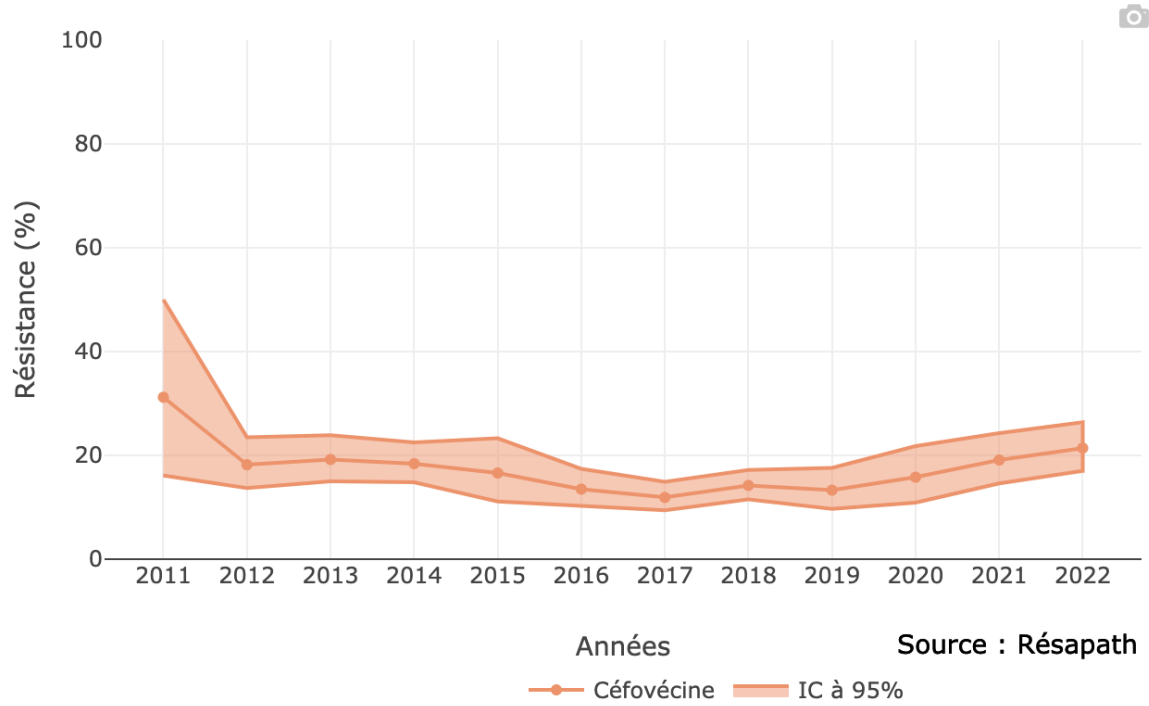


Figure 7 : Evolution de la résistance de *Staphylococcus pseudintermedius* à la Céfovécine depuis 2011.

Source : Resapath

Néanmoins, aujourd’hui, la plupart des souches de *S. pseudintermedius* sont sensibles aux antibiotiques recommandés pour le traitement des pyodermites comme l’amoxicilline-acide clavulanique et la céfalexine (21). D’après les données du RESAPATH, de 2022, *Staphylococcus pseudintermedius* ne présente quasiment pas de résistance à l’acide fusidique et moins de 20 % des souches sont résistantes à l’enrofloxacin, la marbofloxacin et, la pradofloxacin. L’ensemble des données du RESAPATH concernant les résistances de *Staphylococcus pseudintermedius* sont données dans la figure 9.

| Antibiotique | Total (N) | % S |
|--------------------------|-----------|-----|
| Pénicilline G | 478 | 15 |
| Céfoxitine | 296 | 93 |
| Oxacilline | 244 | 92 |
| Céfovécine | 308 | 87 |
| Erythromycine | 481 | 67 |
| Tylosine | 117 | 69 |
| Spiramycine | 283 | 64 |
| Lincomycine | 482 | 70 |
| Streptomycine 10 UI | 368 | 67 |
| Kanamycine 30 UI | 224 | 72 |
| Gentamicine 10 UI | 482 | 89 |
| Néomycine | 251 | 73 |
| Tétracycline | 446 | 65 |
| Doxycycline | 34 | 56 |
| Chloramphénicol | 171 | 61 |
| Florfénicol | 213 | 100 |
| Enrofloxacin | 352 | 89 |
| Marbofloxacin | 384 | 91 |
| Sulfamides | 85 | 60 |
| Triméthoprime-Sulfamides | 477 | 86 |
| Ac. fusidique | 285 | 94 |

Figure 8 : Pourcentage de sensibilité des souches de *Staphylococcus pseudintermedius* dans le cas d'infections de la peau et des muqueuses.

Source : Resapath

4. Facteurs favorisant les résistances

a. Prise en charge médicale tardive

La prise en compte de la charge bactérienne sur les résultats cliniques peut être un facteur essentiel dans la lutte contre l'antibiorésistance. Une étude sur des souris a montré que la charge bactérienne en début de traitement joue un rôle dans la sélection de mutant résistants de *Klebsiella pneumoniae* lors du traitement avec de la marbofloxacin (22). Deux groupes de

souris sont infectés expérimentalement : un groupe est infecté par un inoculum de petite taille de *K. pneumoniae*, l'autre par un inoculum de taille importante. Ils sont ensuite traités par des doses croissantes de marbofloxacin (16, 64 et 100 mg/kg). Les auteurs ont montré que chez les souris infectées par l'inoculum faible (représentant un traitement précoce) et traitées avec une dose de 16 mg/kg de marbofloxacin, aucun mutant résistant n'a été détecté à la fin du traitement. En revanche, chez les souris infectées par un inoculum important de *K.pneumoniae*, matérialisant un traitement tardif, deux mutants résistants étaient présents dans leurs poumons après traitement à la même dose de marbofloxacin. Ainsi, cette étude montre donc qu'une prise en charge des infections bactériennes de manière précoce est une prévention efficace du développement de bactéries résistantes.

De plus, un traitement précoce permet d'éviter le développement de bactéries tolérant l'antibiotique. Ces bactéries sont présentes dans les inoculums de grandes tailles et sont réfractaires à l'action de l'antibiotique. Ce phénomène se produit lors d'un stress environnemental pour la bactérie, comme l'utilisation d'antibiotiques. La bactérie se met en dormance et n'est plus sensible à l'action de l'antibiotique. Une fois le stress disparu, les bactéries tolérantes redeviennent métaboliquement actives et peuvent, de nouveau, se multiplier. Ce phénomène induit des échecs thérapeutiques et encourage le passage à la chronicité.

b. Durée des traitements

La réduction de la durée de traitement antibiotique au minimum nécessaire constitue une des stratégies pour limiter les résistances bactériennes (23). La prescription de traitements plus courts permet de limiter l'exposition de la flore commensale et de la flore pathogène aux antibiotiques, ce qui limite le développement de résistances tout en garantissant l'efficacité du traitement. Une étude a comparé l'effet thérapeutique d'une administration de lévofloxacin à la dose de 750mg, par jour, pendant 5 jours, et de la même molécule, à la dose de 500mg par jour, pendant 10 jours, dans le cadre d'un traitement de la pneumonie aiguë communautaire chez l'Homme due à *Legionella pneumophila*. Les résultats montrent que la dose de 750mg par jour pendant 5 jours, est au moins aussi efficace que la dose de 500mg par jour, pendant 10 jours, tout en étant aussi bien tolérée (24). Toutefois, ces résultats corroborent le fait que les fluoroquinolones sont des antibiotiques dont l'efficacité dépend de

la dose administrée et non de la durée d'administration. Les résultats seraient, vraisemblablement, différents avec des antibiotiques dont l'efficacité dépend du rythme et de la durée d'administration plus que de la dose.

Cela soulève des interrogations sur l'utilisation de molécules longue action. En effet, en médecine vétérinaire, l'administration de traitements antibiotiques peut se révéler difficile dans le cas d'animaux agressifs, par exemple. Les molécules longue action peuvent alors être utilisées dans ces situations. Ces molécules ont l'avantage d'augmenter l'observance des traitements mais leur temps de demi-vie peut ne pas être optimal et donc favoriser les résistances. Par exemple, en médecine vétérinaire, il existe un produit injectable contenant de la céfovécine, sous forme de sel de sodium, qui assure une activité antimicrobienne pendant 14 jours, après injection unique, par voie sous-cutanée. La figure 10 illustre les profils plasmatiques de la céfovécine et de la céfalexine chez le chien en fonction du temps. La céfovécine est injectée par voie sous-cutanée en une injection unique à la dose de 8 mg/kg. La céfalexine est administrée par voie orale toutes les 12 heures à la dose de 15 mg/kg. Nous pouvons remarquer que l'injection unique de céfovécine permet de maintenir un taux plasmatique bien supérieur aux CMI de *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli* et *Pasteurella multocida* pendant 14 jours. L'administration de céfalexine toutes les 12 heures par voie orale ne permet pas le maintien du taux plasmatique à une valeur supérieure à la CMI des trois bactéries. L'injection unique de céfalexine efficace pendant 14 jours semble être une bonne solution pour limiter le développement de résistances. (25) Néanmoins, ce graphique ne montre pas les concentrations plasmatiques de la céfovécine au-delà de 14 jours. La céfovécine peut persister longtemps dans le sang et atteindre une concentration faible, en dessous des CMI, qui n'éliminera pas les bactéries mais favorisera le développement de résistances.

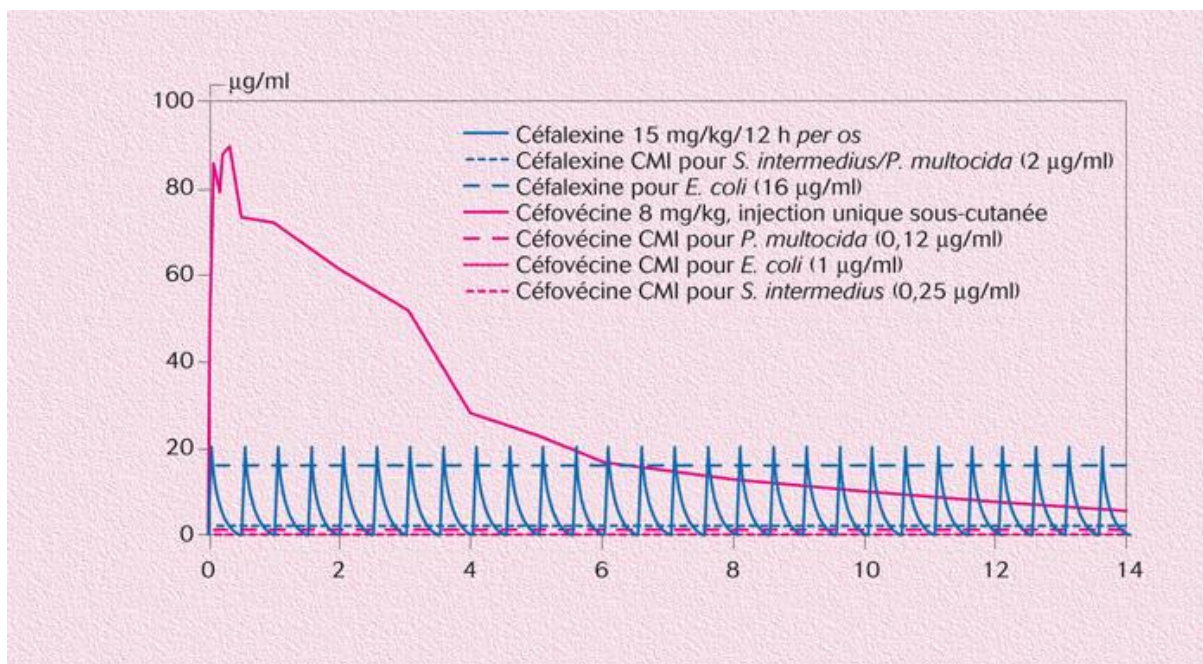


Figure 9 : Concentrations plasmatiques de la céfalexine et de la céfovécine chez le chien en fonction du temps en jours. (25)

Source : Ettinger et al., 2002

c. Posologie des traitements

La concentration prévenant les mutants (CPM) est la concentration en antibiotique, supérieure à la CMI, en dessous de laquelle la sélection de mutants résistants, au sein d'une population bactérienne, est possible. Au-dessus de cette concentration, même les mutants sont tués. Les résistances aux antibiotiques ne sont jamais absolues et, au-dessus d'un certain seuil de concentration en antibiotiques, les systèmes de résistance sont saturés. Entre la CMI et la CPM, se trouve un intervalle de concentrations qui permettent de tuer les bactéries sensibles aux antibiotiques mais ne permettent pas d'éliminer les mutants. Lorsque la concentration en antibiotique se trouve dans cette fenêtre, un risque important de sélection de mutants résistants existe (figure 11).

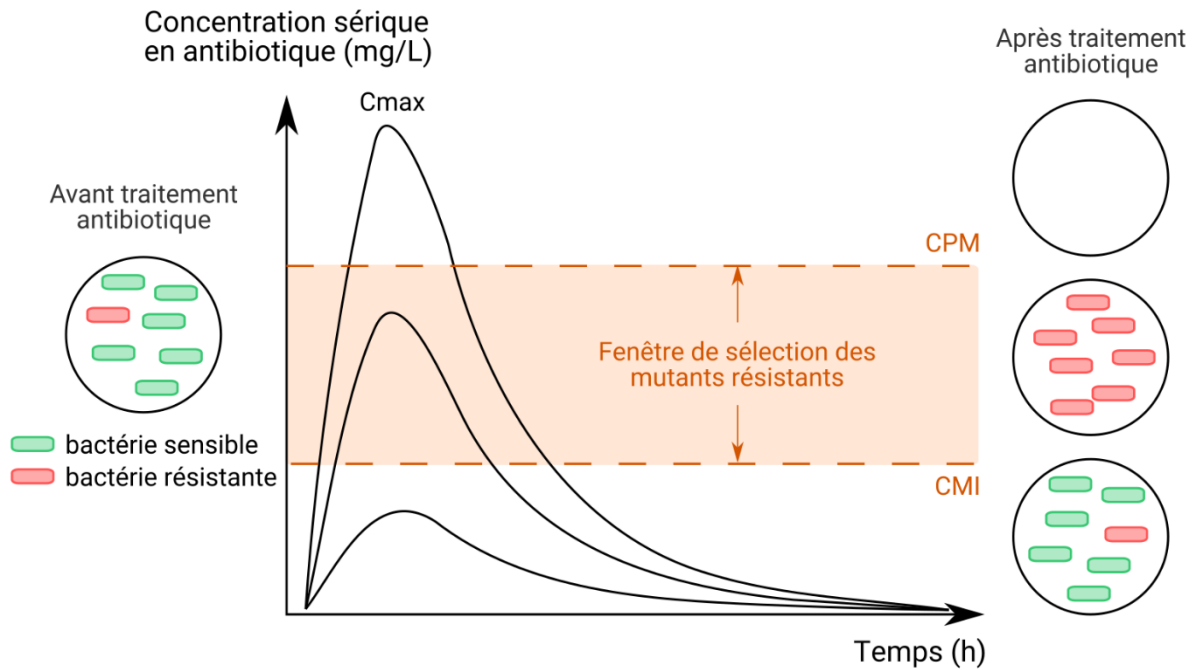


Figure 10 : Fenêtré de sélection des mutants résistants (26)

Source : Combemorel

Une étude, conduite sur des lapins, a montré que la concentration en lévofloxacine utilisée pour traiter une infection par *Staphylococcus aureus* exerçait une influence sur la sélection de résistance. En effet, dans cette étude, des groupes de lapins ont été traités avec des doses différentes de lévofloxacine : concentration inférieure à la CMI, égale à la CMI, concentration dans l'intervalle [CMI ; CPM], concentration supérieure à la CPM. Les résultats ont montré que la sélection de mutants résistants se produisait lorsque la concentration en lévofloxacine était supérieure à la CMI, plus de 30% du temps du traitement, mais ne dépassait jamais la CPM, et lorsque la concentration en lévofloxacine fluctuait autour de la CMI (27). La lévofloxacine étant une fluoroquinolone, son efficacité dépend de la dose administrée. Toutefois, cette étude *in vivo* met en lumière le fait que le maintien d'une concentration à l'intérieur de la fenêtré de sélection des mutants conduit inévitablement à la sélection de mutants résistants.

Pour éviter ce phénomène, il est important d'atteindre le plus vite possible une concentration supérieure à la CPM. Néanmoins, comme il est inévitable que la concentration en antibiotique passe par cet intervalle, il semble essentiel que cette durée soit minimale. Habituellement, les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique sont réalisées en se basant sur les concentrations à l'équilibre et ne prennent pas en compte les concentrations sous-optimales

avant d'atteindre cet équilibre. Il conviendrait d'étudier l'intérêt de réaliser une dose de charge d'antibiotique afin d'obtenir cet équilibre dès la première dose (28).

d. Choix de la voie d'administration

(1) Voie orale

La voie orale est particulièrement utilisée en médecine vétérinaire. D'une part, c'est une voie d'administration très utile et efficace pour traiter un grand nombre d'animaux, via l'eau de boisson, dans les filières aviaire et porcine, par exemple. D'autre part, elle est proposée aux propriétaires d'animaux de compagnie pour sa simplicité d'administration. Cependant, cette voie est critiquable au vu de son impact sur la flore bactérienne digestive qui est exposée à l'antibiotique, au risque de laisser émerger des souches résistantes ou d'être détruite. De plus, la fraction d'antibiotique non absorbée est excrétée dans l'environnement et a un impact sur les flores environnementales.

L'absorption digestive de la molécule conditionne la concentration au site de l'infection : une mauvaise absorption digestive ne permet pas d'obtenir une concentration assez élevée pour tuer les bactéries pathogènes lors d'infection systémique. Toutefois, une absence d'absorption digestive est essentielle lors d'infection digestive car elle permet une concentration élevée d'antibiotique dans l'intestin. Une étude a analysé l'impact des voies d'administration sur la sélection d'entérobactéries résistantes à l'ampicilline, chez des porcs. Une dose de 20 mg/kg d'ampicilline est administrée, soit par voie orale, à des porcs, à jeun, soit par voie orale à des porcs ayant été nourris, soit par voie intramusculaire. La résistance des entérobactéries a été quantifiée par la présence d'un gène *bla_{TEM}* de β -lactamases. Il a été montré que les trois traitements ont un impact sur le développement de résistance. Les porcs ayant reçu l'ampicilline par voie orale et ayant été nourris sont ceux qui présentaient l'excrétion du gène *bla_{TEM}* la plus importante. La nourriture présente dans le tube digestif pendant un traitement antibiotique à base d'ampicilline semble donc favoriser les résistances (29).

Dans le cas de traitement via l'eau de boisson, comme il est impossible de contrôler la dose prise par chaque individu, il est probable qu'il existe des sous-dosages et des sur-dosages.

(2) Voie parentérale

Les voies parentérales, étant des voies d'administration individuelles, présentent comme avantage d'avoir une biodisponibilité importante, voire totale pour la voie intraveineuse. Les animaux sont exposés à une dose contrôlée ce qui évite les sous-dosages sous réserve de la bonne estimation de leur poids. Ces voies diffèrent par la vitesse d'absorption du principe actif qui est intéressant de mettre en corrélation avec le mode d'action des antibiotiques, dépendant de la concentration ou du temps. Ces voies semblent être équivalentes en termes d'exposition de la flore commensale et donc d'antibiorésistance. En effet, de nombreuses molécules antibiotiques, comme les fluoroquinolones, les tétracyclines, les macrolides ou encore les β -lactamines, administrées par voie parentérale, sont excrétées, par voie biliaire ou à travers la muqueuse intestinale, dans le tube digestif (30).

(a) Voie intraveineuse

La voie intraveineuse présente une biodisponibilité complète et rapide, idéale pour l'utilisation des antibiotiques concentration-dépendants qui nécessitent des pics de concentration élevés au site de l'infection. Elle est aussi très intéressante pour les infections pulmonaires où l'effet de premier passage permet des concentrations très importantes au contact des bactéries (30).

(b) Voie intramusculaire et sous-cutanée

Ces voies se prêtent autant à l'administration des antibiotiques concentration-dépendants qu'à celle des antibiotiques temps-dépendants. Des produits injectables à libération rapide pourront permettre d'atteindre des pics de concentration importants, compatibles avec un mécanisme concentration-dépendant. Des produits injectables à absorption retardée permettront d'augmenter le temps de contact de l'antibiotique avec les bactéries, idéal pour les molécules ayant un mécanisme d'action temps-dépendant.

(3) Voie locale

La voie locale permet d'obtenir rapidement des concentrations importantes au site infecté tout en diminuant la toxicité systémique. L'antibiorésistance est limitée par les fortes concentrations en antibiotiques et par la moindre exposition de la flore digestive. Les principales voies locales, utilisées en médecine vétérinaire, sont la voie oculaire, la voie auriculaire et la voie respiratoire.

(4) Voie cutanée

Le médicament est déposé directement sur la peau. L'application topique permet d'obtenir des concentrations locales très importantes au site de l'infection seulement si l'antibiotique est capable de traverser l'épiderme et de pénétrer le derme. Dans le cas de plaies contenant des débris cutanés ou des croûtes, le site doit être parfaitement nettoyé afin de ne pas diminuer la pénétration du principe actif ou de l'inactiver. L'inconvénient de cette voie, en médecine vétérinaire, est le léchage de la plaie et de l'antibiotique par l'animal qui peut induire une baisse de la concentration locale du principe actif et l'inoculation de bactéries de la flore buccale.

5. Impact sur l'environnement

Les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire sont excrétés, par les animaux, sous forme inchangée ou sous forme de métabolites actifs, par les urines ou les fèces. Cette excrétion peut aller de 5 % jusqu'à 90 % de la dose administrée en fonction de la famille d'antibiotiques et de la voie d'administration. Par exemple, les aminosides sont excrétés à près de 100 % par voie fécale ou urinaire et présentent une demi-vie de 30 jours dans l'environnement (31). Les antibiotiques se retrouvent donc dans les différents compartiments environnementaux : sol, eaux de surface, eaux souterraines. Ils exercent une action toxique ainsi qu'une pression de sélection sur les microbiotes de la faune et de la flore (figure 13). Une étude a montré que l'Espagne possédait le plus fort taux d'antibiotiques retrouvées dans les eaux de surface avec 1,3 µg/L d'antibiotiques, en moyenne.

La Commission européenne classe les antibiotiques en fonction de leur concentration médiane efficace (CE50). La CE50 indique la concentration d'antibiotique qui possède un effet sur 50 % des organismes testés. Par exemple, la clarithromycine est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides, utilisé dans le traitement des infections des sinus, des dents, des bronches chez l'Homme. L'algue unicellulaire *Pseudokirchneriella subcapitata*, voit sa croissance stoppée par la clarithromycine à 0,002 mg/L, ce qui classe la clarithromycine comme très toxique pour les organismes aquatiques (6).

6. Impact sur l'Homme

Les Hommes entretiennent des relations étroites avec leurs animaux de compagnie ce qui favorise la transmission des bactéries résistantes ou de gènes de résistance entre les bactéries de l'un ou de l'autre. Des cas d'infection de l'Homme par *Staphylococcus pseudintermedius*, principal staphylocoque du chien, résistant à la méticilline, ont été rapportés. L'Homme se contamine par contact direct avec son animal mais aussi à partir de l'environnement partagé avec celui-ci. En effet, l'animal de compagnie, porteur de bactéries multirésistantes, les dissémine, via ses déjections dans l'environnement commun, comme le jardin par exemple (32).

VII. Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

Depuis 2010, de nombreuses politiques publiques ont été mises en place afin de limiter la prescription d'antibiotiques et le développement de résistances.

1. Prescription raisonnée des antibiotiques

En 2014, la loi d'avenir agricole entraîne l'interdiction des remises effectuées par les laboratoires ou les vétérinaires sur les antibiotiques, tant à l'achat qu'à la vente, afin de dissuader les vétérinaires de les utiliser hors nécessité.

L'arsenal thérapeutique des vétérinaires concernant les antibiotiques a été limité par l'interdiction ou la restriction de certaines molécules, dans le but de conserver leur pleine efficacité, pour les cas réfractaires, aux autres antibiotiques ou à la médecine humaine.

Dans le but de réduire l'antibiorésistance et l'utilisation d'antibiotiques, un nouveau règlement est appliqué, depuis janvier 2022, en médecine vétérinaire. Ces nouvelles mesures concernent les antibiotiques mais aussi des antifongiques, des antiprotozoaires et des antiviraux. L'antibioprophylaxie est interdite sauf dans des cas exceptionnels où le risque d'infection est très élevé ou les conséquences de l'infection seraient graves pour l'animal (33). Des pratiques, telles que l'antibioprophylaxie post-opératoire, étaient quasiment systématiques mais ne sont plus admises aujourd'hui pour les chirurgies ne présentant pas de risque septique, telles que les ovariectomies de chatte ou de chienne, par exemple (34).

Les antibiotiques sont soumis à prescription obligatoire. L'ordonnance doit préciser les conseils de bon usage et les mises en garde pour l'utilisation de ces molécules. L'ordonnance est valable cinq jours à compter de la date de prescription. Elle est renouvelable dans la limite d'un an.

Concernant les antibiotiques critiques, un antibiogramme est nécessaire pour leur utilisation et doit dater de moins de trois mois. Leur prescription est limitée à un mois non renouvelable. Leur usage préventif est strictement interdit. Ils concernent les céphalosporines, de troisième et de quatrième générations ainsi que les fluoroquinolones (35).

Certaines molécules sont réservées à l'usage humain. Aucune autorisation de mise sur le marché vétérinaire n'est autorisée pour ces molécules. Leur utilisation est interdite y compris dans le cadre de la cascade thérapeutique en l'absence de médicaments autorisés. Il est également interdit d'importer en Europe des animaux, producteurs de denrées, ayant reçu ces antimicrobiens.

2. Conséquences sur la consommation d'antibiotiques

La prise de conscience de la problématique de l'antibiorésistance a mené à des engagements, à partir de 2011, du ministère de l'agriculture et des professions vétérinaires et agricoles, à diminuer leur utilisation d'antibiotique via des plans Ecoantibio successifs. Le plan Ecoantibio 1 avait pour objectif de faire diminuer l'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire, de 25 %, entre 2012 et 2016. Ce plan a été un succès puisque la consommation d'antibiotiques a été réduite de 37 %. Le plan Ecoantibio 2 (2017-2021) visait à réduire de 50 %, en 5 ans

l'exposition, à la colistine, des animaux des en filières bovine, porcine et avicole, et la prévalence des bactéries *E. coli* productrices de β -lactames à spectre étendu (BLSE) sur les prélèvements de volailles, au stade de la distribution. Ce plan a également été une réussite puisque l'exposition des animaux à la colistine a diminué de 72 %. En 11 ans, ces deux plans ont permis la diminution de l'utilisation des antibiotiques de 52 %.

Bien que les animaux de compagnie représentent une faible proportion dans la quantité d'antibiotiques utilisée chaque année, la diminution de l'utilisation d'antibiotiques n'est pas aussi spectaculaire que dans d'autres filières telles que les filières porcines (-67 % de 2011 à 2022) ou avicoles (-72 % de 2011 à 2022). Une diminution de l'exposition des animaux de compagnie a été significative en 2015 par rapport aux années précédentes mais a, ensuite, réaugmenté jusqu'à atteindre le même taux qu'en 2011 (-3 % de 2011 à 2022). La figure 11 montre l'évolution de l'exposition des chiens et des chats aux antibiotiques entre 2011 et 2022 (36).

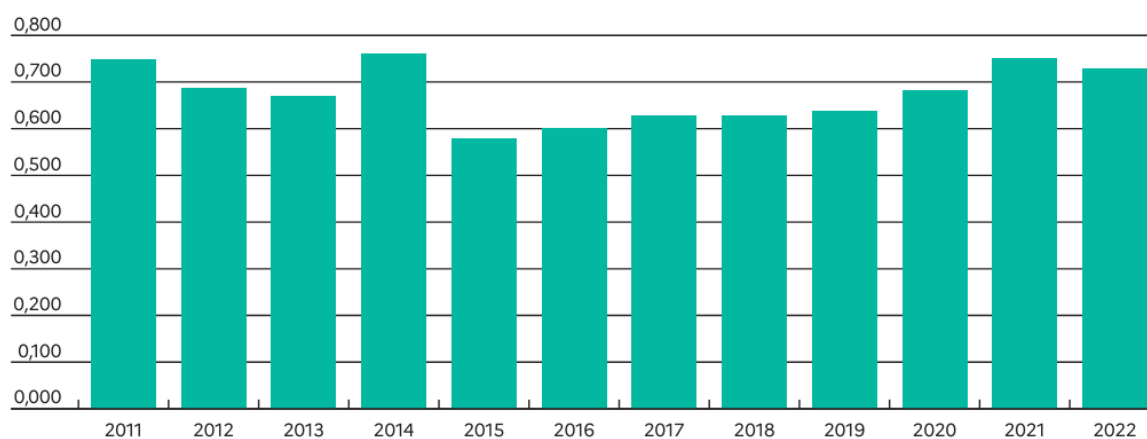


Figure 11 : : Exposition des chiens et des chats aux antibiotiques entre 2011 et 2022 (36)

Source : ministère de l'Agriculture, de la souveraineté alimentaire et de la forêt

Cette augmentation ne concerne pas tous les antibiotiques de manière identique. En effet, la consommation d'antibiotiques dits critiques, comme les fluoroquinolones ou les céphalosporines de troisième et de quatrième générations, a globalement diminué.

L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique a vu sa consommation augmenter entre 2011 et 2022 (figure 12).

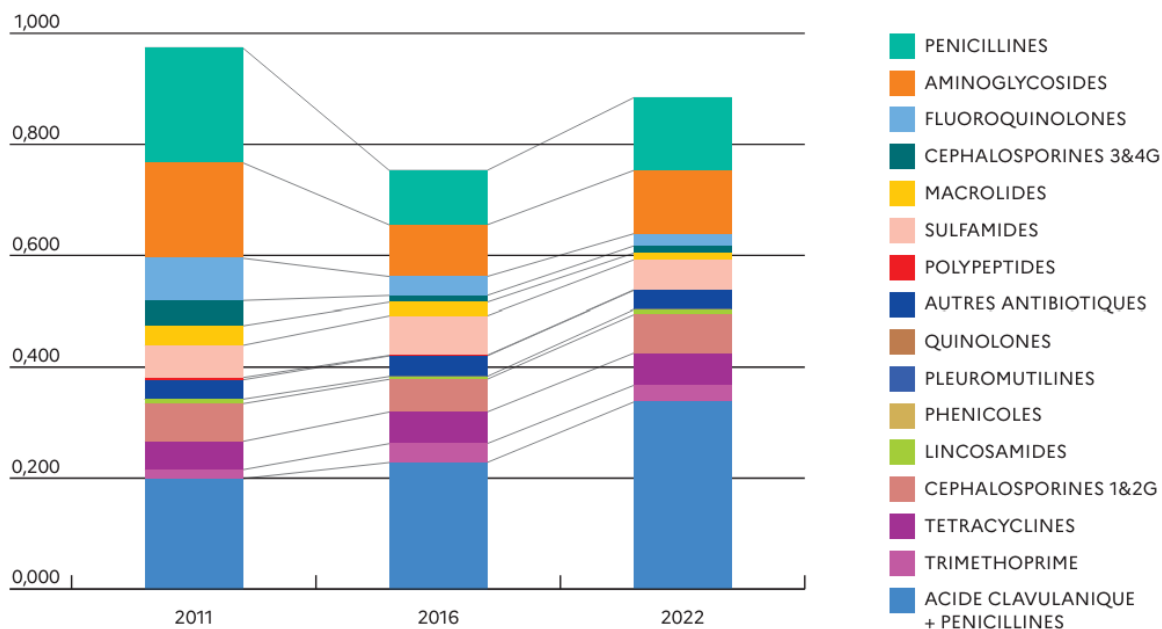


Figure 12 : Exposition des chiens et des chats par famille entre 2011 et 2022 (36)

Source : ministère de l'Agriculture, de la souveraineté alimentaire et de la forêt

3. Surveillance de l'antibiorésistance

a. ANSES

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) suit l'utilisation des antibiotiques en France et surveille les résistances aux antibiotiques. Elle publie chaque année un rapport sur les ventes des antibiotiques vétérinaires en France. Elle autorise la mise sur le marché de médicaments contenant des antibiotiques, sûrs et efficaces sur l'animal en limitant leurs impacts sur l'environnement et en prenant en compte le risque de sélection de bactéries résistantes. Les laboratoires de l'ANSES, de Ploufagran-Plouzané-Niort et de Lyon, surveillent dans le cadre de plans européens, la résistance des bactéries à l'origine de contamination humaine par l'alimentation

d'origine animale. Pour ce faire, des prélèvements, sur des animaux sains, dans les élevages, sont réalisés afin d'estimer la résistance de bactéries dites « indicatrices » comme *Escherichia coli*.

b. Résapath

Le Résapath coordonné par l'ANSES. Il récolte les données de résistances de bactéries prélevées par les vétérinaires dans le cadre du diagnostic. Cette remontée de données permet de suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques en santé animale, de détecter l'émergence de nouvelles résistances et de les caractériser, au niveau moléculaire, et d'apporter un soutien scientifique à l'ensemble des acteurs.

c. Calypso

Calypso, une plateforme destinée aux vétérinaires, depuis 2023, permet de suivre la vente des antibiotiques et de faire remonter les informations concernant la résistance aux antibiotiques. Cette plateforme permet aussi d'accéder à des formations, dans le but de suivre et de poursuivre la formation continue.

VIII. Alternatives aux antibiotiques

1. Mesures d'hygiène

Les mesures d'hygiène constituent la première barrière du contrôle des infections. Le lavage des mains, le port du masque, permettent de limiter la transmission de germes et les infections courantes, telles que les bronchites, les gastro-entérites mais aussi les infections nosocomiales.

2. Vaccination

Dans la résolution du 1^{er} juin 2023, le Parlement européen considère que « les vaccins sont des moyens, efficaces et économiques, de prévenir les maladies transmissibles, tant chez l'Homme que chez l'animal, et qu'ils peuvent permettre de freiner la propagation des infections provoquées par des agents pathogènes résistants aux antimicrobiens et de réduire l'utilisation d'antimicrobiens. » (37)

Cet effet a été constaté par la mise au point de vaccins antipneumococques heptavalents puis 13-valents qui ont fait décroître les méningites et les bactériémies à pneumocoque en pédiatrie ainsi que la prévalence des pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline (38).

Aussi, des autovaccins sont également disponibles. Selon l'ANSES, un autovaccin est « un vaccin préparé à partir de germes pathogènes isolés d'un sujet malade ou d'un animal sain du même élevage et destiné à être administré à cet animal malade ou aux animaux de cet élevage » (39). Aujourd'hui il constitue le dernier recours pour maîtriser certaines situations épidémiologiques. En pratique vétérinaire canine, les principales indications des autovaccins sont les cas de pyodermite superficielle récidivante dues à des staphylocoques, ne répondant pas aux traitements antibiotiques administrés, primaire ou secondaire à une cause sous-jacente.

3. Peptides antimicrobiens ou bactériocines

Les peptides antimicrobiens sont des peptides de défense faisant partie de la réponse immunitaire innée des êtres vivants. Ils possèdent des propriétés antimicrobiennes en formant des pores dans la membrane plasmique de leurs cibles, ce qui conduit à la rupture de la membrane et à l'efflux du contenu cytoplasmique. Ils peuvent, également, perturber la synthèse d'ADN ou la synthèse des protéines de leurs cibles. La figure 13 résume les modes d'action des peptides antimicrobiens (40).

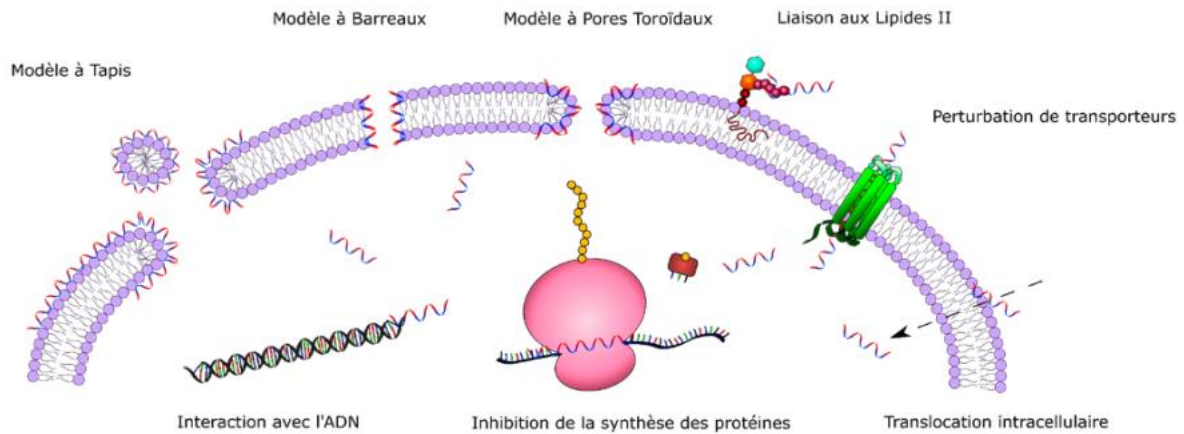


Figure 13 : Exemples de modes d'action des peptides antimicrobiens (41)

Source : Swiss laboratory medicine, 2020

Par exemple, la RNase 7 est exprimée par les kératinocytes de la peau humaine. Elle présente un large spectre d'activité antimicrobienne lui conférant un rôle dans la protection de la peau vis-à-vis des bactéries intestinales, notamment (42).

La nisine est un autre peptide antimicrobien utilisé comme conservateur dans les fromages industriels, par exemple. Son usage est considéré par l'UFC Que Choisir comme acceptable au même titre que l'acide lactique (43). Elle est synthétisée par *Lactococcus lactis* afin d'inhiber le développement d'autres bactéries. La nisine possède un large spectre d'action et est efficace contre *Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus* ou *Listeria monocytogenes* (44).

Une utilisation médicale est également possible pour les bactériocines. Une étude a montré que trois bactériocines, la nisine, la réutéline et la bactofencine étaient efficaces *in vitro*, sur des isolats responsables de mammites bovines, notamment *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*. Des isolats multirésistants aux antibiotiques ont également été sensibles aux bactériocines testées (45).

Malgré les preuves de leur activité antimicrobienne, les peptides présentent des inconvénients : leur synthèse est onéreuse, ils semblent présenter une toxicité hématologique, neurologique et rénale et ils possèdent, également, une faible durée de vie, *in vivo*, car dégradés par les protéases (46).

4. Bactériophages

Les bactériophages sont des virus, spécifiques des bactéries, qu'ils infectent. Ils sont présents dans l'environnement, notamment dans les sols mais aussi sur la peau de l'Homme ou dans son tube digestif (47).

Deux modes d'intégration de phages existent (figure 14) :

- Le cycle lysogénique : L'ADN du phage est intégré dans le chromosome de la bactérie. La bactérie reçoit alors, de nouveaux gènes, parfois bénéfiques. Ce cycle n'est pas utilisé en médecine car il pourrait être vecteur de gènes dangereux, comme des gènes vecteurs de résistance, par exemple.
- Le cycle lytique : Les phages se multiplient dans la bactérie et la détruisent. De nombreux phages sont alors libérés et peuvent infecter d'autres bactéries. Le cycle lytique dure environ 30 minutes et il permet une lyse rapide des populations bactériennes.

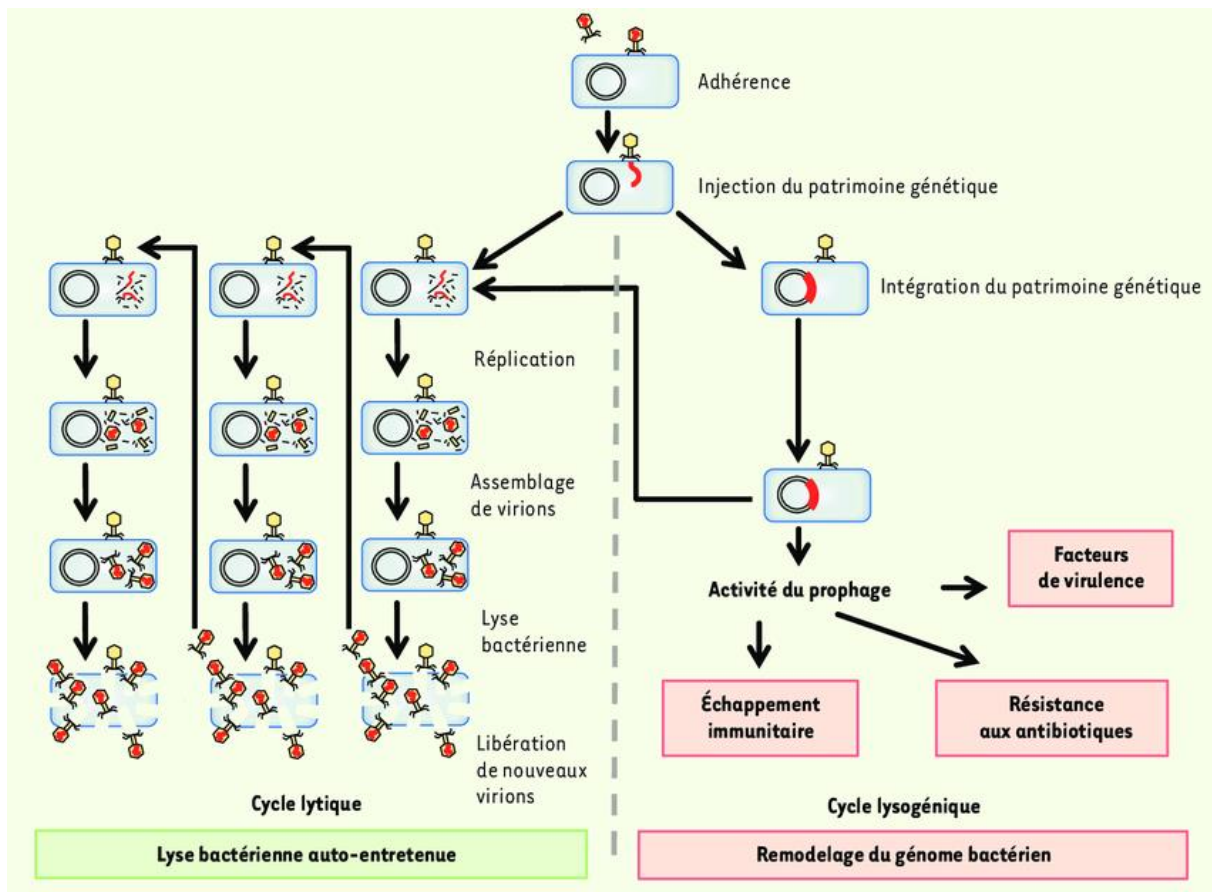


Figure 14 : Modes d'action des bactériophages (48)

Source : Benech et al., 2022

Ce mécanisme est connu depuis plus de 100 ans mais avait été délaissé au profit de l'antibiothérapie dans les années 1940. Il connaît un regain d'intérêt dans le contexte actuel d'antibiorésistance.(40) Un essai clinique, réalisé en médecine humaine étudie la tolérance et l'efficacité de la phagothérapie dans le traitement d'infections cutanées par *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients brûlés.

Dans le secteur des animaux de compagnie, une entreprise française, projette d'élaborer un traitement contre les pyodermites superficielles du chien. Un essai clinique est en cours (49).

Les bactériophages constituent une piste prometteuse pour la lutte contre l'antibiorésistance du fait de leur spécificité vis-à-vis de l'agent pathogène et de leur faible toxicité due à leur incapacité à infecter les cellules eucaryotes. Néanmoins, des freins existent.

En effet, le CNRS a montré que les bactéries étaient capables d'échapper aux bactériophages *in vivo* en modulant l'expression de leurs gènes.

Le 1^{er} juillet 2023, le Parlement européen a considéré que les bactériophages ont un potentiel considérable de remplacement ou de complément des antibiotiques. Ainsi, un cadre réglementaire doit être étudié afin d'enregistrer les phages en tant qu'additifs pour l'alimentation animale et en tant que produits médicaux vétérinaires (37).

5. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps provenant de clones cellulaires qui ont été cultivés afin de produire un anticorps d'intérêt particulier. En médecine vétérinaire, les anticorps monoclonaux sont déjà utilisés. Le bedinvetmab contribue à soulager les chiens des douleurs arthrosiques en neutralisant le facteur de croissance nerveuse, NGF, qui joue un rôle dans la sensibilisation des nocicepteurs après une lésion tissulaire. En dermatologie, le lokivetmab neutralise l'interleukine IL-31 en l'empêchant de se fixer à son récepteur et inhibant le message cellulaire responsable du prurit (50). Dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, les anticorps monoclonaux pourraient être utilisés pour agir contre les toxines produites par les bactéries ou sur leurs facteurs de virulence. En médecine humaine, un anticorps monoclonal, le bezlotoxumab, possède une AMM pour le traitement préventif de l'infection à *Clostridium difficile* chez les personnes à haut risque de récurrence, en association avec le métronidazole et la vancomycine (51). Aux Etats-Unis, le raxibacumab neutralise la toxine de *Bacillus anthracis* pour la prévention du charbon chez les personnes exposées (46). Les anticorps monoclonaux ont pour avantage d'avoir une cible spécifique n'induisant que très peu d'effets secondaires (52).

6. Nanoparticules

Les nanoparticules se caractérisent par leur faible taille. Elles peuvent être produites à partir de matériaux tel que le carbone, le zinc ou l'argent.

Trois mécanismes d'action sont supposés :

- Interaction avec la membrane cellulaire : après fixation à la paroi bactérienne, les nanoparticules bloquent les canaux de transport et altèrent la structure membranaire conduisant à la mort de la bactérie. Elles peuvent ensuite être internalisées et endommager les structures intracellulaires
- La formation d'espèces oxydantes réactives : les nanoparticules sont capables de produire des espèces oxydantes réactives, molécules pouvant endommager les membranes cellulaires, l'ADN, l'ARNm, les ribosomes, les protéines...
- L'inactivation d'enzymes et destruction de l'ADN : les nanoparticules sont capables de se lier aux groupement thiols des enzymes, les inactivant. Elles peuvent également se fixer entre deux bases pyrimidine et purine détruisant la molécule d'ADN.

Une étude de l'ANSES a montré que l'association de nanoparticules d'alginate et de colistine est, au moins, aussi efficace que la colistine seule. Cette association permet de diminuer la quantité de colistine et son rejet dans l'environnement (53).

Une étude de l'Inserm a montré que si l'utilisation des nanoparticules se développait, une accumulation dans les sols, les nappes phréatiques serait possible. Une perturbation de la flore de ces milieux pourrait être constatée. Les animaux et les humains pourraient être exposés à ces nanoparticules de manière chronique avec un risque de conséquences délétères (54).

7. Quorum sensing

Le quorum sensing est un mode de communication, utilisé par les bactéries, via la production de petites molécules pouvant diffuser à travers la paroi ou être transportées à l'extérieur de la cellule. La concentration de ces molécules, appelées auto-inducteurs, est proportionnelle à la quantité de bactéries présentes dans un milieu. Cette concentration informe les bactéries sur la densité de population environnante et déclenche une réponse de celles-ci : activation ou répression de certains gènes, mise en place de phénotypes particuliers, comme la formation de biofilms ou la transition vers la virulence. Ainsi, en interférant avec la production

et la détection des auto-inducteurs ou en séquestrant ou dégradant les auto-inducteurs, il est possible de bloquer la communication entre les bactéries et d'inhiber les comportements pouvant être néfastes pour l'Homme comme le passage de bactéries commensales à la virulence (55). Ce blocage du quorum sensing est appelé quorum quenching.

L'azithromycine est connue pour ses propriétés antibiotiques. Une étude, conduite en 2001, a montré que l'azithromycine interfère avec la synthèse d'auto-inducteurs conduisant à une réduction de la production de facteurs de virulence chez *Pseudomonas aeruginosa* (56).

8. La phytothérapie et l'aromathérapie

La phytothérapie et l'aromathérapie sont également des traitements de remplacement prometteurs des antibiotiques. Les propriétés des plantes médicinales sont dues à la présence de molécules chimiques végétales possédant un effet thérapeutique, curatif ou préventif. Elles peuvent être utilisées sous différentes galéniques : tisanes, macérat, teinture mère...

L'aromathérapie sera développée dans les parties 2 et 3 de ce travail.

PARTIE 2 : ORIGINES, COMPOSITION ET MODES DE PRODUCTION DES HUILES ESSENTIELLES

I. Définitions

1. Phytothérapie

La phytothérapie est le traitement des maladies par les plantes ou leurs extraits (57). Depuis des siècles, l'Homme puise dans la nature pour traiter ses maux. Le premier recueil, le Papyrus d'Ebers, traitant des propriétés médicinales des plantes remonte à 1 500 avant JC et fait l'inventaire d'une centaine de plantes (58) .

La phytothérapie est divisée en plusieurs branches selon les sources végétales utilisées (59) :

- La phytothérapie *stricto sensu*, basée sur les métabolites secondaires des plantes
- L'aromathérapie, s'intéressant aux plantes aromatiques
- La gemmothérapie, basée sur les bourgeons
- L'algothérapie, basée sur les algues
- La mycothérapie, basée sur les champignons.

Deux autres branches peuvent être ajoutées,

- L'oléothérapie, basée sur les huiles végétales
- La pollenthérapie, basée sur les pollens.

2. Aromathérapie et huiles essentielles

L'aromathérapie, qui est l'utilisation des huiles essentielles (HE) à des fins thérapeutiques, est considérée comme faisant partie intégrante de la phytothérapie.

La définition d'une HE figurant dans la pharmacopée européenne, est la suivante : « Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique, approprié, sans chauffage. L'HE est, le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition » (60).

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire qui définit des critères de pureté pour la fabrication des médicaments, à usage humain et vétérinaire, des matières premières, des préparations, des contenants et des produits finis. Cet ouvrage dicte, également les méthodes d'analyses à utiliser pour assurer le contrôle de ces critères. La pharmacopée existe à l'échelle nationale et à l'échelle européenne.

Les plantes ne contiennent pas, à proprement parler, des HE mais contiennent des essences. Ces substances peuvent être extraites à partir des fleurs (lavande, rose), de leurs racines (vétiver), des tiges (lemongrass), des feuilles (citronnelle, eucalyptus), des écorces (cannelier) ou des graines (muscade). Les parties des plantes choisies sont utilisées sous différentes formes : séchées, fraîches, flétries. Les HE obtenues peuvent subir des traitements : Elles peuvent être déterpénées ou déesquiterpénées, c'est-à-dire privées, partiellement ou totalement, des hydrocarbures respectivement, monoterpéniques ou sesquiterpéniques. Elles peuvent être « rectifiées ». Ce terme signifie que l'HE a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer ou de diminuer la concentration de certains composants. Elles peuvent également, être « privées de x » c'est-à-dire avoir subi une séparation, partielle ou complète, d'un ou de plusieurs constituants (61). Elles peuvent être utilisées par différentes voies en fonction des plantes : orale, cutanée, respiratoire et sont utilisées pour différentes propriétés : apaisantes, répulsives, anti-infectieuses, cicatrisantes...

3. Plantes médicinales

Les plantes médicinales sont, d'après la pharmacopée européenne, des drogues végétales dont, au moins, une partie possède des propriétés médicamenteuses. La pharmacopée est un recueil de normes standardisées permettant de définir la qualité des préparations pharmaceutiques. Ces listes sont des répertoires officiels de plantes ayant des propriétés

médicinales. Elles sont évolutives et des plantes sont régulièrement ajoutées. La pharmacopée permet l'élaboration de monographies qui assurent l'identification (nom scientifique, critères d'identification) et la qualité des plantes (mise en place de tests pour limiter les substances étrangères) et contribue donc à la protection de la santé publique (62).

a. Liste A

Les plantes présentes dans la liste A de la pharmacopée française correspondent aux plantes utilisées traditionnellement. En 2020, cette liste contenait 454 plantes dont 148 sont libérées du monopole pharmaceutique si elles sont vendues en l'état. Ces plantes faisant partie du « décret de libéralisation », adopté en 2008, présentent d'autres usages, notamment alimentaires et condimentaires (63). Nous y trouvons, par exemple, la lavande vraie, la sauge sarclée ou encore la coriandre (64).

b. Liste B

La liste B contient des plantes dont les effets indésirables sont, potentiellement, supérieurs aux bénéfices thérapeutiques. La vente de ces plantes est réservée aux pharmaciens (65). Cette liste contient les curares, l'if ou la fougère aigle.

4. Notion de totum

La notion de totum indique que l'action biologique de la plante est due à la synergie des substances la composant, qui est supérieure à la somme des actions biologiques permises par les substances isolées. Cette synergie est liée à la diversité des principes actifs présents dans le végétal mais, également, à la présence de molécules utiles. Il s'agit de molécules sans action thérapeutique mais permettant aux autres molécules d'atteindre leurs cibles plus facilement. Ces molécules actives favorisent le transport des actifs, accroissent leur solubilité et augmentent leur biodisponibilité ou protègent les autres constituants contre une action enzymatique tissulaire. Le tout, c'est-à-dire la plante entière, est supérieur à la somme des parties, autrement dit des principes actifs isolés (66).

II. Origines et rôles des huiles essentielles

1. Répartition géographique des plantes productrices

Les plantes aromatiques sont présentes sur tous les continents : Par exemple, dans les régions tempérées, les lamiacées sont très présentes alors que dans les régions plus froides, on trouve plutôt des conifères. De manière générale, ces plantes prédominent dans les zones tropicales. Les essences sont produites par un grand nombre de familles botaniques. Néanmoins, certaines familles sont plus représentées : les lamiacées, lauracées, myrtacées, abiétacées, astéracées...

L'huile essentielle d'orange est l'HE la plus produite au niveau mondial, elle provient du Brésil, des Etats Unis, d'Espagne ou d'Italie. En France, le lavandin prédomine largement, viennent ensuite les HE de vétiver, de sauge sarclée, de lavande aspic et, enfin, de camomille romaine (67).

2. Les essences végétales

a. *Processus de production*

Tous les métabolites produits par les plantes le sont grâce à la photosynthèse. La photosynthèse est la réaction chimique permettant aux plantes de produire de l'oxygène et du glucose, à partir de dioxyde de carbone et d'eau, à l'aide d'énergie lumineuse. Le glucose permet aux plantes de produire des métabolites primaires (autres sucres, lipides...), nécessaires à leur croissance et à leur reproduction, et des métabolites secondaires (terpénoïdes, alcaloïdes...), permettant leur adaptation à l'environnement. Les essences sont issues de ce deuxième métabolisme. Ils représentent environ 1 % du métabolisme secondaire.

Les essences découlent de deux voies principales, résumées dans la figure 15 :

- La voie des phénylpropanoïdes, initiée à partir du phosphoénolpyruvate (PEP), provenant directement du glucose produit lors de la photosynthèse. Cette voie aboutit à la formation de plusieurs familles de composés comme les phénols ou les coumarines.

- La voie des terpénoïdes (la plus courante). Le PEP donne de l'acétylCoA, dont deux molécules se condensent pour former de l'isopentenylpyrophosphate (IPP) qui sert de base à la synthèse terpénique. Cette voie aboutit à des molécules produites par addition de motifs isopréniques : monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes. Des groupes chimiques peuvent s'y ajouter tels que des alcools, des aldéhydes, des esters ou encore des cétones (figure 16) (68).

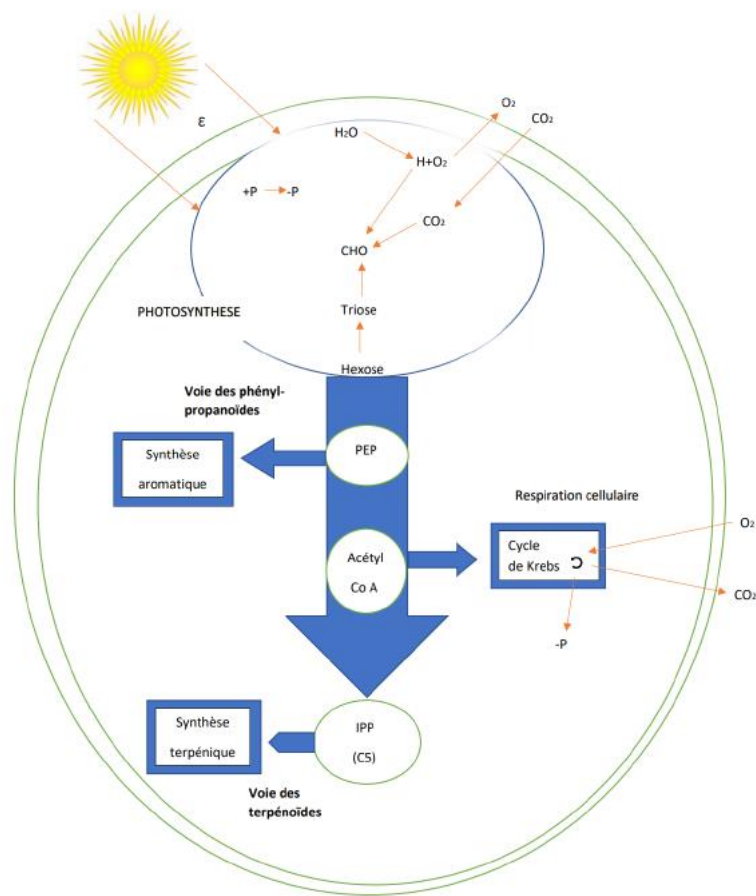


Figure 15 : Biosynthèse des molécules aromatiques via la photosynthèse

Source : Baudoux, 2017

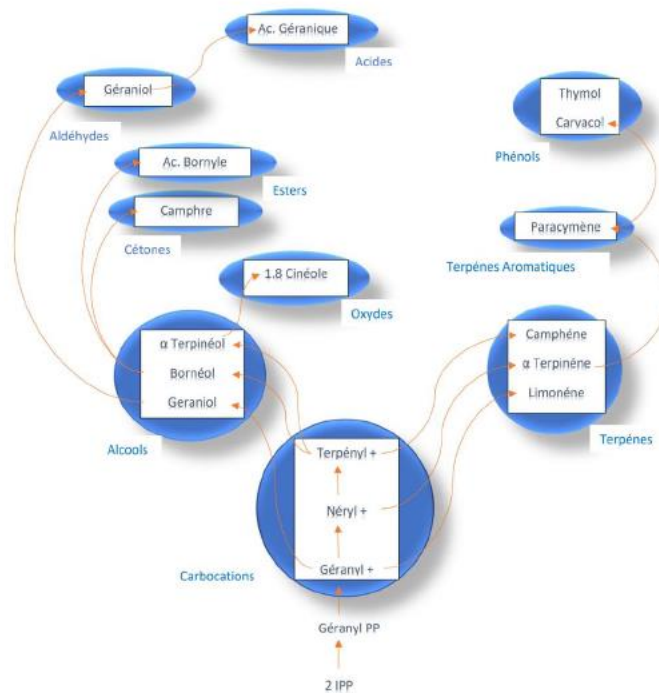


Figure 16 : Biosynthèse générale des terpénoïdes

Source : Baudoux, 2017

b. Méthodes de stockage

Les plantes aromatiques synthétisent de 0,01 % à 5 % du poids de la plante sèche, d'essence.

Les cellules sécrétrices d'HE peuvent se trouver dans tous les tissus de la plante mais sont surtout dans l'épiderme, notamment celui des feuilles et des organes floraux. Les HE sont stockées dans des vacuoles extra cytoplasmiques.

Il existe trois principaux organes sécréteurs d'HE (69) :

- Les poils glandulaires : ces poils constituent une véritable glande. Ils sont fixés au sein du limbe de la plante grâce à une cellule basale, surmontée d'une ou de plusieurs cellules excrétrices.
- Les poches glandulaires : ce sont de petites vacuoles situées dans le parenchyme de certains organes, délimités par des cellules sécrétrices. Ces poches sont également appelées poches schizogènes.

- Les canaux glandulaires : la structure des canaux glandulaires est proche de celle des poches glandulaires mais elles ne forment plus une poche mais un canal qui recueille les sécrétions.

Ces organes de stockage peuvent se trouver dans de très nombreuses parties de la plante : fleurs, graines ou fruits, rhizomes, racines, bois, écorce, oléorésine, feuilles. La concentration et la composition chimique des HE, d'une même plante, peuvent fortement varier en fonction des organes choisis.

c. Rôles biologiques

Les molécules aromatiques ne sont pas indispensables à la survie des plantes mais elles leur permettent de mieux communiquer avec leur environnement. En effet, les HE ont plusieurs rôles pour la plante. Elles créent un signal chimique pour attirer les pollinisateurs (émission de parfum pour les attirer) ou, au contraire, de repousser les insectes nuisibles. Elles jouent un rôle dans la défense de la plante contre les germes phytopathogènes et, dans la croissance de la plante ou la communication entre plantes.

III. Procédés d'extraction des huiles essentielles

Le choix de la technique d'extraction dépend principalement de la matière première. Ce choix conditionne les caractéristiques finales de l'HE : viscosité, couleur, concentration en certains composés... Comme vu précédemment, la pharmacopée européenne retient 3 méthodes d'extraction des huiles essentielles. Ces techniques ne font appel à aucun produit chimique.

1. Entraînement à la vapeur d'eau

La majorité des huiles essentielles est obtenue par distillation à la vapeur d'eau, sous basse pression. C'est un processus normé pour l'extraction et pour le contrôle de leur qualité. De la vapeur d'eau est produite dans une chaudière et injectée dans l'alambic qui contient la matière végétale. La matière végétale est chauffée ce qui permet l'éclatement des cellules et

la libération des essences. La vapeur d'eau entraîne les substances volatiles de la plante qui se condensent dans un réfrigérant pour être récupérées, en phase liquide, dans un essencier. L'HE est ensuite séparée de l'eau par décantation (figure 17). Les avantages de cette technique sont que les plantes ne sont placées ni au contact de l'eau, ce qui limite les phénomènes d'hydrolyse, ni au contact direct de la source de chaleur ce qui modère la dégradation par celle-ci. Les rendements varient selon la plante choisie : Il faut, par exemple, 150 kilogrammes de lavande vraie contre quatre tonnes de pétales de rose de Damas pour un kilogramme d'huile essentielle.

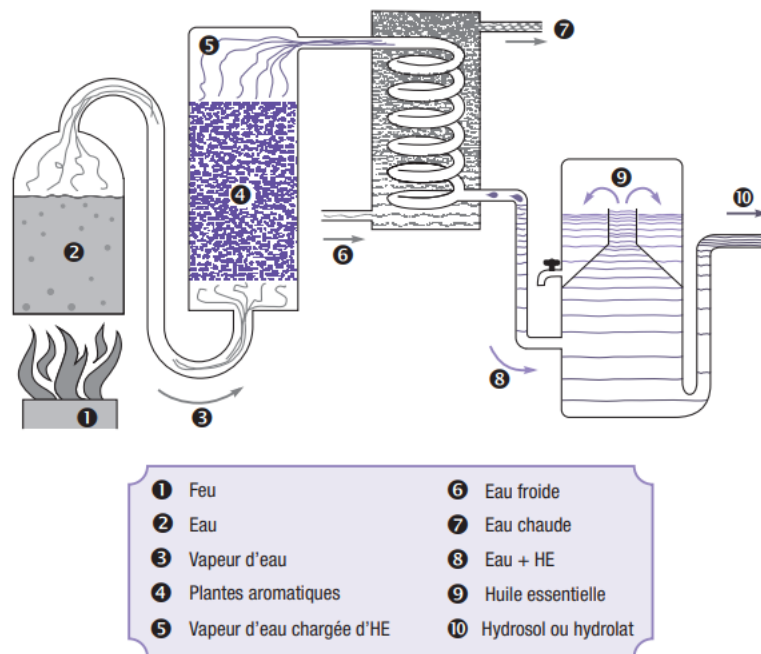


Figure 17 : Distillation d'une huile essentielle par entraînement à la vapeur d'eau

Source : Baudoux, 2017

2. Expression à froid

Elle n'est valable que pour les agrumes. Elle consiste à appliquer un courant d'eau sur la surface des fruits. Grâce à cette action abrasive, les poches sécrétrices d'essences sont rompues. L'HE est séparée de la phase aqueuse par centrifugation. Elle n'aboutit pas à une

HE, en tant que telle, mais à une essence car aucune modification chimique, par des solvants ou par de la vapeur d'eau, n'a été effectuée.

3. Distillation sèche

L'HE est obtenue par distillation des écorces, bois et racines, sans addition d'eau ou de vapeur d'eau.

IV. Composés actifs des huiles essentielles

Les HE sont des mélanges complexes d'hydrocarbures volatils, notamment de terpénoïdes et de phénylpropanoïdes. D'autres familles de molécules sont produites, à partir de ces dernières, conférant aux HE leurs propriétés. Ces composés et leurs propriétés sont regroupés dans le tableau I. Un lien existe entre la structure chimique des molécules contenues dans les HE et leur activité biologique. Cela permet de prédire l'effet de l'HE même si l'ensemble de leurs vertus ne peuvent être réduite à la présence de groupements chimiques.

Tableau I : Principaux composants des HE et leurs propriétés (70)_(71)

| Groupe de molécules | Exemples de molécules | Exemple d'HE les contenant | Propriétés | Précautions à prendre |
|--------------------------------|---|---|---|---|
| Alcools monoterpéniques | α -terpinéol, terpinène-4-ol, géraniol, thuyaol, linalool, menthol | HE arbre à thé, HE thym à linalol, HE lavande aspic | Antimicrobiens, antiviraux, antiparasitaires, immunostimulants, stimulants du système nerveux | Faibles dermocaustiques et hépatotoxiques |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
| Alcools sesquiterpéniques | Bisabolol, cédrool, farnésol, | HE santal blanc, HE vétivier | Lymphotoniques, veinotoniques, protecteurs cellulaire | Eviter chez les patients ayant eu des cancers hormono- dépendants |
| Aldéhydes monoterpéniques | Citral, citronellal, géraniol | HE eucalyptus citronné, HE citronnelle indienne | Anti- inflammatoires, antiseptiques aérien, stimulants digestifs et hépatiques | Peuvent être allergisants ou irritants pour la peau |
| Aldéhydes aromatiques | Cinnamaldéhyde, cuminaldéhyde | HE cannelle de Ceylan, HE cannelle de Chine | Antimicrobiens puissants, immunostimulants | Dermocaustiques et diffusion aérienne déconseillée |
| Monoterpènes | α et β -pinène, limonène, sabinène, terpinène, ocimène | He citron, HE pin sylvestre, HE ciste ladanifère | Toniques et stimulants généraux, antiseptiques atmosphériques, décongestionnants respiratoires et expectorants, effet <i>cortison-like</i> | Dermocaustiques purs |
| Sesquiterpènes | α -curcumène, β - bisobolène, zingibérène, farnésène | HE gingembre, HE de millepertuis | Très bons anti- inflammatoires, calmants, anti- allergiques | Aucune toxicité aux doses physiologiques |

| | | | | |
|---------------------------|---|---|--|---|
| Cétones | Camphre, carvone, menthone, pinocamphone, pipéritone, verbénone | HE camomille romaine, HE lavandin, HE bois de camphrier | Cholagogues, cholérétiques, cicatrisants, mucolytiques, lipolytiques, antiparasitaires | Neurotoxiques, épileptisantes, abortives à forte dose ou à dose répétée |
| Oxydes terpéniques | Eucalyptol | HE laurier noble, HE eucalyptus globuleux, HE niaouli | Expectorant, mucolytique, décongestionnant pulmonaire, antimicrobien, anti-inflammatoire | Neurotoxiques, émétisants à forte dose |
| Ethers | Méthylchavicol, méthyleugénol, trans-anéthol | HE lavande vraie, HE camomille romaine | Antispasmodiques puissants, antalgiques, tonifiants, anti-inflammatoires | Risques à forte dose ou sur le long terme (émétisants, abortifs) |
| Esthers | Acétate de linalyle, acétate de bornyle, acétate d'eugényl | HE de lavande, HE de giroflier, HE de menthe poivrée | Antispasmodiques puissants, décongestionnants pour la peau, neurotoniques | Pas de toxicité sauf à hautes doses (épileptisants, tachycardisants) |
| Coumarines | Bergaptène, visnadine, coumarone | HE cannelle de Ceylan, HE de bergamote, HE de camomille allemande | Anticoagulantes, sédatives, spasmolytiques | Photosensibilisantes |

| | | | | |
|----------------|---------------------------|---|--|--|
| Phénols | Thymol, carvacol, eugénol | HE thym à thymol, HE thym à carvacol, HE origan compact | Anti-infectieux les plus puissants à large spectre, immunostimulants, toniques et stimulant du système nerveux central | Dermocaustiques utilisés purs, hépatotoxiques à haute dose Diffusion atmosphérique à éviter |
|----------------|---------------------------|---|--|--|

Les HE sont des substances ayant de multiples propriétés, parfois puissantes. 15 d'entre elles sont réservées aux pharmaciens en regard de leurs propriétés neurotoxiques, irritantes ou cancérigènes, comme l'HE de Sauge officinale ou l'HE de Grande absinthe (72).

V. Contrôle qualité

La composition des HE utilisées en médecine doit être contrôlée. Une espèce végétale peut fournir des huiles ayant un profil chimique différent, la différence étant liée à des facteurs intrinsèques et extrinsèques. L'utilisation des HE en médecine nécessite une standardisation des caractéristiques physico-chimiques et chromatographiques afin d'obtenir une HE de qualité reconnue et une constance de la composition.

1. Qualité relative à la matière première végétale

a. Dénomination botanique de la plante

L'origine botanique doit être définie avec précision : Il doit comprendre le nom de genre, celui de l'espèce de la plante, et, enfin, l'initiale ou l'abréviation du botaniste qui a décrit la plante pour la première fois. La sous-espèce ou la variété peuvent être ajoutées. Nous pouvons citer, comme exemple, l'HE de bergamote, *Citrus aurantium L. ssp bergamia* (Wight & Arnott) Engler et l'HE d'orange amère, *Citrus aurantium ssp aurantium L.* qui prouve bien l'importance d'une

dénomination précise (61). Afin d'éviter toute erreur, une norme ISO (International Organization for Standardization) est disponible afin d'harmoniser les nomenclatures. Ce document fournit une liste officielle des noms botaniques des plantes utilisées pour la production d'HE (73).

b. Identification botanique de la plante

La traçabilité et la qualité sont garanties par le fournisseur. Des techniques de laboratoire peuvent les conforter : description, macroscopique et microscopique, de la plante permettent son identification et la détection d'éventuels contaminants ou corps étrangers, chromatographie sur couche mince ou chromatographie en phase gazeuse afin d'obtenir le chémotype. D'autres critères de qualité peuvent s'ajouter : détermination des cendres totales, perte à la dessiccation ou la teneur en eau, détermination de la présence de résidus de pesticides, qualité microbiologiques...

L'inscription de la plante à la pharmacopée permet ensuite l'élaboration d'une monographie de qualité. La monographie comprend le nom scientifique du végétal, les parties de la plante utilisées, les éléments d'identification botanique, la période de récolte. Cela permet de limiter le risque de falsification et de contrôler la qualité des plantes. La monographie de l'HE de feuille de Giroflier est placée en annexe à titre d'exemple.

c. Mode de culture

Un maximum d'informations concernant le caractère sauvage ou cultivé de la plante, l'origine géographique, les conditions environnementales de production (le climat, l'ensoleillement), la composition du sol ou encore l'altitude sont à prendre en compte. Des variations de tous ces paramètres peuvent modifier les caractéristiques et donc les effets thérapeutiques des HE (74).

d. Partie de la plante utilisée

La concentration d'HE et sa composition chimique dans une même plante peuvent fortement varier en fonction des organes choisis. Par exemple, l'HE de feuille d'oranger, appelée HE de

petitgrain bigaradier, est composé, en grande majorité, d'acétate de linalyle, appréciée pour ces vertus antispasmodiques. L'HE de fleur d'oranger, connue sous le nom d'HE de Néroli, est composée, principalement de linalol, aux propriétés psychoactives (75).

e. Chémotype

Le chémotype d'une plante désigne selon l'ANSM, la « variété caractérisée par une composition chimique spécifique, au sein d'une espèce de plante ». Il représente les molécules actives, majoritaires dans une HE. Il fait aujourd'hui office de norme européenne car adopté par l'Union européenne par la ratification REACH (enRegistration, Evaluation et Autorisation des produits Chimiques). Il est défini en laboratoire par chromatographie. Ce procédé permet d'identifier les différents composés et de les quantifier au sein d'un échantillon donné. Le chémotype peut différer au sein d'une même espèce de plante : il est, en quelque sorte, une sous-catégorie chimique d'HE au sein d'une même espèce végétale. Les propriétés médicales et pharmacologiques varient en fonction de ces chémotypes. Par exemple, l'HE de thym possède de nombreux chémotypes. Trois d'entre eux sont *Thymus vulgaris liniloliferum*, *Thymus vulgaris geranioliferum*, *Thymus vulgaris thujanoliferum* déterminés en fonction du composé principal de l'HE respectivement linalol, géraniol et thujanol. Ces chémotypes sont très importants car ils peuvent conditionner l'activité ou la toxicité de l'HE.

f. Stade de développement de la plante

Le stade de développement de la plante a également une influence sur la composition de l'HE. Une étude menée en 2022, a montré que le stade de développement des fleurs d'ylang-ylang influençait la composition en composés volatils, tant du point de vue qualitatif, que quantitatif, dans les HE (76).

g. Chronobiologie et moment de récolte

Des poussées de biosynthèse peuvent être à l'origine d'accumulation de métabolites pouvant modifier la composition de l'HE en fonction du moment pendant laquelle la plante est récoltée : cette poussée de biosynthèse peut apparaître pendant une saison donnée, un mois

particulier ou, même, à un moment précis de la journée. Des études ont été menées afin de déterminer la chronobiologie de la plante et donc du moment optimal de la récolte (61).

Par exemple, Marques et al., ont montré que la plus grande concentration de menthol, contenue dans l'HE de menthe verte, était atteinte lorsque la plante était récoltée à neuf heures (figure 18). Cela montre que l'exposition au soleil affecte la biochimie de la plante et impacte la production de certains composants. Ils ont également montré qu'il y avait une évolution inverse des concentrations de menthol et de menthone au cours de la journée (figure 19). Les auteurs attribuent ce phénomène au fait que la menthe puisse accumuler des substances le matin qui lui permettront de résister au stress oxydatif subit pendant le reste de la journée (77).

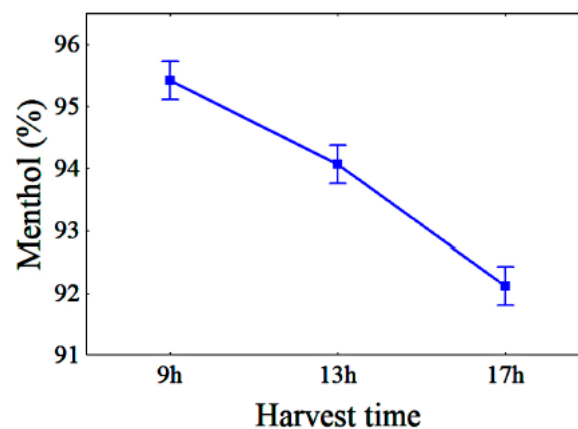


Figure 18 : Evolution de la concentration de menthol présent dans l'HE de menthe en fonction du moment de récolte de la plante

Source : Marques et al., 2023

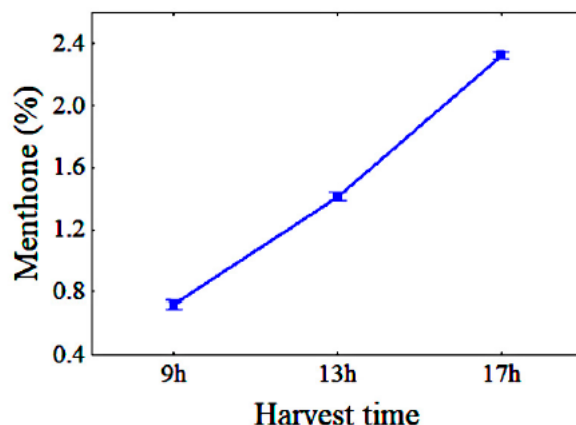


Figure 19 : Evolution de la concentration de menthone présent dans l'HE de menthe en fonction du moment de récolte de la plante

Source : Marques et al., 2023

e. Conservation

Une conservation optimale est essentielle pour obtenir une HE de qualité. Les plantes récoltées doivent être séchées soigneusement et subir une distillation immédiate afin d'éviter tout développement microbien et inhiber les processus enzymatiques qui dégraderaient certains constituants de la plante.

2. Qualité relative à l'huile essentielle

a. Méthode extraction

Plusieurs techniques existent pour extraire les HE. Le choix de la technique dépend principalement de la matière végétale, de ses caractéristiques, de son état.

b. Contrôles qualité

Des normes décrites par l'Association Française de Normalisation (AFNOR), par la pharmacopée française ou par l'ISO permettent de contrôler la qualité des HE ainsi que de déceler les fraudes. Des mesures simples sont utilisées en routine :

- Indices physiques : densité relative, indice de réfraction, angle de rotation optique, point de solidification, résidu d'évaporation, solubilité dans l'alcool...

- Indices chimiques : indice d'acides, d'esters...
 - Analyses chromatographiques : la chromatographie en phase gazeuse est l'analyse de choix permettant de réaliser le profil chromatographique de l'HE selon la pharmacopée.
- (61)

c. Conservation

La conservation des HE doit être rigoureuse car de nombreux paramètres peuvent altérer leur qualité. L'exposition à la lumière doit être évitée afin de limiter les phénomènes de photo-isomérisation ou de photocyclisation qui pourraient remettre en cause l'innocuité du produit ou limiter ses propriétés. La chaleur et l'humidité doivent également être contrôlées. Pour cela, l'utilisation de flacons propres et secs, en aluminium ou en verre teinté, fermés de manière étanche, est indispensable.

d. Traçabilité

L'étiquetage doit également respecter certaines normes (AFNOR) : le nom scientifique de la plante doit être inscrit, ainsi que le chémotype et la méthode de production. L'ajout d'un éventuel antioxydant ou des étapes de traitement supplémentaires doivent être mentionnées.

e. Labels

La soumission à des normes étant un gage de confiance pour les consommateurs, certains laboratoires proposent des labels garantissant la qualité de leur HE. Ces labels peuvent être officiels c'est à dire reconnus par les pouvoirs publics, contrôlés par des organismes indépendants ou non. Parmi les labels les plus rencontrés sur les flacons des HE, nous pouvons citer le label Agriculture biologique (logo AB ou Eurofeuille), HECT (Huile Essentielle Chémotypée) et le label (HEBBD (Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie). Le logo AB est un label français. Il atteste qu'au moins 95 % des ingrédients agricoles sont certifiés bio. Le logo Eurofeuille est un label européen. Il assure le respect du règlement sur l'agriculture biologique. Il doit obligatoirement être accompagné des renseignements sur

les lieux de production des matières premières ainsi que sur l'organisme certificateur (78). Les labels HEBBD et HECT ont été établis par un organisme privé et relève de leur seule responsabilité. Le label « Nature et Progrès » vise à améliorer les pratiques culturelles afin de fournir de produits sains, de bonne qualité en préservant la planète et en garantissant le respect des producteurs.

f. Huiles essentielles inscrites à la pharmacopée française

Sept HE possèdent une monographie dans la pharmacopée française :

- Huile essentielle de myrte
- Huile essentielle d'aiguilles de pin de Sibérie
- Huile essentielle de bergamote
- Huile essentielle de cyprès
- Huile essentielle de feuille de giroflier
- Huile essentielle de lavandin « Grosso »
- Huile essentielle d'hysope

L'inscription de substances à la pharmacopée et l'élaboration de monographies permettent de maîtriser la qualité des préparations.

PARTIE 3 : L'AROMATHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES PYODERMITES DU CHIEN

I. Cadre législatif de l'utilisation d'huile essentielle

Les HE sont utilisées dans de nombreux produits en médecine vétérinaire ce qui complique la législation. En effet, une même substance active pourra être réglementée différemment selon sa classification en tant que médicament, biocide, additif alimentaire ou matière première végétale ... C'est donc la mention sur l'emballage qui conditionnera la réglementation particulière à suivre (79).

1. HE utilisée en tant que biocide

Certaines HE possèdent des propriétés répulsives et désinfectantes. La classification des produits les contenant en tant que biocides passe par le respect de plusieurs règles concernant leur utilisation, leur étiquetage et leur présentation. Les biocides doivent bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, en France, ces produits peuvent être mis sur le marché avant l'obtention de l'AMM. Ainsi, de nombreuses HE sont mises en vente, utilisées comme insectifuge ou acarifuge, sans disposer de l'AMM biocide. Certains shampoings insectifuges, par exemple, sont considérés comme des biocides. Ils contiennent de l'HE de lavandin apprécié pour ses propriétés répulsives sur les insectes comme les moustiques, puces et tiques (80).

a. Désinfectant

Ils ne doivent pas être utilisés sur les muqueuses et être appliqués sur peau saine. Dans le cas contraire, ils sont considérés comme médicament et doivent donc respecter la réglementation en vigueur.

b. Antiparasitaire

Pour être considérés comme biocides, ces produits, appliqués sur un animal ou en présence d'animaux, ne peuvent qu'avoir une activité répulsive et non létale sur le parasite.

2. HE utilisée en alimentation animale

a. Complément alimentaire

Ils sont définis comme « les mélanges d'aliments qui contiennent des taux élevés de certaines substances qui, en raison de leur composition, n'assurent la ration journalière que s'ils sont associés à d'autres aliments des animaux. » (81). De nombreux produits à base de plantes sont des compléments alimentaires. Ils ne peuvent pas revendiquer d'allégation thérapeutique mais sont utilisés pour soutenir certaines fonctions (rénale, cardiaque) des animaux vieillissants ou lors de forte sollicitation (digestif, reproductrice) (82). Les aliments complémentaires ne nécessitent pas d'AMM et sont vendus en dehors de toute prescription d'un professionnel. Cependant, ils doivent respecter l'ensemble des dispositions applicables aux aliments destinés aux animaux.

b. Additif

Les additifs sont définis comme « les substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les prémélanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs fonctions. » Ils peuvent être ajoutés à l'aliment dans le but de le rendre olfactivement plus attractif pour l'animal ou augmenter son appétence. L'autorisation de ces additifs se base sur une évaluation de leurs effets favorables et de leurs effets secondaires (83). Par exemple, Les comprimés Respiphytol® du laboratoire Greenvet contiennent de l'HE d'eucalyptus, utilisée comme additif, pour son tropisme respiratoire (84).

II. Le médicament vétérinaire

Le médicament vétérinaire est réglementé de sa conception à sa distribution. Son développement est soumis à des études permettant de démontrer son efficacité pour les propriétés attendues ainsi que son innocuité. La phase de production est également contrôlée garantissant ainsi un procédé de fabrication de qualité. Des autorisations administratives sont ensuite nécessaires pour la mise sur le marché du produit et sa commercialisation sera réservée à des professionnels du secteur.

La définition juridique actuelle du médicament vétérinaire selon la directive européenne est : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmaceutique, immunologique ou métabolique». (85) Les plantes sont donc considérées comme médicaments dès lors qu'elles sont utilisées pour soigner ou prévenir une maladie.

Deux catégories de médicaments sont possibles :

- Le médicament par présentation : concerne les substances ou compositions présentées comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Rentrent donc dans cette catégorie les mélanges de plantes, d'extraits de plantes, d'huiles essentielles en association...
- Le médicament par fonction : concerne les produits pouvant être administrés, à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical. Elle ne concerne a priori pas les substances végétales à l'exception de celles utilisées pour les tests d'allergologie comme les pollens par exemple.

1. Le médicament à base de plante

Un médicament à base de plante est, selon l'article L.5121-1, « un médicament dont la substance active est, exclusivement, une ou plusieurs substances végétales, ou préparation à

base de plante ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes.» (60).

Le médicament à base de plantes peut prendre 3 formes :

- Spécialité pharmaceutique : médicament préparé à l'avance dans un conditionnement particulier et comprenant une dénomination spéciale. Une AMM ou un enregistrement par l'ANSM est requis. Il n'existe qu'un seul produit à base de plantes destiné aux animaux de compagnie possédant une AMM médicament vétérinaire. Il s'agit du Cothivet®, commercialisé par le laboratoire Vétoquinol. Il est composé d'HE de lavande, de romarin, de thym, de cyprès ainsi que de teinture d'hydrocotyle, de luzerne, de marronnier et de carline acaule. Il est utilisé pour la cicatrisation et l'antiseptie des plaies cutanées (86).
- Préparation magistrale : préparation extemporanée, réalisée conformément à une ordonnance, en pharmacie ou clinique vétérinaire, répondant au besoin d'un patient donné.

Ou officinale : préparation inscrite à la pharmacopée ou au formulaire national, réalisée en pharmacie d'officine et répondant aux besoins des patients de cette pharmacie.

- Drogue végétale : plantes médicinales, aromatiques ou leur dérivés, délivrées en vrac, en l'état ou sous forme de préparation (extraits ou huiles essentielles). Elles possèdent des propriétés médicamenteuses mais peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques.

Selon leur utilisation, les HE peuvent donc être soumises à une réglementation différente (produits cosmétiques, biocides, médicaments...) (85). Une HE est considérée comme un médicament à base de plante si elle revendique des propriétés pour soigner, guérir ou prévenir des maladies, ou lorsqu'elle a une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Dans ce cas, elle doit se soumettre à la réglementation du médicament vétérinaire.

2. Autorisation de mise sur le marché

Les médicaments à base de plante ne peuvent être commercialisés qu'avec une AMM délivrée par l'ANSM. Cette autorisation garanti leur qualité, leur innocuité ainsi que leur efficacité. Un médicament à base plante peut obtenir une AMM selon trois modalités (87) :

- En faisant une demande d'AMM sur la base d'un dossier complet. La sécurité et l'efficacité du médicament sont démontrées grâce à des études non cliniques et cliniques.
- En faisant une demande d'AMM sur la base de l'usage médical de la substance active, bien établi par étude bibliographique. Un usage, depuis au moins 10 ans, en France, dans l'Union Européenne ou dans l'Espace économique européen, est requis. L'efficacité doit être reconnue ainsi qu'un niveau de sécurité acceptable.
- En faisant une demande sur la base d'un usage traditionnel de la substance active. Dans ce cas, un enregistrement est délivré par l'ANSM et non une AMM.

Pour faciliter l'utilisation de produits à base de plantes, notamment dans le cadre de la réduction de l'utilisation d'antibiotiques, deux allègements réglementaires ont été réalisés par l'ANSES pour encourager les industriels à déposer des demandes d'AMM en phytothérapie vétérinaire : un allègement du contenu du dossier et une réduction des taxes perçues par l'ANMV dans le cadre des dépôts de dossier. En effet, peu de médicaments à base de plantes possèdent une AMM disponible en médecine vétérinaire car les dossiers de demandes sont lourds et coûteux (88).

3. Principe de la cascade

L'utilisation des médicaments vétérinaires est soumis à la règle de la cascade (89). Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire. En l'absence de médicament vétérinaire appropriés disponible sur le marché, le vétérinaire peut prescrire un médicament issu de la médecine humaine. S'il n'existe pas de spécialité humaine appropriée, le vétérinaire peut prescrire une préparation magistrale. Le vétérinaire peut alors avoir recours aux préparations magistrales et donc aux HE en considérant qu'aucune spécialité à base de plantes possédant une AMM en médecine vétérinaire ou en médecine humaine n'existe.

4. Règles de prescription et de préparation

Les spécialités pharmaceutiques à base de plantes et les préparations magistrales à base de plantes sont soumises à prescription. Le vétérinaire doit obligatoirement rédiger une ordonnance. L'étiquette du produit doit indiquer « le nom et l'adresse de la personne habilitée qui a réalisé la préparation, numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la posologie et le mode d'emploi, toute précaution particulière à l'utilisation de la préparation et de conservation, la date limite d'utilisation, la mention « à usage vétérinaire » ainsi que les mentions relatives à la réglementation des substances vénéneuses. » (90).

III. Utilisation en médecine vétérinaire

1. Domaines d'utilisation

Des préparations à base d'huiles essentielles sont présentes dans l'arsenal thérapeutique des vétérinaires dans de nombreux domaines. Des exemples sont donnés dans le tableau III.

Tableau II : Exemple de spécialités vétérinaires contenant des HE

| Noms déposés | HE | Indications |
|--|---|---------------------------------------|
| Petscool® Anidev | HE de valériane, de vétiver, de basilic et de sauge | Animaux stressés ou agressifs |
| Contuвет® Labbea | HE de gaultérie, de lavandin, de pin sylvestre, d'eucalyptus citronné | Douleurs articulaires |
| Atop7 Shampoo® Dermoscent | HE de gaultérie, d'arbre à thé | Irritations et démangeaisons cutanées |

| | | |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| Auri+® GreenVet | HE de géranium rosat, de palmarosa | Démangeaisons auriculaires |
| Respicat® MP Labo | HE de myrte, de pin maritime, de melaleuca, de bigaradier | Affections respiratoires |

2. Voies d'administration

Les voies d'administration dépendent de l'animal à traiter.

a. Voie respiratoire

Cette voie est intéressante dans les maladies respiratoires, comme l'herpesvirose chez le chat. La volatilité des HE permet de décongestionner et de désinfecter les voies respiratoires supérieures et les bronches. L'inhalation est possible sous forme humide via de la vapeur d'eau qui entraîne l'HE ou sèche via un support comme un mouchoir en papier, par exemple. Les HE agissent sur les muqueuses nasales et sur les voies aériennes supérieures. La diffusion atmosphérique est également possible : Un diffuseur nébulise dans l'atmosphère l'HE grâce à jet d'air, l'animal devant être contenu dans un espace restreint et clos. Le fort pouvoir odorant des HE peuvent déstabiliser les animaux. Les inhalations doivent être utilisées avec prudence, sur des animaux habitués dès le plus jeune âge ou de manière graduelle.

b. Orale

La voie orale est une voie très utilisée en médecine vétérinaire. Elle est indiquée dans de nombreuses maladies : affections hépatiques, parasitoses intestinales, stimulation du système immunitaire, soutien lors de processus néoplasiques et lors de processus infectieux. Les HE doivent être diluées dans des huiles végétales au risque de léser les muqueuses buccales. Du fait du fort pouvoir odorant des HE, la voie orale peut être délicate chez certains animaux. Des capsules contenant l'HE ou l'inclusion de celles-ci dans la nourriture peuvent constituer une alternative.

c. Cutanée

Les HE doivent être diluées dans une HV. Elles peuvent agir en tant que topiques antiseptiques, antiparasitaires, anti-inflammatoire, cicatrisants. Les HE traversent rapidement les différentes couches de la peau et peuvent agir plus ou moins profondément en fonction de l'HV utilisée. Elles peuvent atteindre le derme, par exemple pour le traitement des pyodermites profondes. La voie cutanée permet également une action sur les organes sous-jacents. En massage, les HE peuvent atteindre les articulations, en cas d'arthrite. Elles peuvent, également atteindre la circulation générale et agir loin de leur point de pénétration (70). La pénétration des HE par voie cutanée peut cependant être limitée par un pelage abondant ou un léchage excessif de l'animal. Elles doivent être appliquées sur une zone que l'animal ne pourra pas lécher par la suite. L'incorporation d'HE dans des shampoings, crèmes ou pommades est possible.

IV. Toxicité

De nombreux domaines utilisent des huiles essentielles pour leurs propriétés aromatiques et thérapeutiques, comme en cosmétique ou dans les produits ménagers. Ces produits sont considérés comme sans danger car contenant des molécules naturelles et sont utilisées chez les animaux de compagnie. Cependant, un produit naturel n'est pas forcément sans danger, surtout chez les animaux de compagnie chez qui de nombreuses plantes sont toxiques. Selon une étude, réalisée au centre antipoison animal et environnemental de l'Ouest, la première cause d'intoxication, à la suite d'automédication par les propriétaires d'animaux, est l'utilisation d'HE, principalement, sous forme de pipettes antiparasitaires, devant le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (91). La plupart des intoxications aux huiles essentielles provoquent des signes généraux et digestifs (apathie et/ou vomissements dans près de 50% des cas) ou neurologiques (tremblements, ataxie). Certaines huiles essentielles peuvent être toxiques pour le foie et les reins... D'autres sont allergisantes, photosensibilisantes ou dermocaustiques.

L'espèce féline est la plus touchée par les intoxications. En effet, le centre antipoison animal et environnemental de l'Ouest indique que 70 % des appels liés à des intoxications aux

HE concernent les chats contre 20 % pour les chiens (92). Cela peut s'expliquer par le déficit de glucuroconjugaison chez cette espèce qui induit un déficit de détoxification des dérivés phénolés par le foie. La durée de traitement doit donc être courte pour limiter les risques de toxicité liés à l'accumulation de molécules aromatiques. Le fort pouvoir odorant des HE peut induire des troubles comportementaux chez le chat dont l'odorat lui sert à se repérer dans son environnement proche (prostration, fuite) (93). Leurs voies respiratoires sont aussi plus sensibles aux huiles essentielles. En effet, des cellules musculaires lisses sont présentes très profondément et les prédisposent aux bronchospasmes (94).

V. Contre-indications à leur utilisation

Les HE ne doivent pas, pour la plupart appliquées pures sur la peau, sur les zones anogénitales, les muqueuses ainsi que dans les oreilles ou les yeux. Elles ne doivent pas non plus être ingérées pures car certaines sont agressives pour les muqueuses orales, œsophagiennes et gastriques. Elles ne doivent pas être injectées. Les HE contenant des cétones ou à activité oestrogénique ne doivent pas être administrées aux chiennes gestantes. Certains animaux peuvent présenter des allergies à certaines huiles essentielles. Les animaux suivis pour une maladie chronique doivent faire l'objet d'une attention particulière lorsqu'un traitement à base d'HE est souhaité. En effet, certaines HE comme l'HE de camphre ou d'eucalyptus, ont une activité hypertensive qui peut être délétère pour des animaux souffrant d'insuffisance cardiaque. L'HE de géranium doit être utilisée avec précaution sur des sujets diabétiques stabilisés par un traitement (95).

VI. La phytothérapie et l'aromathérapie en pratique vétérinaire

1. Motivations

Les vétérinaires, en France, ont recours à l'aromathérapie afin de pallier le manque de médicaments conventionnels présents sur le marché, par désir d'utiliser des substances dites naturelles ou par mode. L'aromathérapie attire également par le fait qu'elle induit peu d'effets

indésirables chez les animaux. Selon l'annuaire ROY, 217 vétérinaires sur les 26 243 enregistrés déclarent pratiquer la phytothérapie. Selon une étude menée en Espagne, dont le but était de réaliser un bilan de l'utilisation de la phytothérapie, 80 % des vétérinaires interrogés avaient déjà eu recours aux plantes pour soigner un animal. Parmi eux, 39 % utilisaient les plantes comme thérapie adjuvante à la médecine allopathique. Les principaux avantages mis en avant par ces vétérinaires étaient les rares effets secondaires constatés (96). Une autre étude, menée en Autriche, en Allemagne et en Suisse, montre que plus des deux tiers des vétérinaires interrogés utilisent la phytothérapie dans le cadre de maladies chroniques, à titre prophylactique ou lorsque les médicaments allopathiques échouent.

2. Contraintes

L'aromathérapie attire les vétérinaires mais des freins empêchent certains de se lancer. En Espagne, les vétérinaires n'ayant jamais utilisé de plantes médicinales le justifient par un manque de connaissance. En effet, le manque de formation, notamment dans les écoles vétérinaires, est la principale raison pour laquelle la phytothérapie est délaissée. Une étude, menée en 2000, a montré que seules sept des 27 écoles de médecine vétérinaire aux Etats-Unis, proposaient un programme d'enseignement en médecines vétérinaires complémentaires et alternatives, malgré l'intérêt suscité chez les étudiants.

Un autre frein relevé par les études est le manque de preuves scientifiques. En effet, de nombreuses études sont disponibles pour certaines plantes mais celles-ci sont souvent réalisées *in vitro*, les études *in vivo* étant assez rares (figure 20).

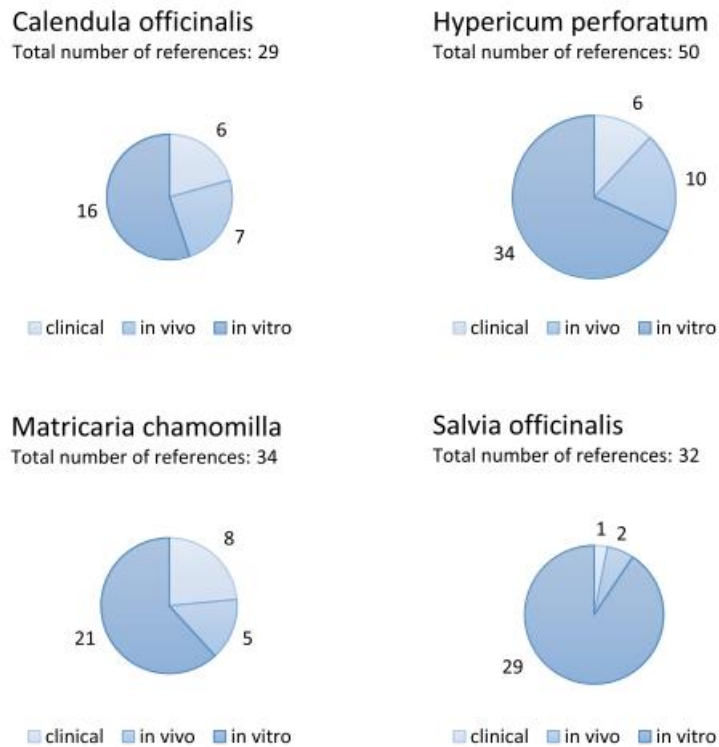


Figure 20 : Répartition du nombre de publications scientifiques clinique, in vitro et in vivo, chez l'Homme et chez le chien (97)

Source : Ultee et al., 2000

Néanmoins, la recherche en phytothérapie progresse. En 2015, il existait plus de 25 000 publications sur la phytothérapie, incluant 2 000 études cliniques et 243 méta-analyses sur les plantes médicinales. Une grande partie concerne la médecine humaine mais le nombre de publications concernant la médecine vétérinaire est en hausse (figure 21). La faible quantité de données s'explique par le fait que la phytothérapie est un secteur qui ne peut pas se permettre des dépenses importantes pour réaliser un essai clinique contrairement au secteur pharmaceutique (98).

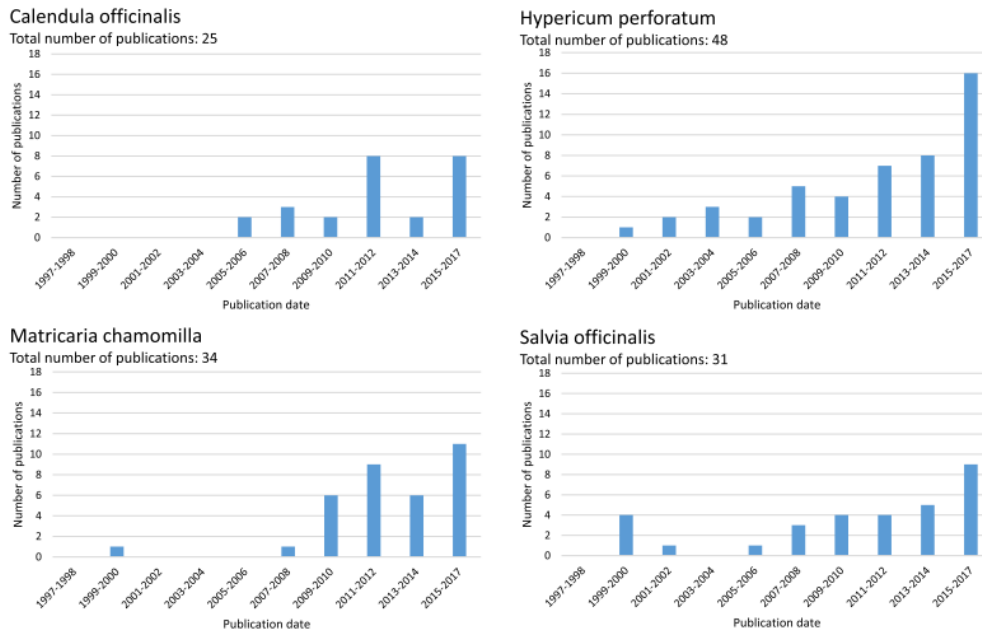


Figure 21 : Nombre de publication scientifiques en fonction des années (97)

Source : Ultee et al., 2000

3. Utilisations en pratique

L'étude réalisée en Espagne, indique que 70 % des vétérinaires qui ont recours à la phytothérapie le font dans le cadre de troubles musculosquelettiques, 57 % en dermatologie et 50 % pour soulager les troubles gastrointestinaux (figure 22).

| Health problem | Frequency (%) (n = 244) |
|-----------------------|--------------------------------|
| Musculoskeletal | 171 (70.1) |
| Dermatological | 140 (57.4) |
| Gastrointestinal | 126 (51.6) |
| Genitourinary | 117 (48.0) |
| Respiratory | 102 (41.8) |
| Behavioral disorders | 101 (41.4) |
| Nervous | 89 (36.5) |
| Parasitic | 55 (22.5) |
| Oncologic | 48 (19.7) |
| Cardiovascular | 21 (8.6) |
| Others | 23 (9.4) |

Figure 22 : Domaines d'utilisation de la phytothérapie par les vétérinaires espagnols canins (96)

Source : Romero et al., 2002

L'arsenal phytothérapeutique des vétérinaires espagnols est assez varié : 70 % d'entre eux ont déclaré utiliser le cannabis, 63 % l'Aloe vera, 40 %, le thym, l'armoise, le chardon-marie, l'espedeza à tête ronde (figure 23) (96).

| Natural products | Frequency (%) (<i>n</i> = 244) |
|---|---------------------------------|
| Cannabis (<i>Cannabis sativa</i>) | 172 (70.5) |
| Aloe (<i>Aloe vera</i>) | 154 (63.1) |
| Thyme (<i>Thymus vulgaris</i>) | 106 (43.4) |
| Artemisia (<i>Artemisia annua</i>) | 101 (41.4) |
| Milk thistle (<i>Silybum marianum</i>) | 100 (41.0) |
| Bush clover (<i>Lespedeza capitata</i>) | 98 (40.2) |
| Devil's claw (<i>Harpagophytum procumbens</i>) | 88 (36.1) |
| Turmeric (<i>Curcuma longa</i>) | 73 (29.9) |
| Calendula (<i>Calendula officinalis</i>) | 71 (29.1) |
| Indian frankincense (<i>Boswellia serrata</i>) | 65 (26.6) |
| Broadleaved pepperweed (<i>Lepidium latifolium</i>) | 52 (21.3) |
| Rosemary (<i>Rosmarinus officinalis</i>) | 46 (18.9) |
| Artichoke (<i>Cynara scolymus</i>) | 46 (18.9) |
| Cranberry (<i>Vaccinium macrocarpum</i>) | 17 (7.0) |
| Turkey tail (<i>Coriolus versicolor</i>) | 10 (4.1) |
| Others | 45 (18.4) |

Figure 23 : Plantes couramment utilisées par les vétérinaires espagnols canins.

Source : Romero et al., 2002

Ces plantes sont utilisées sous plusieurs formes : crèmes, comprimés, shampooings ... Elles sont également utilisées seules ou en polythérapie.

VII. Activité antibactérienne des huiles essentielles

Afin d'être utilisées dans le traitement des pyodermites chez le chien, les HE doivent posséder une action antibactérienne sur les germes en cause, notamment *Staphylococcus pseudintermedius*.

1. Sensibilité et résistance des bactéries aux huiles essentielles

Certaines bactéries sont naturellement moins sensibles aux HE notamment les bactéries Gram négatif. La structure de la paroi des bactéries Gram positif est constituée, principalement, de peptidoglycane, ce qui permet aux molécules hydrophobes telles que les HE de pénétrer facilement à l'intérieur de la cellule. Dans le cas des bactéries Gram négatif, une bicouche de phospholipides, formant la membrane externe, englobe la couche de peptidoglycane. La partie externe de cette bicouche est hydrophile et la partie interne est lipophile, ce qui limite la diffusion des composés hydrophobes dans le cytoplasme. De plus, des porines servent de canaux transmembranaires permettant aux molécules hydrophiles d'entrer dans la cellule.

Néanmoins, il n'existe pas de résistance des bactéries vis à vis des HE, compte tenu de leur complexité, de la grande variété de leurs composés et de leurs nombreuses cibles au sein des bactéries (99). Certaines HE possèdent même un spectre extrêmement large, couvrant 90 % des bactéries, comme l'HE de thym (71).

2. Etude du pouvoir antibactérien des huiles essentielles

a. Dilution du principe actif en milieu solide

L'HE à tester est incorporée dans la gélose avant qu'elle ne soit coulée dans la boîte de Pétri. Une gamme de concentration est réalisée : une boîte de Pétri pour chaque concentration à tester. Les bactéries sont ensuiteensemencées et la boîte est mise à incuber. La détermination de la CMI se fait par observation à l'œil nu de l'absence de croissance

bactérienne, à la surface de la boîte de Pétri d'une concentration donnée d'HE. L'inconvénient de cette technique réside dans le fait que les HE sont constituées de molécules volatiles qui peuvent s'évaporer lors de la réalisation de la gélose en surfusion mais, aussi, lors de l'incubation, ce qui peut modifier la concentration des molécules effectives dans la gélose.

b. Diffusion du principe actif en milieu solide ou méthode des disques

Les aromatoigrammes sont une méthode dérivée de la méthode des disques : cette méthode permet de tester l'efficacité d'HE vis-à-vis d'un pathogène issu d'un patient. Elle consiste à charger les disques de la même quantité d'HE, avec le même solvant. Cette méthode permet de comparer pour une bactérie donnée, l'HE la plus efficace en mesurant les diamètres d'inhibition. (100) La suspension bactérienne estensemencée sur la boîte de Pétri. La substance à tester est imprégnée sur un disque de cellulose, lui-même déposé sur la gélose. La substance à tester diffuse autour du disque en créant un gradient de concentration. Après incubation, la CMI est déterminée en mesurant le diamètre d'inhibition autour du disque. Dans le cas des HE, une interprétation qualitative est possible en admettant que plus le diamètre d'inhibition est grand, plus la molécule possède une activité antibactérienne importante. Une approche quantitative de la CMI des HE n'est pas possible, contrairement aux antibiotiques, car la relation entre le diamètre critique et la concentration critique n'est pas connue (101). Les inconvénients de cette technique résident dans le fait que les HE étant des molécules hydrophobes et liposolubles, leur diffusion au sein de la gélose peut être incomplète. Le solvant dans lequel les HE sont diluées peut aussi avoir un impact sur la diffusion autour des disques.

c. Dilution du principe actif en milieu liquide

Une gamme de concentration d'HE est réalisée par dilution en série dans des puits ou dans des tubes, en utilisant un dispersant afin d'obtenir le mélange le plus homogène possible. L'inoculum bactérien est ensuite ajouté dans les puits. Après incubation, l'effet antibactérien des HE est mesuré par spectrophotométrie (100).

3. Molécules antibactériennes et modes d'actions

a. Caractère lipophile

L'hydrophobicité des HE est proportionnelle à leur pouvoir antibactérien. En effet, les membranes des bactéries étant riches en phospholipides, les HE s'accumulent au sein de la membrane, induisent la modification de la structure membranaire, conduisant à la dénaturation des protéines membranaires, à la fuite d'ions vers le milieu extracellulaire et à la lyse de la bactérie (102). Elles altèrent également les échanges transmembranaires des bactéries, freinant leur métabolisme.

b. Groupements fonctionnels

Les propriétés antibactériennes des HE sont également dues aux groupes fonctionnels présents dans les composants de celles-ci. Parmi ces composés, nous pouvons citer, en premier lieu, des phénols, les aldéhydes et les alcools (103).

Elles agissent à différents niveaux. Les différents mécanismes sont résumés dans la figure 24.

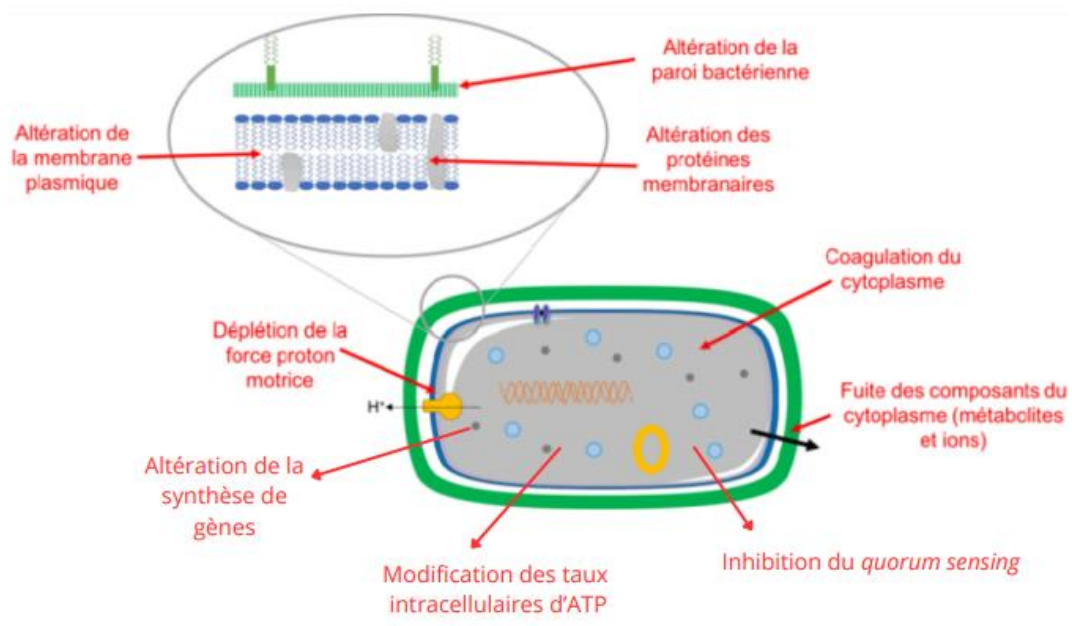


Figure 24 : Cibles bactériennes des huiles essentielles

Source : D'après Lboumhamdi et al., 2018

i. Les Alcools

Les phénols confèrent aux HE un puissant effet antibactérien et un très large spectre. Les alcools (géraniol, thujanol, linalol) sont aussi de très bons antibactériens, moins efficaces que les phénols, mais également moins toxiques pour la peau et les muqueuses. En effet, la présence d'un groupement fonctionnel benzylique et hydroxyle semble augmenter l'activité antimicrobienne des HE. De tels groupements, permettraient aux composés d'agir comme échangeurs de protons, induisant une modification du potentiel membranaire et du pH intracellulaire des bactéries (104). Une étude, menée en 2002, a montré le pouvoir antimicrobien du carvacrol, composant majoritaire de l'HE d'origan d'Espagne, sur différentes bactéries, comme *Bacillus cereus*, et l'a comparé à d'autres molécules, différant du carvacrol par leurs groupes fonctionnels. Cette étude a souligné l'importance du noyau benzylique en montrant le plus grand pouvoir antibactérien du carvacrol, par rapport au menthol, deux molécules différant seulement par la présence de ce noyau benzylique (105). L'importance du groupement hydroxyle a également été souligné dans cette étude. Le carvacrol a montré une

activité antibactérienne plus importante que le carvacrol méthyl-éther ou le carvacryl-acétate. Ces deux molécules possèdent bien un noyau benzylique mais possèdent, respectivement, un groupe ester et un groupe éther. Contrairement au carvacrol qui possède un groupe hydroxyle, ces deux molécules peuvent accepter un proton mais ne peuvent pas en libérer, ce qui limite les échanges avec la membrane des bactéries et la destruction de celles-ci. Les différentes structures des molécules sont indiquées dans la figure 25. En effet, le carvacrol serait capable de traverser la membrane cytoplasmique, vers le cytoplasme, y libérer son proton hydroxyle et l'échanger contre un cation, comme un ion potassium, par exemple. Il peut ensuite sortir de la cellule, libérer le cation et capter de nouveau un proton et recommencer. Cet échange d'ions induit une modification du pH cellulaire et diminue la force protonique nécessaire pour la synthèse d'ATP. L'épuisement des réserves d'ATP conduit à l'altération des mécanismes essentiels à la survie de la bactérie et mène à la mort cellulaire.

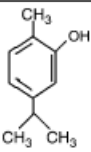
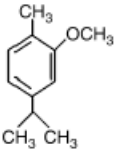
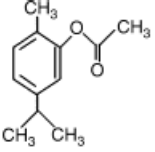
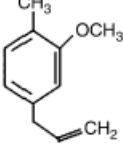
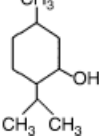
| Aroma compounds | Molecular structure | Molecular weight (g mol ⁻¹) | Vapour pressure 25°C (Pa) | LogP* | Maximum solubility in water (g l ⁻¹)† |
|------------------------|---|---|---------------------------|-------|---|
| Carvacrol |  | 150.22 | 6.4 | 3.52 | 0.11 |
| Carvacrol methyl ether |  | 162 | 25 | 4.08 | 0.033 |
| Carvacryl acetate |  | 192 | 3.5 | 3.59 | 0.097 |
| Eugenol |  | 164.21 | 3.9 | 2.73 | 0.64 |
| Menthol |  | 156.27 | 16.3 | 3.38 | 0.15 |

Figure 25 : Structure moléculaire et caractéristiques physicochimiques à 25°C de différentes molécules (105)

Source : Romero et al., 2000

Cette altération de la synthèse d'ATP a également un impact sur la production de toxines. En effet, lorsque les taux d'ATP sont bas, les bactéries utilisent préférentiellement les stocks d'ATP pour survivre plutôt que pour la synthèse de toxines. De plus, l'exportation des toxines à l'extérieur de la cellule est impossible sans ATP (105).

D'autres molécules contenues dans les HE, comme le menthol, montrent un effet anti-plasmidique et diminuent la dissémination des gènes de résistance ou d'autres gènes conférant des avantages sélectifs.

Enfin, le thymol, par exemple, inhibe les adhésines bactériennes rendant impossible l'adhésion de la bactérie aux cellules à infecter (99).

ii. Les aldéhydes

Les aldéhydes, notamment l'aldéhyde cinnamique, présentent un effet antibactérien aussi important que celui des phénols. Ils présentent cependant une dermocausticité.

En agissant sur la régulation des gènes, les HE peuvent agir sur la formation de biofilm. Par exemple, le cinnamaldéhyde contenu dans l'HE de cannelle de Ceylan, diminue l'expression du gène *SarA* d'une protéine permettant la formation du biofilm chez *Staphylococcus aureus* (106).

Le cinnamaldéhyde montre également un impact sur la morphologie des bactéries. Il semble induire la séparation de la membrane plasmique du reste de la cellule aboutissant à la fuite des composants cytoplasmiques et à la lyse cellulaire de *S. aureus* et *E. coli*. Les taux intracellulaires d'ATP diminuent en présence de cinnamaldéhyde. Cette molécule semble inhiber l'ATPase transmembranaire (106).

4. Action synergique avec d'autres HE

Les composants des HE peuvent agir en synergie. Une étude a montré l'effet synergique *in vitro* du géraniol et du menthol sur une souche de *Staphylococcus aureus*. Le menthol, seul, ne présente pas d'effet antibactérien sur cette souche contrairement au géraniol. Cette association a montré une totale synergie (107). D'autres études ont montré l'effet synergique des composants des HE : cinnamaldéhyde et thymol, thymol et carvacrol ou thymol et eugénol, sur une souche d'*Escherichia coli* (108).

Une étude a calculé l'indice FIC de plusieurs combinaisons d'HE. L'indice FIC est un indice reflétant le type d'interaction entre les médicaments antimicrobiens. Il est égal au rapport de la CMI de la molécule en association avec une seconde et de la CMI de la molécule seule. Ainsi, un indice FIC égal à un, indique que les molécules sont indifférentes. Un indice FIC inférieur à un indique que la CMI de la molécule en association est plus faible que la CMI de la molécule seule, donc que les deux molécules sont synergiques. Dans le cadre de cette étude, trois HE ont été testées, en binôme ou en trinôme sur une souche de *Listeria monocytogenes*. Il s'agit de l'HE de Sarriette des montagnes, de l'HE de Cannelle écorce et de

l'HE de Manuka. Des effets synergiques ont été observés pour tous les binômes d'HE, notamment pour l'HE de Sarriette des montagnes et HE de Manuka. Un effet synergique de la combinaison des trois HE a été également observé (109).

Un autre exemple, le cymène qui diffère du carvacrol seulement par l'absence de fonction hydroxyle, ne possède pas d'activité antimicrobienne, utilisé seul. Néanmoins, le cymène utilisé en combinaison avec le carvacrol, amplifie l'effet antimicrobien du carvacrol. Le cymène, par son caractère lipophile, faciliterait l'entrée du carvacrol dans la cellule en déstabilisant la membrane plasmique (110).

Une étude a montré l'effet synergique *in vivo* dans la cicatrisation de plaie, de l'HE de Tea tree, de Romarin et de chitosane. Dans cette étude, une plaie a été réalisée sur 36 rats. Les 36 rats ont été divisés en six groupes de six : Le premier groupe n'a pas reçu de traitement, le deuxième a été traité avec un produit commercialisé connu pour être efficace dans l'accélération de la cicatrisation des plaies, les rats du troisième groupe ont été traités avec une pommade à base de chitosane, le quatrième avec une pommade à base d'HE de Tea tree et de chitosane, le cinquième avec une pommade à base d'HE de Romarin et de chitosane. Le dernier groupe a été traité avec une pommade à base d'HE de Romarin, de Tea tree et de chitosane. Le chitosane est le composant principal de la carapace des insectes et des crustacés. Il possède des propriétés cicatrisantes et antimicrobiennes. La pommade a été formulée dans le but d'obtenir une concentration finale de 10 % pour chaque HE. L'application de la pommade à base d'HE de Romarin et de la pommade à base de Tea tree a montré un effet significatif dans cicatrisation des plaies. L'application de la pommade à base de Tea tree et de Romarin a montré un effet bien plus important, effet comparable à celui de la pommade commerciale (111).

5. Action synergique avec des antibiotiques

Les HE peuvent limiter le développement des résistances des bactéries vis-à-vis des antibiotiques et amplifier l'effet des antibiotiques, les rendant plus efficaces. De nombreuses études ont montré un effet synergique entre antibiotiques et HE : l'HE d'origan et la doxycycline ou le florfenicol contre une souche d'*Escherichia Coli*, l'HE d'origan et la

gentamicine utilisées contre *Bacillus cereus* et *Staphylococcus aureus*, l'eugénol, composant majoritaire de l'HE de clou de girofle, avec l'ampicilline ou avec les pénicillines (112).

Elles permettent aux antibiotiques de contourner les mécanismes de résistance : les pompes à efflux sont largement impliquées dans la résistance aux antibiotiques. Elles concernent, par exemple, les quinolones ou les tétracyclines. Les antibiotiques sont exportés de la bactérie et ne peuvent pas agir. Certaines HE, agissant comme des inhibiteurs de pompe d'efflux, améliorent l'activité des antibiotiques. Il a été montré que deux composants de l'HE de pamplemousse (bergamottine et époxyde de coumarine) désactivent ces pompes à efflux sur des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline, diminuant la CMI de la norfloxacine vis-à-vis de cette souche (113). Les HE peuvent également faciliter l'entrée des antibiotiques dans les cellules ou agir sur des cibles différentes.

VIII. Monographies d'huiles essentielles aux propriétés antibactériennes

1. HE de thym (*Thymus vulgaris*)

❖ Origine et répartition géographique :

Le thym fait partie de la famille des Lamiacées. Le genre *Thymus* contient 300 espèces et sept chémotypes différents existent en aromathérapie. Ainsi, il existe des HE de thym à thymol, géraniol, linalol, définis en fonction du composant majoritaire. C'est une plante médicinale et culinaire, indigène d'Europe centrale et méridionale, d'Afrique et en d'Asie. Les sommités fleuries et les feuilles sont utilisées afin de produire de l'HE (figure 26). Le rendement de l'HE de thym varie entre 1 à 6,5 %.



Figure 26 : Fleur de thym vulgaire (114)

Source : inventaire national du patrimoine naturel

❖ Usages traditionnels :

Le thym était utilisé traditionnellement en bain de bouche ou gargarisme, afin d'apaiser les inflammations de la gorge. Appliqué sur les plaies, il permettrait de les désinfecter et de favoriser leur cicatrisation.

❖ Principes actifs et propriétés thérapeutiques : (70)

Les principes actifs et les propriétés thérapeutiques du thym dépendent du chémotype.

- HE de thym ct. Thymol :

- Phénols monoterpéniques (MT) : thymol (36-55 %), carvacrol (1-4 %)
- Carbures MT : para-cymène (15-28 %), sabinène (11-17 %), α -pinène (4-5 %) et β -pinène (2-3 %)
- Alcools MT : linalol (4-6 %) et terpinéol-4 (0,2-2 %)
- Carbure ST : β -caryophyllène (1-3 %)

L'HE de thym ct. Thymol possède des propriétés antibactériennes, dues à la présence de phénols en grande quantité, notamment contre les germes responsables des infections intestinales, urinaires et pulmonaires. Elle possède également un effet antifongique contre *Candida albicans* et *Aspergillus spp.* Elle peut être utilisée pour son effet antispasmodique et protectrice hépatique.

- HE de thym ct. Linalol :
 - Alcools MT : linalol (60-80 %), géraniol et terpinéol-4
 - Esters terpéniques : acétate de linalyle (10 %) et acétate de géranyle (3 %)
 - Carbures MT (6 %)

L'HE de thym ct. linalol est réputée pour ses propriétés antispasmodiques, analgésiques, anti-inflammatoires et anesthésiques locales, dues au linalol. Le linalol présente également des propriétés antibactériennes démontrées *in vitro* contre *E. Coli*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*. C'est un antibactérien plus doux que le thym à thymol. Il présente enfin un effet sédatif et anticonvulsivant.

- HE de thym ct. Thujanol :
 - Alcools MT (50 %) : thujanol-4, terpinéol-4, myrcénol-8 et linalol
 - Carbures MT (15 %) : γ -terpinène (15 %), myrcène et limonène

L'HE de thym ct. Thujanol est utilisée pour ses effets antibactériens, antiviraux, antifongiques et immunostimulants. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'usage du thym, en application locale, pour ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes sur des plaies superficielles (115).

❖ Intérêts en dermatologie vétérinaire :

Une étude réalisée sur 18 chiens, croisés, recueillis dans un chenil, atteints de pyodermites a montré l'efficacité de l'huile essentielle de thym à thymol en application cutanée. Les chiens présentaient du prurit, de l'érythème, des dépilations, des pustules, des croûtes, des érosions et des ulcères. Des signes généraux étaient présents : hyperthermie modérée, anorexie, état général dégradé. Les bactéries isolées à l'aide d'écouvillons étaient *S. pseudintermedius*, *S. sciuri*, *E. coli* et *P. mirabilis* mais seule *S. pseudintermedius* était pertinente. Les chiens ont été traités avec 4 mL d'une solution contenant 2 % d'HE de thym. Cette solution a été appliquée, deux fois par jour, sur les chiens, pendant sept jours. Les signes cliniques ont diminué

significativement à partir du troisième jour de traitement. Une rémission complète a été observée après sept jours (116).

❖ Posologie :

Pierre May recommande de diluer l'HE de thym thujanol dans une huile végétale, à hauteur de 10 à 50 %. Une plus grande prudence et une dilution plus importante est recommandée pour l'HE de thym à thymol.

❖ Précautions et contre-indications :

Utilisées pures sur la peau, ces HE peuvent être dermocaustiques. Il n'existe pas de contre-indication à l'usage du thym et les effets secondaires sont rares (115).

2. HE de cannelle de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*)

❖ Origine et répartition géographique :

Le cannelier de Ceylan fait partie de la famille botanique des Lauracées (figure 27). Il est originaire d'Inde et du Sri Lanka. Il a été introduit dans les régions à climat tropical comme Madagascar, Les Seychelles, Les Comores, Les Antilles ...

L'HE d'écorce de cannelle de Ceylan est prélevée sur les arbres en couche épaisse. Elle est ensuite raclée afin d'obtenir une plus fine couche qui s'enroule sur elle-même, formant des tuyaux. L'HE est obtenue par distillation. Son rendement est de 0,4 à 4 %, soit 4 à 40 grammes d'HE par kilogramme d'écorce d'arbre (117).

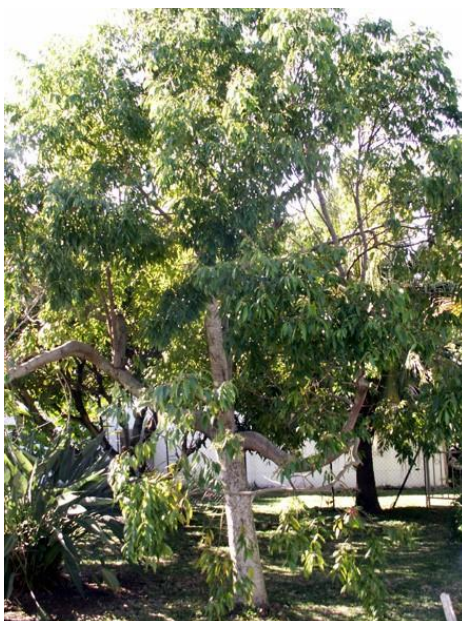


Figure 27 : Cannellier de Ceylan (118)

Source : Franchomme

❖ Usages traditionnels :

Les Egyptiens se servaient de la cannelle de Ceylan pour la confection de parfum, comme produit d'embaumement. Ils l'incorporaient, également, dans des pommades pour ses propriétés antiseptiques. Elle est également connue pour ses propriétés tonique, stimulante de la fonction sanguine, et analgésique (117).

❖ Principes actifs et propriétés thérapeutiques

L'HE de cannelle de Ceylan de qualité pharmaceutique doit contenir entre 70 et 90 % de cinnamaldéhyde (119). Cette molécule agit en synergie avec l'eugénol, autre composant de l'HE à environ 10 %. Le linalol est également présent dans la composition de l'HE de cannelle de Ceylan ainsi que le benzoate de benzyle à hauteur de 0,6 à 1 %.

Le cinnamaldéhyde est un composé présentant une fonction aldéhyde et un système de conjugaison de liaison permettant la délocalisation des électrons ce qui en fait un puissant antibactérien (figure 28). De plus, le cinnamaldéhyde présente moins d'effets secondaires que l'eugénol, contenant majoritaire de l'huile essentielle de feuille de cannelle de Ceylan, et puissant dermocaustique (120). L'HE de cannelle de Ceylan est une HE à large spectre

antibactérien (staphylocoques, bacillus, pseudomonas...) mais elle présente aussi un pouvoir antifongique (117). Elle présente également des effets antiparasitaires, toniques et analgésiques.

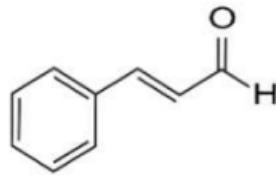


Figure 28 : Structure chimique du Cinnamaldéhyde

Source : Da Silva et al., 2024

❖ Intérêts en dermatologie vétérinaire :

Une étude, effectuée en 2020, a montré son efficacité *in vitro* contre huit souches de *Staphylococcus pseudintermedius* issues de pyodermites de chien, certaines résistant à la méticilline. Cette HE montre un effet bactériostatique et bactéricide contre *Staphylococcus pseudintermedius* (121).

D'après l'EMA, l'HE de cannelle de Ceylan, montre une activité bactériostatique, même à des faibles concentrations, sur *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *B. subtilis* et *S. aureus*. Les CMI de l'HE, vis-à-vis de ces bactéries ont été déterminées, par la méthode de dilution du principe actif en milieu solide, et étaient comprises entre 0,2 et 25,6 mg/ml. Elle possède également une activité anti-inflammatoire en inhibant l'activité de la cyclo-oxygénase (122).

❖ Posologie :

La posologie recommandée par Jacques Fleurentin est de 1 à 2 % d'HE diluée dans une HV Pierre May conseille de ne jamais dépasser 30 % d'HE dans l'HV, en application locale.

❖ Contre-indications :

Cette HE ne s'utilise jamais pure du fait de sa dermocausticité. Il est donc indispensable de la diluer dans une HV. Elle ne doit pas être appliquée sur la peau avant une exposition au soleil car elle contient des coumarines photosensibilisantes. Elle est également interdite chez le chat du fait de la présence d'eugénol. Elle est à éviter pour les femelles gestante ou allaitantes. Le cinnamaldéhyde est hépatotoxique. L'EMA conseille de ne pas l'utiliser chez les patients insuffisants hépatiques (123).

3. HE d'Arbre à thé

❖ Origine et répartition géographique :

Les HE communément appelée Tea tree ou arbre à thé, comprennent les HE de thé vert (*Camellia sinensis*), Kanuka (*Kunzea ericoides*), d'arbre à thé citronné (*Leptospermum petersonii*), de Manuka (*Leptospermum scoparium*) et d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*). Ils sont originaires de Nouvelle Calédonie et de Madagascar. Ils font partie de la famille botanique des Myrtacées. Les fleurs de d'Arbre à thé et de Manuka sont présentées dans les figures 29 et 30.



Figure 29 : Fleur d'Arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) (124)

Source : Franchomme



Figure 30 : Fleur de Manuka (*Leptospermum scoparium*)

Source : Franchomme

❖ Usages traditionnels :

Ces plantes étaient utilisées par les Maoris dans les préparations topiques, dans le but de soigner des plaies et des maladies de peau, et sous forme d'inhalations, pour les infections respiratoires. L'intérêt pour l'HE de Manuka s'est amplifié depuis 30 ans, notamment grâce à son miel (125). Les rameaux feuillés sont utilisés pour produire l'HE et elle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau. Son rendement est de 1-2 %.

❖ Principes actifs et propriétés thérapeutiques

- HE d'Arbre à thé :
 - Alcools MT : terpinéol-4 (25-45 %), α -terpinéol (3-5 %), p-cyménol (0,1 %)
 - Carbures MT : γ -terpinène (14-28 %), α -terpinène (7-13 %), α -pinène (3 %), terpinolène (3 %), limonène (1-3 %)
 - Epoxydes MT : 1,6-cinéole (5-9 %)
 - Carbures sesquiterpéniques : aromadendrène (2,8 %) et β -caryophyllène (1,2 %)

- HE de Manuka :

- Cétones : Tricétone (30 %), leptospermone (18 %), isoleptospermone (5 %), flavesone (4 %)
- Terpènes : Sesquiterpènes (25 %), Calaménène (11 %), Muurola 3-5 diène (8 %)
- Monoterpènes : pinène (10 %)

❖ Intérêts en dermatologie vétérinaire :

L'HE d'arbre à thé est la plus connue des HE antibactérienne. Elle est efficace contre toutes les infections : respiratoires, digestives, génitales, cutanées (bactériennes et fongiques). Elle est également décongestionnante, antalgique, cicatrisante, antiparasitaire et neurotonique (120). Une étude a été menée afin de tester *in vivo* l'efficacité antibactérienne et antiprurigineuse, d'une émulsion contenant 10 % d'HE d'arbre à thé sur 53 chiens souffrant de pyodermites. L'application biquotidienne, pendant un mois, de cette émulsion a permis la réduction significative du prurit, de l'érythème, des érosions et des croûtes (126).

L'HE de Manuka, moins connue, possède une activité anti-infectieuse bien plus importante que celle de l'HE d'arbre à thé (20 fois supérieure pour certaines bactéries) (71). Une étude, menée en 2013, a testé l'efficacité *in vitro* de l'HE de Manuka sur des souches de *Staphylococcus pseudintermedius* issues de pyodermites et d'otites de chiens. Elle a montré que l'HE de Manuka était efficace sur ces souches et était un puissant inhibiteur de la formation de biofilm. Cette HE a également montré une efficacité semblable sur des souches de *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline (127). De plus, l'HE de Manuka montre également un effet antibactérien sur les souches responsables d'otite chez le chien (128). Une étude a montré que l'HE de Manuka induisait une réduction de la libération de cytokines, notamment TNF- α , cytokine pro-inflammatoire, par les macrophages mis en contact *in vitro* avec des lipopolysaccharides bactériens. Elle n'a, de plus, pas induit de cytotoxicité sur ces cellules. Cette HE a donc un effet anti-inflammatoire et peut être utile dans le traitement des pyodermites du chien (129). Une seconde étude a montré l'efficacité *in vivo* d'un spray commercialisé, à base d'HE de Manuka et de lavandin. Dans cette étude, 12 chiens atteints de

pyodermite superficielle (localisées ou étendues) ont été traités, par voie par voie orale, avec de la céfalexine, à la dose de 15 mg/kg, deux fois par jour, pendant quatre semaines. Tous les chiens ont été traités, en plus du traitement oral, par voie cutanée, deux fois par jour, avec un spray contenant des HE de Manuka et de Lavandin, sur un côté de leur corps. Le second côté de leur corps, montrant également des signes de pyodermite, a été aspergé d'eau. 50 % des lésions traitées par le spray à base d'HE étaient cliniquement et cytologiquement guéries après deux semaines de traitement et 100 % l'étaient après quatre semaines de traitement. 8 % des lésions traitées avec le spray d'eau étaient cliniquement et cytologiquement guéries après deux semaines de traitement et 83 % l'étaient après quatre semaines de traitement. Cette étude montre une guérison clinique et cytologique plus rapide lors que le traitement antibiotique par voie orale est associé à un traitement topique à base d'HE de Manuka et de Lavandin (130). D'autres études, seraient intéressantes afin de déterminer l'effet thérapeutique du spray à base d'HE seul, sur les pyodermite du chien. L'HE de Manuka est très utilisée en dermatologie chez l'Homme. Elle présente des effets synergiques avec l'HE de lavandin et d'arbre à thé. Elle est également réputée pour ses effets anti-inflammatoires, cicatrisants et régénérants cutanés en cosmétologie (71).

L'EMA (agence européenne du médicament) reconnaît, de plus, l'utilisation de l'HE d'arbre à thé pour le traitement des petites plaies superficielles ainsi que de petits furoncles ainsi que pour soulager les démangeaisons (131).

❖ Posologie :

L'HE de Manuka est très efficace *in vitro* pour inhiber la croissance bactérienne de souches de *Staphylococcus aureus* à une dilution de 10 % (129). Jacques Fleurentin conseille de diluer l'HE d'arbre à thé dans une HV à hauteur de 1 à 10 %, à appliquer deux fois par jour sur les lésions (117).

❖ Contre-indications :

Les HE d'arbre à thé ne présentent aucune contre-indication.

4. HE de Lavande

❖ Origine et répartition géographique :

La lavande est connue dans le monde entier pour son parfum ainsi que sa couleur bleu-violet faisant immédiatement référence à la Provence. Elle fait partie de la famille botanique des Lamiacées. Il existe la lavande aspic (*Lavandula latifolia*), la lavande vraie (*Lavandula angustifolia*) ainsi que le lavandin (*Lavandula x hybrida*), hybride des deux autres. La lavande aspic (figure 32) pousse plutôt en plaine tandis que la lavande vraie (figure 31) pousse en altitude. L'HE est obtenue par distillation des rameaux fleuris avec un rendement de 0,3 à 0,5 %.



Figure 31 : Lavande vraie (132)

Source : RéPAAS



Figure 32 : Lavande aspic

Source : RéPAAS

❖ Usages traditionnels :

La lavande était utilisée chez les Romains et les Grecs pour parfumer et désinfecter les thermes. Pierre Valnet (XXième siècle), recommande également l'HE de lavande contre la nervosité, l'insomnie, les affections des voies respiratoires, dans le traitement des plaies, des brûlures, des piqûres d'insectes (117).

L'EMA reconnaît l'indication de l'HE de lavande vraie, basé sur son usage traditionnel, afin de soulager les légers symptômes de stress mental et d'épuisement ainsi que pour faciliter le sommeil (133).

❖ Principes actifs et propriétés thérapeutiques : (70)

Toutes les lavandes sont constituées majoritairement d'alcools MT :

- HE de lavande vraie :
 - Alcools MT : linalol (25-40 %), terpinéol-4 (2-6 %), bornéol (1-2 %), et α -terpinéol (1 %)
 - Esters MT : acétate de linalyle (25-45 %) et acétate de lavandulyle (1-4 %)
 - Carbures MT : ocimène (4-16 %)

- Carbure ST : β -caryophyllène (5 %)
- HE de lavande aspic :
 - Alcools MT : linalol (30-40 %), bornéol (1-2 %), et α -terpinéol (1-2 %), terpinéol-4
 - Oxydes MT : 1,8 cinéole (30-40 %)
 - Cétones MT : camphre (10-15 %)
 - Carbure MT : pinène (2-4 %), limonène (2-4 %)

❖ Intérêts en dermatologie vétérinaire :

Une étude a montré l'effet antibactérien de l'HE de lavande vraie sur une souche de *S. aureus*. Dans cette étude, la CMI de l'HE de lavande était de 0,2 % et la CMB était de 1,6 %. Ils ont également montré son effet anti-inflammatoire en utilisant des macrophages humains : ils ont constaté la stimulation de la phagocytose et l'inhibition de la réplication bactérienne intracellulaire (134). Cet effet est associé à l'inhibition de gènes de cytokines pro-inflammatoires permettant de diminuer les effets délétères de la réaction inflammatoire. Les effets anti-inflammatoires sont dus à l'acétate de linalyle tandis que le linalol est antalgique. Le camphre, présent dans l'HE de lavande aspic, possède ces deux propriétés. La lavande aspic présente également un effet cicatrisant important (71).

❖ Posologie :

La posologie recommandée varie de 30 % à 50 % d'HE diluée dans une HV en fonction de la sévérité de la pyodermite.

❖ Contre-indications :

L'HE de lavande est déconseillée chez le chat en raison de la présence de camphre. Elle est également à éviter chez les femelles gestantes et les jeunes de moins de trois mois.

IX. Huiles végétales comme diluants

La plupart des HE ne peuvent pas être utilisées pures sur la peau mais doivent être diluées. Cela est d'autant plus important dans le cadre du traitement des pyodermites car la peau est abrasée, enflammée et potentiellement douloureuse pour l'animal. Les HE étant lipophiles, les huiles végétales (HV) constituent de bons diluants. Certaines d'entre elles présentent aussi des propriétés intéressantes dans le traitement des pyodermites. En effet, l'HV de jojoba présente des propriétés cicatrisantes tandis que celle de calophylle présente des propriétés anti-inflammatoires, ce qui fait du mélange HV/HE une double synergie.

Leur composition proche de celle du sébum, permet d'améliorer la pénétration des HE à travers l'épiderme. De plus, grâce à leur pénétration différente au sein de la peau, les HV peuvent permettre aux HE d'atteindre les couches les plus profondes de la peau. En fonction de la profondeur de pénétration de la préparation, une HV pourra être choisie. Les profondeurs d'action et les indications de différentes huiles sont résumées dans le tableau III. Seul le procédé d'extraction par pressions à froid ne dénature pas l'huile et permet d'avoir un produit de qualité médicale.

Tableau III : Profondeur d'action de quelques huiles végétales (71)

| Profondeur d'action souhaitée | Huile végétale | Indication |
|-------------------------------|---|--|
| Couche cornée | Avocat, Bourrache, Onagre, Germe de blé, Rose musquée du Chili, Calendula, Olive, Millepertuis, Argan | Mycoses Parasitoses Plaies et brûlures |
| Epiderme | Jojoba, Argan, Calophylle, Rose musquée, Amande douce, Bourrache, Onagre | Infections cutanées |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| Derme | Calophylle, Sésame, Noisette, Noyau d'abricot, Macadamia | Pyodermites profondes Urticaire Prurit |
| Hypoderme | Noisette | Infections cutanées |
| Muscles, synovie | Sésame, Noyau d'abricot | Tendinite Arthrose |
| Circulation | Tournesol | Immunité |
| Systemique | Pépins de raisin | Organe profonds |

1. Huile végétale de jojoba : *Simmondsia chinensis*

L'arbuste de jojoba est originaire d'Argentine. L'HV de jojoba est obtenue par pression à froid des graines des fruits du jojoba. Elle était utilisée par les Indiens Apaches pour protéger leur peau. Cette huile possède des effets protecteurs de la peau. Elle est également adoucissante, sébo-régulatrice et cicatrisante (135).

Cette HV, utilisée en application cutanée, pénètre l'épiderme ce qui en fait une HV adaptée au traitement des pyodermites superficielle associée à des HE (120). Sa forte teneur en esters fait de l'huile de jojoba un bon produit réparateur pour le traitement des dermatoses avec altération de la barrière cutanée (136). Elle est peu sensible au rancissement ce qui en fait un allié pour la conservation des préparations.

2. Huile végétale de Noisette : *Corylus avellana*

Le noisetier est un arbuste originaire des régions tempérées de l'hémisphère nord. La Turquie est la premier producteur de noisette mais un quart des noisettes consommées provient de France (137). L'HV de noisette est obtenue par pression à froid des fruits de cet arbuste. Cette huile est très fluide, très rapidement pénétrante. Elle est nourrissante pour la peau, sébo-

régulatrice. Elle atteint le derme permettant le traitement des pyodermites profondes en association avec des HE.

3. Huile végétale de Calophylle : *Calophyllum inophyllum*

L'arbre de Calophylle est un arbre originaire de Madagascar. L'HV de Calophylle est obtenue par pression à froid de l'amande de cet arbre préalablement séchée. Elle est utilisée en Polynésie contre les dermatoses en application locale. Cette HV possède des effets propres très intéressants : effets cicatrisants, antalgiques, antiseptiques, antalgiques légers et anti-inflammatoires (71). Cette huile, utilisée par voie cutanée, atteint le derme, ce qui la rend intéressante dans le cadre d'un traitement des pyodermites profondes (120).

CONCLUSION

Les pyodermites sont des affections fréquentes chez les chiens et les recommandations actuelles pour leur prise en charge se basent sur l'utilisation d'antiseptiques, parfois associés à des antibiotiques suivant la profondeur et l'étendue des lésions. Cependant, les résistances aux antibiotiques sont de plus en plus fréquentes et la gestion des pyodermites devient de plus en plus difficile. Il est nécessaire de chercher des alternatives thérapeutiques aux antibiotiques.

L'utilisation des huiles essentielles dans le traitement des pyodermites à *Staphylococcus pseudintermedius* chez le chien représente une thérapeutique prometteuse, face aux défis croissants posés par les résistances aux antibiotiques. Ce sont des substances naturelles, présentant des propriétés multiples et intéressantes dans le cas de pyodermites. Elles présentent, notamment, des propriétés antibactériennes puissantes et se révèlent également, antifongiques, anti-inflammatoires et cicatrisantes.

Cependant, ces substances doivent être utilisées avec quelques précautions : certaines peuvent être dermocaustiques, si elles sont utilisées pures ou pas assez diluées sur la peau. Des connaissances solides sont indispensables à leur prescription.

De plus, beaucoup d'études ont démontré l'effet *in vitro* des huiles essentielles. Les études *in vivo* sont rares et, le plus souvent, scientifiquement peu rigoureuses. Il est indispensable d'en mener de nouvelles, de bonne qualité, afin d'obtenir des données fiables concernant l'utilisation des huiles essentielles.

BIBLIOGRAPHIE

1. HILLIER, Andrew et LLOYD, David H. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis. *Veterinary Dermatology*. 2014. Vol. 25, n° 3, pp. 163.
2. IDÉE. PYODERMITES BACTÉRIENNES ET ANTIBIORÉSISTANCE. *Le Point Vétérinaire.fr*. 2024. N° 454, pp. 12-16.
3. LOEFFLER, A. et LLOYD, D.H. What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *The Veterinary Journal*. 2018. Vol. 235, pp. 73-82.
4. AFVAC. *Fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques*. 2022.
5. INSTITUT PASTEUR, *La lettre de l'Institut Pasteur - Antibiotiques : quand les bactéries dont de la résistance*. [en ligne]. [Consulté le 10 avril 2024]. Disponible à l'adresse: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip85-resistance_aux_antibiotiques-institut-pasteur.pdf
6. COULOMB, Pauline. La pollution antibiotique des eaux de surface : occurrence et effets. *Fondation pour la recherche sur la biodiversité*. [en ligne]. 2019. [Consulté le 10 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.fondationbiodiversite.fr/la-pollution-antibiotique-sur-les-eaux-de-surface-occurrence-et-effets/>
7. CENTRE RÉGIONAL EN ANTIBIOTHÉRAPIE DES HAUTS-DE-FRANCE. Comprendre les enjeux. *Centre régional en antibiothérapie des Hauts-de-France*. [en ligne]. [Consulté le 3 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.gilar.org/fr/comprendre-les-enjeux.html>
8. CASSINI, Alessandro et HÖGBERG, Liselotte Diaz. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19, n° 1, pp. 56-66.
9. TOUAT, Mehdi, OPATOWSKI, Marion, DE LAGASNERIE, Gregoire et WATIER, Laurence. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2019. Vol. 17, n° 3, pp. 381-389.
10. RESAPATH, *Rapport annuel - 2022*. [en ligne]. [Consulté le 2 mai 2024]. Disponible à l'adresse: https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2022_Resapath_Rapport%20annuel_FR.pdf
11. AFSSA. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé. . 2006.
12. COLLÈGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE. Antibiotiques : Les points essentiels. *Collège national de pharmacologie médicale*. [en ligne]. [Consulté le 12 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antibiotiques-les-points-essentiels>
13. ASSOCIATION DES ENSEIGNANTS DE MICROBIOLOGIE DES FACULTÉS DE PHARMACIE. Mécanismes de résistance aux agents anti-infectieux antibiotiques. *Association des enseignants de*

- microbiologie des facultés de pharmacie*. [en ligne]. 29 septembre 2022. [Consulté le 11 avril 2024]. Disponible à l'adresse: https://aemip.fr/?page_id=3765
14. LAROUSSE, Éditions. Définitions : mutation - Dictionnaire de français Larousse. [en ligne]. [Consulté le 11 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/mutation/53438>
15. CAMPUS DE MICROBIOLOGIE. GENETIQUE BACTERIENNE. *Campus de microbiologie*. [en ligne]. [Consulté le 12 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/gene2.html>
16. FACULTE DES SCIENCES DE LA VIE - CHAPITRE III. *Les transferts génétique - 2020*. [en ligne]. [Consulté le 12 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/chapitre%203%20les%20transferts%20g%C3%A9n%C3%A9tique%20la%20transformation%20et%20la%20transduction.pdf>
17. FRANCE DIPLOMATIE - MINISTÈRE DE L'EUROPE ET DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES. Comprendre la tolérance des bactéries aux antibiotiques pour lutter contre les résistances. *France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères*. [en ligne]. [Consulté le 30 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/diplomatie-scientifique-et-universitaire/veille-scientifique-et-technologique/israel/article/comprendre-la-tolerance-des-bacteries-aux-antibiotiques-pour-lutter-contre-les>
18. TREMBLAY, Yannick D.N., HATHROUBI, Skander et JACQUES, Mario. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Canadian Journal of Veterinary Research*. avril 2014. Vol. 78, n° 2, pp. 110-116.
19. RESAPATH | Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. [en ligne]. [Consulté le 7 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://resapath.anses.fr/>
20. CAVALLO, J.-D., FABRE, R., JEHL, F., RAPP, C. et GARRABÉ, E. Bêtalactamines. *EMC - Maladies Infectieuses*. août 2004. Vol. 1, n° 3, pp. 129-202.
21. VANNI, M. et TOGNETTI, R. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi* isolated from dogs. *Research in Veterinary Science*. octobre 2009. Vol. 87, n° 2, pp. 192-195.
22. KESTEMAN, Anne-Sylvie et FERRAN, Aude A. Influence of inoculum size and marbofloxacin plasma exposure on the amplification of resistant subpopulations of *Klebsiella pneumoniae* in a rat lung infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. novembre 2009. Vol. 53, n° 11, pp. 4740-4748.
23. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Lutte contre l'antibiorésistance : choix et durée de prescription des antibiotiques dans les infections bactériennes courantes. *Haute Autorité de Santé*. [en ligne]. 2021. [Consulté le 26 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283973/fr/lutte-contre-l-antibioresistance-choix-et-duree-de-prescription-des-antibiotiques-dans-les-infections-bacteriennes-courantes
24. DUNBAR, Lala M. et WUNDERINK, Richard G. High-Dose, Short-Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia: A New Treatment Paradigm. *Clinical Infectious Diseases*. 15 septembre 2003. Vol. 37, n° 6, pp. 752-760.

25. VANDAËLE, Eric. Une seule injection sous-cutanée de céfovécine efficace 14 jours. *Le Point Vétérinaire.fr*. [en ligne]. [Consulté le 17 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-272/une-seule-injection-sous-cutanee-de-cefovecine-efficace-14-jours.html>
26. MARTIN et DUMITRESCU. La résistance aux antibiotiques. *Planet-Vie*. [en ligne]. 2019. [Consulté le 7 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>
27. CUI, Junchang, LIU, Youning et WANG, Rui. The mutant selection window in rabbits infected with *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 décembre 2006. Vol. 194, n° 11, pp. 1601-1608.
28. MARTINEZ, Marilyn N. et PAPICH, Mark G. Dosing Regimen Matters: the Importance of Early Intervention and Rapid Attainment of the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13 mai 2012. Vol. 56, n° 6, pp. 2795-2805. DOI 10.1128/aac.05360-11.
29. BIBBAL, D., DUPOUY, V. et FERRÉ, J. P. Impact of Three Ampicillin Dosage Regimens on Selection of Ampicillin Resistance in Enterobacteriaceae and Excretion of blaTEM Genes in Swine Feces. *Applied and Environmental Microbiology*. août 2007. Vol. 73, n° 15, pp. 4785-4790.
30. BOUSQUET-MELOU, Alain. Quelle voie d'administration des antibiotiques choisir ? *Bulletin des GTV*. 1 décembre 2010. Vol. 57, pp. 49-53.
31. MILLEMANN et FERRAN. Pour limiter l'exposition de l'environnement aux antibiotiques lors de traitements en médecine vétérinaire. *La Dépêche Vétérinaire*. 2018. N° 196, pp. 25-29.
32. CÉLINE.M. Une seule santé : l'antibiorésistance concerne les Hommes mais aussi les animaux et l'environnement. *Ministère de la santé et de l'accès aux soins*. [en ligne]. [Consulté le 11 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/une-seule-sante-l-antibioresistance-concerne-les-hommes-mais-aussi-les-animaux>
33. MÉDIATHÈQUE AFVAC. Antimicrobiens et nouvelles réglementation européenne. [en ligne]. [Consulté le 13 juin 2024]. Disponible à l'adresse: <https://mediathequeafvac.com/3705-antimicrobiens-et-nouvelles-reglementation-europeenne.html>
34. MADEC. ÉVOLUTION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE VÉTÉRINAIRE AU COURS DES 50 DERNIÈRES ANNÉES. *Le Point Vétérinaire.fr*. 2023. N° 447, pp. 24-30.
35. ANSES - *Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable. Point sur la réglementation nationale et les recommandations internationales et européennes*. [en ligne]. [Consulté le 7 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: https://www.anses.fr/fr/system/files/2021-06-29-AIC_AMEG.pdf
36. MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT. Le plan Écoantibio 3 (2023-2028). *Ministère de l'Agriculture, de la Souveraineté alimentaire et de la Forêt*. [en ligne]. [Consulté le 7 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028>

37. JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPÉENNE. L'action de l'Union pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. [en ligne]. [Consulté le 24 juin 2024]. Disponible à l'adresse: https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_fr
38. VIDAL. La lutte contre l'antibiorésistance passe aussi par la vaccination. VIDAL. [en ligne]. [Consulté le 21 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/actualites/24040-la-lutte-contre-l-antibioresistance-passe-aussi-par-la-vaccination.html>
39. ANSES - AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL. Autovaccins. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. [en ligne]. [Consulté le 21 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152835>
40. ANMV : une nouvelle approche des alternatives aux antibiotiques - Médiathèque AFVAC. [en ligne]. [Consulté le 20 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://mediathequeafvac.com/articles-medecine-veterinaire/anmv-une-nouvelle-approche-des-alternatives.html>
41. SWISS LABORATORY MEDICINE - Peptides antimicrobiens : une alternative aux antibiotiques ?. [en ligne]. [Consulté le 20 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: https://pipette.sulm.ch/files/pipette/2020-01/pipette_1-2020-014_Simone-Hargraves_Gilbert-Greub_Niolas-Jacquier_Peptides-antimicrobiens-une-alternative-aux-antibiotiques.pdf
42. SCHRÖDER, Jens-Michael et HARDER, Jürgen. Peptides antimicrobiens naturels cutanés. *médecine/sciences*. 2006. Vol. 22, n° 2, pp. 153-157.
43. LELASSEUX et GARNIER. Test E234 Nisine - Additif alimentaire. *UFC-Que Choisir*. [en ligne]. [Consulté le 20 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.quechoisir.org/comparatif-additifs-alimentaires-n56877/e234-nisine-p223313/>
44. PRODUITS - MAYSAGIDA. Nisine - Conservateurs naturels. *Maysa Gıda*. [en ligne]. [Consulté le 20 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.maysagida.com.tr/fr/products/nisine-29>
45. BENNETT et MALOUIN. Les bactériocines : une alternative aux antibiotiques pour le traitement de la mammite? [en ligne]. CRAAQ - Symposium sur les bovins laitiers. 2019. Disponible à l'adresse: https://www.agrireseau.net/documents/Document_101796.pdf
46. MAHIEU et DUBÉE. Nouveaux antibiotiques. In : *Réanimation Les Essentiels en Médecine Intensive - Réanimation*. [en ligne]. Elsevier Masson. 2020. [Consulté le 19 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/nouveaux-antibiotiquesNouveaux antibiotiques>
47. INSTITUT PASTEUR. Comment les bactéries échappent aux bactériophages in vivo. *Institut Pasteur*. [en ligne]. 2022. [Consulté le 20 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/comment-bacteries-echappent-aux-bacteriophages-vivo>
48. BENECH, Nicolas et CHAFFRINGEON, Lorenzo. Les virus au service de la santé : les bactériophages. *médecine/sciences*. 2022. Vol. 38, pp. 1043-1051.
49. TANIT, Halfon. La phagothérapie, une solution contre les maladies infectieuses chez les carnivores domestiques ? *Le Point Vétérinaire.fr*. 2024. N° 2041, pp. 18-21.

50. EUROPEAN COMMISSION - *Cytopoint, INN-lokivetmab Résumé des caractéristiques du produit*. [en ligne]. [Consulté le 19 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201104149643/anx_149643_fr.pdf
51. VIDAL. *Bezlotoxumab : substance active à effet thérapeutique. VIDAL*. [en ligne]. [Consulté le 19 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bezlotoxumab-25399.html>
52. PIQUEMAL, Le Point. *ÉTUDE SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICORPS MONOCLONAUX. Le Point Vétérinaire.fr*. 2023. N° 442, pp. 52-60.
53. ANSES - AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL. *Association colistine - nanoparticules : moins d'antibiotique pour une efficacité conservée*. [en ligne]. 3 juin 2022. [Consulté le 19 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.anses.fr/fr/content/association-colistine-nanoparticules-moins-d%E2%80%99antibiotique-pour-une-efficacit%C3%A9-conserv%C3%A9e>
54. ANSES - *Etude des nanoparticules d'argent sur les communautés bactériennes*. [en ligne]. [Consulté le 20 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://bvs.anses.fr/sites/default/files/BVS-mg-032-Vernis.pdf>
55. MION, Sonia et RÉMY, Benjamin. *Quorum sensing et quorum quenching : Comment bloquer la communication des bactéries pour inhiber leur virulence ? médecine/sciences*. janvier 2019. Vol. 35, n° 1, pp. 31-38. sistance.
56. TATEDA, Kazuhiro et COMTE, Rachel. *Azithromycin Inhibits Quorum Sensing in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. juin 2001. Vol. 45, n° 6, pp. 1930-1933.
57. LAROUSSE. *Phytothérapie. LAROUSSE*. [en ligne]. [Consulté le 3 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phytoth%C3%A9rapie/15365>
58. VIDAL. *Quelles sont les origines de la phytothérapie ? VIDAL*. [en ligne]. [Consulté le 3 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html>
59. FRANCHOMME, Pierre. *La science des huiles essentielles médicinales*. . Guy Trédaniel. 2015. A la pointe de l'aromathérapie. np.627
60. ANSM. *Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. ANSM*. [en ligne]. [Consulté le 3 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
61. AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. *Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles*. 2008.
62. JARDINS DE FRANCE. *Les plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée. Jardins de France*. [en ligne]. [Consulté le 25 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.jardinsdefrance.org/les-plantes-medicinales-inscrites-a-la-pharmacopee/>

63. COMITÉ FRANÇAIS DE LA PHARMACOPÉE. *Plantes médicinales, huiles essentielles et homéopathie* [en ligne]. 2022. [Consulté le 3 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/28/20220728-cr-cfp-plantes-homeo-21-avril-2022.pdf>
64. 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. *République française*. 22 août 2008.
65. ANSM *liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement*. [en ligne]. [Consulté le 3 janvier 2024]. Disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement.pdf>
66. GUINOBERT, I. et BARDOT, V. De la plante aux effets biologiques de l'extrait : quand la démarche scientifique éclaire les usages. *Phytothérapie*. 2019. Vol. 17, n° 3, pp. 149-155.
67. FRANCE AGRIMER *Production et marchés des huiles essentielles AROMADAYS 2020*. [en ligne]. [Consulté le 11 octobre 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.franceagrimer.fr/content/download/65547/document/PresentationAromadays_v3.pdf
68. N.S. SANGWAN, A.H.A. FAROOQI, F. SHABIH AND R.S. SANGWAN. Regulation of essential oil production in plants. [en ligne]. 2001. Disponible à l'adresse : <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1013386921596>
69. BAUDOUX, Dominique. *Aromathérapie*. . Dunod, 2017. Les nouveaux chemins de la santé. np.545
70. FLEURENTIN, JACQUES. *Du bon usage de l'aromathérapie*. . Ouest-France. 2018. np.235
71. FAUCON, Michel. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: les huiles essentielles fondements et aide à la prescription*. . 3e éd. Paris : Sang de la Terre, 2017. np.981
72. ANSM. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. ANSM. [en ligne]. [Consulté le 29 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles> Qu'est ce qu'un médicament à base de plantes? Un médicament à base de plantes est un médeca
73. ISO. ISO 4720:2018(fr), Huiles essentielles — Nomenclature. ISO. [en ligne]. [Consulté le 25 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:4720:ed-4:v1:fr>
74. AFSSAPS AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE ANTÉ. *Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles*. 2008.
75. ARIBI-ZOUIQUECHE, Louisa et COUIC-MARINIER, Françoise. Huiles essentielles et chiralité moléculaire. *Comptes Rendus. Chimie*. 2021. Vol. 24, n° 3, pp. 397-414. DOI 10.5802/crchim.130.
76. CHAKIRA, Abacar Soilihi et GARCIA, Cyrielle. Etude de l'influence du stade de développement des fleurs d'ylang-ylang sur les dynamiques des composés volatils dans les huiles essentielles. [en ligne]. 2022. [Consulté le 2 janvier 2024]. Disponible à l'adresse: <https://agritrop.cirad.fr/602294/>

77. MARQUES, Samara de Paula Pinheiro Menezes et PINHEIRO, Rafaela Oliveira. Effects of Harvest Time and Hydrodistillation Time on Yield, Composition, and Antioxidant Activity of Mint Essential Oil. *Molecules*. janvier 2023. Vol. 28, n° 22, pp. 7583.
78. RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Quelle différence entre le logo AB et le logo bio européen ? *Agence Bio*. [en ligne]. [Consulté le 4 janvier 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.agencebio.org/questions/quelle-difference-entre-le-logo-ab-et-le-logo-europeen-ab/>
79. DGCCRF - Huiles essentielles - Conseils pour les utiliser en toute sécurité. [en ligne]. [Consulté le 30 mai 2024]. Disponible à l'adresse: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/documentation/publications/depliants/huiles-essentielles-depliant.pdf
80. MED-VET. Med'Vet. [en ligne]. [Consulté le 8 juin 2024]. Disponible à l'adresse: [https://med-vet.fr/produits?type=biocide&biocideComponentNames\[\]=Huile+essentielle+de+Lavandin](https://med-vet.fr/produits?type=biocide&biocideComponentNames[]=Huile+essentielle+de+Lavandin)
81. MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE ET MINISTÈRE CHARGÉ DU BUDGET ET DES COMPTES PUBLICS. Alimentation animale (professionnels). *Gouvernement*. [en ligne]. 2023. [Consulté le 29 mai 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/alimentation-animale-professionnels>
82. PERROT. Impact des médicaments vétérinaires à base de plantes sur la santé publique -. *Le Point Vétérinaire.fr*. 2020. N° 404, pp. 52-56.
83. LUSSOT-KERVERN, Le Point. Aromathérapie et phytothérapie : état des lieux des connaissances scientifiques en infectiologie. *Le Point Vétérinaire.fr*. 2020. N° 208, pp. 26-34.
84. MED'VET. RESPIPHYTOL® - Med'Vet. [en ligne]. [Consulté le 8 juin 2024]. Disponible à l'adresse: <https://med-vet.fr/produits/aliment/respiphytol/72511282-80d5-4b7f-b3e8-72f7f9fc0ce7>
85. ANSES - Note sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes 2013. [en ligne]. [Consulté le 24 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: https://www.veterinaire.fr/system/files/files/2021-12/Note_de_l_ ANSES_-ANMV.pdf
86. MED'VET. COTHIVET®. *Medvet*. [en ligne]. [Consulté le 8 juin 2024]. Disponible à l'adresse: <https://med-vet.fr/produits/medicament/cothivet/a36921cd-ed8c-4503-9874-925a89b7a5c8>
87. ANSM. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements. [en ligne]. [Consulté le 24 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-amm>
88. MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION. Utilisation des plantes pour les soins aux animaux. *Sénat*. [en ligne]. 23 janvier 2020. [Consulté le 24 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.senat.fr/questions/base/2020/qSEQ200113963.html>
89. COLLÈGE DES PHARMACIENS. La pharmacie vétérinaire – Guide de stage de pratique professionnelle en officine. [en ligne]. [Consulté le 24 octobre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/la-pharmacie-veterinaire/>
90. LÉGIFRANCE. Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires. *Légifrance*. 2004.

91. SOGGIA, Clara. Enquête sur des cas d'intoxication aux huiles essentielles chez les carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire.fr*. [en ligne]. [Consulté le 29 décembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1571/enquete-sur-des-cas-d-intoxication-aux-huiles-essentielles-chez-les-carnivores-domestiques.html>
92. CENTRE ANTIPOISON ANIMAL ET ENVIRONNEMENTAL DE L'OUEST. Les huiles essentielles. [en ligne]. [Consulté le 10 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.centre-antipoison-animal.com/huiles-essentielles.html>
93. VERNET, Christophe. Intérêt de l'aromathérapie en médecine vétérinaire et son application sur la gestion de la douleur - Veille scientifique. *CAPDouleur*. [en ligne]. 12 mai 2019. [Consulté le 29 décembre 2023]. Disponible à l'adresse: <https://www.capdouleur.fr/interet-de-laromatherapie-en-medecine-veterinaire-et-son-application-sur-la-gestion-de-la-douleur/>
94. RÉPAAS. De l'utilisation des huiles essentielles chez le chat · RéPAAS. *RéPAAS*. [en ligne]. 2024. [Consulté le 10 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.repaas.org/webinaires/de-lutilisation-des-huiles-essentielles-chez-le-chat/>
95. RÉPAAS. Geranium rosat (huile essentielle) · RéPAAS. *RéPAAS*. [en ligne]. [Consulté le 10 avril 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.repaas.org/fiches/huiles-essentielles/huile-essentielle-de-geranium/>
96. ROMERO, Beatriz, SUSPERREGUI, Julen et SAHAGÚN, Ana M. Use of medicinal plants by veterinary practitioners in Spain: A cross-sectional survey. *Frontiers in Veterinary Science*. [en ligne]. 15 décembre 2022. Vol. 9. [Consulté le 6 juillet 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinary-science/articles/10.3389/fvets.2022.1060738/full>
97. TRESCH, Milena et MEVISSEN, Meike. Medicinal plants as therapeutic options for topical treatment in canine dermatology? A systematic review. *BMC Veterinary Research*. 27 mai 2019. Vol. 15, n° 1, pp. 174.
98. THONGCHAMRAT, S. Actes du Congrès mondial de l'Association mondiale des vétérinaires pour les petits animaux, 2015. *VIN.com*. [en ligne]. 17 mars 2016. Disponible à l'adresse: <https://www.vin.com/doc/?id=7259440>
99. NICOLE. Les huiles essentielles face à la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Institut d'Aromathérapie Scientifique*. [en ligne]. 7 septembre 2023. [Consulté le 6 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://aromascientifique.com/les-huiles-essentielles-face-a-la-resistance-bacterienne-aux-antibiotiques/>
100. FONTANAY, Stéphane et MOUGENOT, Marie-Eugénie. Evaluation des activités antibactériennes des huiles essentielles et/ou de leurs composants majoritaires. *HEGEL - HEPato-GastroEntérologie Libérale*. 1 juin 2015. Vol. N° 2.
101. Phytothérapie et aromathérapie - Guide de stage de pratique professionnelle en officine. [en ligne]. 2 février 2020. [Consulté le 7 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/phytotherapie-et-aromatherapie/>
102. KWON, J. A. et YU, C. B. Bacteriocidal effects and inhibition of cell separation of cinnamic aldehyde on *Bacillus cereus*. *Letters in Applied Microbiology*. 2003. Vol. 37, n° 1, pp. 61-65.

103. KALEMBA, D. et KUNICKA, A. Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current Medicinal Chemistry*. mai 2003. Vol. 10, n° 10, pp. 813-829.
104. BEN ARFA, A. et COMBES, S. Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure. *Letters in Applied Microbiology*. août 2006. Vol. 43, n° 2, pp. 149-154.
105. ULTEE, A., BENNIK, M. H. J. et MOEZELAAR, R. The Phenolic Hydroxyl Group of Carvacrol Is Essential for Action against the Food-Borne Pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*. avril 2002. Vol. 68, n° 4, pp. 1561-1568.
106. DOYLE, Amanda A. et STEPHENS, John C. A review of cinnamaldehyde and its derivatives as antibacterial agents. *Fitoterapia*. novembre 2019. Vol. 139, pp. 104405.
107. GALLUCCI, M. N. et OLIVA, M. Antimicrobial combined action of terpenes against the food-borne microorganisms *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus*. *Flavour and Fragrance Journal*. novembre 2009. Vol. 24, n° 6, pp. 348-354.
108. PEI, Rui-song et ZHOU, Feng. Evaluation of Combined Antibacterial Effects of Eugenol, Cinnamaldehyde, Thymol, and Carvacrol against *E. coli* with an Improved Method. *Journal of Food Science*. [en ligne]. septembre 2009. Vol. 74, n° 7. [Consulté le 6 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3841.2009.01287.x>
109. FRATINI. Activité antimicrobienne de trois huiles essentielles (cannelle, manuka et sarriette d'hiver) et leur interaction synergique contre *Listeria monocytogenes* - Fratini - 2019 - *Flavour and Fragrance Journal* - Wiley Online Library. [en ligne]. 2019. [Consulté le 6 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ffj.3514>
110. ULTEE, A. et SLUMP, R. A. Antimicrobial activity of carvacrol toward *Bacillus cereus* on rice. *Journal of Food Protection*. mai 2000. Vol. 63, n° 5, pp. 620-624.
111. LABIB, Rola M. et AYOUB, Iriny M. Appraisal on the wound healing potential of *Melaleuca alternifolia* and *Rosmarinus officinalis* L. essential oil-loaded chitosan topical preparations. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, n° 9, pp. e0219561.
112. LANGEVELD, Wendy T., VELDHUIZEN, Edwin J. A. et BURT, Sara A. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. *Critical Reviews in Microbiology*. février 2014. Vol. 40, n° 1, pp. 76-94.
113. ABULROB, Abedel-Nasser et SULLER, Marc T. E. Identification and biological evaluation of grapefruit oil components as potential novel efflux pump modulators in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacterial strains. *Phytochemistry*. novembre 2004. Vol. 65, n° 22, pp. 3021-3027.
114. INVENTAIRE NATIONAL DU PATRIMOINE NATUREL. *Thymus vulgaris* L., 1753 - Thym commun, Thym. *Inventaire National du Patrimoine Naturel*. [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/126582
115. VIDAL. Thym - Phytothérapie. VIDAL. [en ligne]. 2017. [Consulté le 20 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/thym-thymus-vulgaris.html>

116. NACCARI, Vincenzo et ORLANDELLA, Bianca Maria. Effectiveness of Thymus vulgaris Essential Oil in the Treatment of Skin Infections in Dogs. *Open Journal of Veterinary Medicine*. 22 juin 2017. Vol. 7, n° 6, pp. 63-75.
117. FLEURENTIN, Jacques. *Du bon usage de l'aromathérapie: [connaître et utiliser les huiles essentielles]*. . Nouvelle édition augmentée. Nouvelle présentation. Rennes : Editions Ouest-France, 2019. ISBN 978-2-7373-8173-7.
118. LE COMPTOIR D'ESSENCES. Cannelle de Ceylan feuille (Cinnamomum verum) BIO. *Le Comptoir D'essences*. [en ligne]. [Consulté le 11 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.lecomptoirdesseces.be/produit/cannelle-de-ceylan-feuille-cinnam-verum-bio/>
119. LAURAIN-MATTAR, Dominique. Huile essentielle d'écorce de Cannelle de Ceylan. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 juin 2022. Vol. 61, n° 617, pp. 57-60.
120. MAY, Pierre. *Guide pratique de phyto-aromathérapie pour les animaux de compagnie*. . Paris : Éditions Med'com, 2014. np.255
121. NOCERA, Francesca Paola et MANCINI, Simone. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils against Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Staphylococcus pseudintermedius-Associated Pyoderma in Dogs. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. [en ligne]. octobre 2020. Vol. 10, n° 10. [Consulté le 6 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7601051/>
122. EMA, *Assessment report on Cinnamomum verum, 2010*. [en ligne]. [Consulté le 30 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-cinnamomum-verum-j-s-presl-cinnamomum-zeylanicum-nees-cortex-and-corticis-aetheroleum_en.pdf
123. LAURAIN-MATTAR. Community herbal monograph on Cinnamomum verum J.S. Presl, cortex. . 2022.
124. FRANCHOMME. Arbre à thé (ou Tea-tree). *PIERRE FRANCHOMME LAB*. [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.pierrefranchommelab.com/huiles-essentielles/53-huiles-essentielles-arbre-a-the-ou-tea-tree-bio-000168.html>
125. MATHEW, Cynthia et TESFAYE, Wubshet. Mānuka Oil—A Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. *Pharmaceuticals*. 26 octobre 2020. Vol. 13, n° 11, pp. 343.
126. FITZI, J. et FÜRST-JUCKER, J. Phytotherapy of chronic dermatitis and pruritus of dogs with a topical preparation containing tea tree oil (Bogaskin®). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. 1 mai 2002. Vol. 144, n° 5, pp. 223-231.
127. SONG, Chi-Youn, NAM, Eui-Hwa et PARK, Seol-Hee. In vitro efficacy of the essential oil from Leptospermum scoparium (manuka) on antimicrobial susceptibility and biofilm formation in Staphylococcus pseudintermedius isolates from dogs. *Veterinary Dermatology*. août 2013. Vol. 24, n° 4, pp. 404-408, e87. DOI 10.1111/vde.12045.
128. MATHEW, Cynthia et TESFAYE, Wubshet. Mānuka Oil—A Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. *Pharmaceuticals*. 26 octobre 2020. Vol. 13, n° 11, pp. 343.

129. CHEN, Chien-Chia, YAN, Sui-Hing et YEN, Muh-Yong. Recherches sur les huiles essentielles de kanuka et de manuka pour le traitement in vitro des maladies et des inflammations cellulaires causées par des micro-organismes infectieux. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 février 2016. Vol. 49, n° 1, pp. 104-111.
130. BENSIGNOR, Emmanuel, FABRIÈS, Lionel et BAILLEUX, Lucie. A split-body, randomized, blinded study to evaluate the efficacy of a topical spray composed of essential oils and essential fatty acids from plant extracts with antimicrobial properties. *Veterinary Dermatology*. décembre 2016. Vol. 27, n° 6, pp. 464.
131. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Melaleuca aetheroleum - herbal medicinal product | European Medicines Agency (EMA). [en ligne]. 2015. [Consulté le 22 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/melaleuca-aetheroleum>
132. RÉPAAS. Lavande fine (huile essentielle) · RÉPAAS. RéPAAS. [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.repaas.org/fiches/huiles-essentielles/huile-essentielle-de-lavande-fine/>
133. EMA. Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, flos. . 2020.
134. GIOVANNINI, D., GISMONDI, A. et BASSO, A. *Lavandula angustifolia* Mill. Essential Oil Exerts Antibacterial and Anti-Inflammatory Effect in Macrophage Mediated Immune Response to *Staphylococcus aureus*. *Immunological Investigations*. 2 janvier 2016. Vol. 45, n° 1, pp. 11-28.
135. GAD, Heba A. et ROBERTS, Autumn. Jojoba Oil: An Updated Comprehensive Review on Chemistry, Pharmaceutical Uses, and Toxicity. *Polymers*. 24 mai 2021. Vol. 13, n° 11, pp. 1711.
136. LIN, Tzu-Kai, ZHONG, Lily et SANTIAGO, Juan Luis. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *International Journal of Molecular Sciences*. 27 décembre 2017. Vol. 19, n° 1, pp. 70.
137. MADE IN FR. le marché des noisettes en France. *Made in FR*. [en ligne]. [Consulté le 7 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://madeinfr.fr/etudes-de-marche/agriculture/le-marche-des-noisettes-en-france/>

ANNEXES

Annexe 1 : monographie de l'huile essentielle de giroflier d'après la Pharmacopée française 2007.

ANSM

HUILE ESSENTIELLE DE FEUILLE DE GIROFLIER

Caryophylli folii aetheroleum

DÉFINITION

L'huile essentielle de feuille de giroflier est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau à partir des feuilles de *Syzygium aromaticum* (L.) Merril et L.M. Perry (*Eugenia caryophyllus* C. Spreng. Bull. et Harr.).

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune foncé à brun-noir.

Solubilité : miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène, au toluène et aux huiles grasses.

Odeur caractéristique d'eugénoles.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 20 µL d'huile essentielle de feuille de giroflier dans 2,0 mL de toluène R.

Solution témoin. Dissolvez 15 µL d'eugénoles R, 15 µL d'acétyléugénoles R et 15 µL de β-caryophyllène R dans 2,0 mL de toluène R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

Phase mobile : toluène R.

Dépôt : 20 µL de solution à examiner, 15 µL de solution témoin.

Développement : sur un parcours de 10 cm. Répétez le développement après avoir laissé reposer la plaque 5 min.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la bande de fluorescence du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position et sa fluorescence, à celle due à l'eugénoles dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Détection B : pulvérisez la solution d'aldéhyde anisique R et chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min ; examinez la plaque à la lumière du jour.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française 2007

Résultats B : voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. D'autres bandes de faible intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et notamment celle correspondant à l'acétylougéno.

| Haut de la plaque | |
|---|--------------------------------|
| β-caryophyllène : une bande violet-rouge. | Une bande violet-rouge. |
| Eugéno : une bande brun-violet. | Une bande brun-violet intense. |
| Acétylougéno : une bande brun-violet. | |
| | |
| Solution témoin | Solution à examiner |

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai du profil chromatographique.

Résultats : les pics caractéristiques du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention à ceux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Si l'huile essentielle à examiner est trop colorée pour permettre les mesures directes des indices physiques, elle peut être décolorée par addition d'une quantité minimale d'acide tartrique R, puis filtrée.

Densité (2.2.5) : 1,039 à 1,049.

Indice de réfraction (2.2.6) : 1,528 à 1,535.

Angle de rotation optique (2.2.7) : -1,5° à 0°.

Profil chromatographique. Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Huile essentielle de feuille de giroflier à examiner.

Solution témoin. Préparez le mélange suivant en pesant à 20 pour cent près les quantités indiquées. À 800 mg d'eugéno R, ajoutez 20 mg de β-caryophyllène R, 20 mg d'α-humulène R et 20 mg d'acétylougéno R.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 30-60 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : macrogol 20 000 R (épaisseur du film : 0,25 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 1,5 mL/min.

Rapport de division : 1:100

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française 2007

Température :

| | Intervalle (min) | Température (°C) |
|---------------------|---------------------|---------------------|
| Colonne | 0 – 10 | 50 |
| | 10 – 55 | 50 → 180 |
| | 55 – 65 | 180 |
| Chambre à injection | | 180 – 220 |
| Détecteur | | 220 – 250 |

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,2 µL.

Ordre d'éluion : un chromatogramme type, obtenu dans les conditions opératoires décrites ci-dessus, est joint en annexe : il indique l'ordre d'éluion des composants.

Conformité du système :

– résolution : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'eugéol R et à l'acétyleugéol R.

À l'aide des temps de rétention déterminés à partir du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, localisez sur le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner les composants de la solution témoin.

Déterminez la teneur pour cent de ces quatre composants. Ces teneurs sont comprises entre les valeurs suivantes :

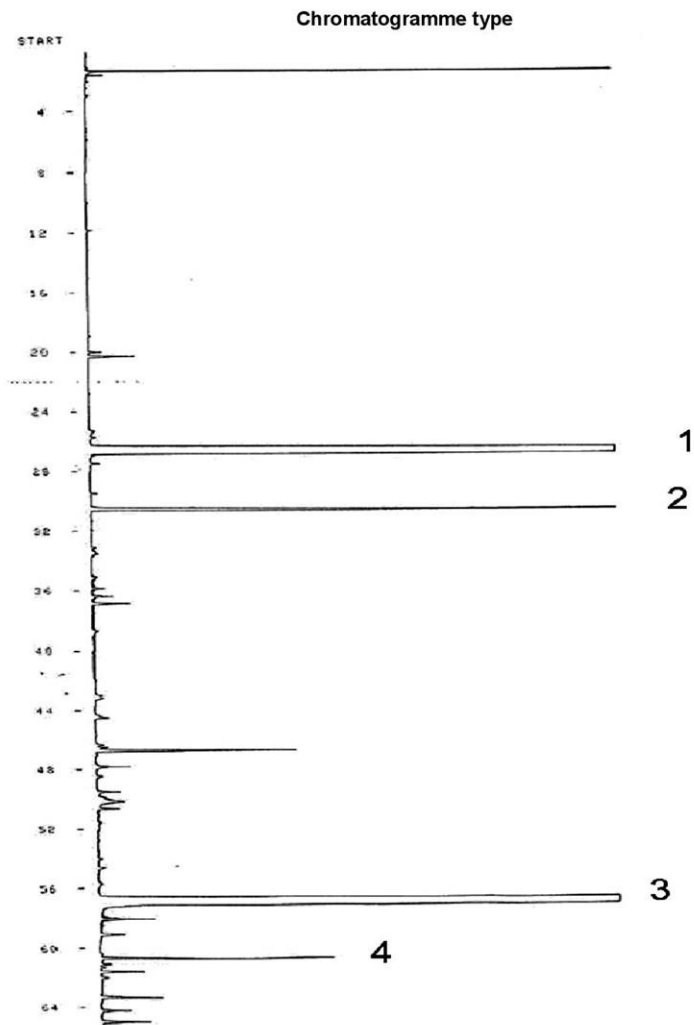
- β -caryophyllène : 4,0 pour cent à 17,0 pour cent
- α -humulène : 1,0 pour cent à 4,0 pour cent
- eugéol : supérieur à 80,0 pour cent
- acétyleugéol : 0,2 pour cent à 1,0 pour cent

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française 2007



- 1 - β -caryophyllène
- 2 - α -humulène
- 3 - eugénol
- 4 - acétyleugénol

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française 2007

INTERET DES HUILES ESSENTIELLES DANS LE TRAITEMENT DES AFFECTIONS BACTERIENNES CUTANÉES A STAPHYLOCOCCUS PSEUDINTERMEDIUS

Auteur

SAUGE Camille

Résumé

Les pyodermites sont des affections courantes chez les chiens et nécessitent souvent un traitement antibiotique. Cependant, l'usage répété de ces molécules favorise le développement de l'antibiorésistance, ce qui complique la gestion des pyodermites et pose un problème de santé publique. Pour limiter l'utilisation des antibiotiques et mieux contrôler les pyodermites causées par des bactéries résistantes, il est essentiel de trouver des solutions alternatives. L'aromathérapie apparaît comme une option prometteuse dans ce contexte.

Dans cette thèse, nous présentons d'abord les pyodermites et le problème de l'antibiorésistance. Nous analysons les conséquences de l'utilisation fréquente d'antibiotiques. Ensuite, nous décrivons les origines des huiles essentielles et leurs méthodes de production. Enfin, nous étudions l'aromathérapie comme une alternative aux traitements antibiotiques traditionnels. Nous évaluons les effets antibactériens de certaines huiles essentielles pour le traitement des pyodermites chez le chien.

Mots-clés

dermatologie, pyodermite, antibiorésistance, huile essentielle, carnivores

Jury

Président du jury : Pr CADORE Jean-Luc

Directeur de thèse : Pr PIN Didier

2ème assesseur : Pr PROUILLAC Caroline