

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE
ET DE L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE - ONIRIS

ANNEE 2017

**EVALUATION DES EFFETS VASODILATATEURS ET
ANTIOXYDANTS DE LA VIGNE ROUGE ET DU
GINKGO BILOBA SUR LES VEINES DIGITEES DE
CHEVAUX SAINS**

THESE
pour le
diplôme d'Etat
de
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
le 20 juillet 2017
devant
la Faculté de Médecine de Nantes
par

Mathilde, Amélie, Pauline THOMAS

Née le 1^{er} juin 1990 à Trappes (78)

JURY

Président :

Monsieur Patrick Lustenberger, Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres :

Monsieur Yassine Mallem,
Maître de conférences de Pharmacologie et Thérapeutique à Oniris
Madame Martine Kammerer, Professeur de Toxicologie à Oniris
Invité : Monsieur Claude Faivre, Docteur en médecine vétérinaire

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE
ET DE L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE - ONIRIS

ANNEE 2017

**EVALUATION DES EFFETS VASODILATATEURS ET
ANTIOXYDANTS DE LA VIGNE ROUGE ET DU
GINKGO BILOBA SUR LES VEINES DIGITEES DE
CHEVAUX SAINS**

THESE
pour le
diplôme d'Etat
de
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
le 20 juillet 2017
devant
la Faculté de Médecine de Nantes
par

Mathilde, Amélie, Pauline THOMAS

Née le 1^{er} juin 1990 à Trappes (78)

JURY

Président :

Monsieur Patrick Lustenberger, Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres :

Monsieur Yassine Mallem,

Maître de conférences de Pharmacologie et Thérapeutique à Oniris

Madame Martine Kammerer, Professeur de Toxicologie à Oniris

Invité : Monsieur Claude Faivre, Docteur en médecine vétérinaire



ENSEIGNANTS-CHERCHEURS ET ENSEIGNANTS D'Oniris

*Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation
Nantes Atlantique*

Directrice Générale : Dominique BUZONI-GATEL

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE, PATHOLOGIE ET SCIENCES DE L'ALIMENT (BPSA)		
NUTRITION et ENDOCRINOLOGIE	Patrick NGUYEN (Pr) Lucile MARTIN (Pr)	Henri DUMON (Pr)
PHARMACOLOGIE et TOXICOLOGIE	Yassine MALLEM (MC) Martine KAMMERER (Pr) Julie DUVAL (MCC)	Hervé POULIQUEN (Pr) Jean-Claude DESFONTIS (Pr)
PHYSIOLOGIE FONCTIONNELLE, CELLULAIRE et MOLECULAIRE	Lionel MARTIGNAT (Pr) Jean-Marie BACH (Pr)	Grégoire MIGNOT (MC) Julie HERVE (MC)
HISTOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE	Jérôme ABADIE (MC) Francesca FRANZOSO (MCC) Laetitia JAILLARDON (MC)	Frédérique NGUYEN (MC) Marie-Anne COLLE (Pr)
PATHOLOGIE GENERALE, MICROBIOLOGIE et IMMUNOLOGIE	François MEURENS (Pr) Jean-Louis PELLERIN (Pr)	Hervé SEBBAG (MC) Emmanuelle MOREAU (MC)
BIOCHIMIE ALIMENTAIRE INDUSTRIELLE	Laurent LE THUAUT (MC) Thierry SEROT (Pr) Joëlle GRUA (MC) Clément CATANEO (MC)	Carole PROST (Pr) Florence TEXIER (MC) Mathilde MOSSER (MC)
MICROBIOLOGIE ALIMENTAIRE INDUSTRIELLE	Xavier DOUSSET (Pr) Bénédictine SORIN (Chef de travaux) Bernard ONNO (MC) Géraldine BOUE (MCC)	Hervé PREVOST (Pr) Emmanuel JAFFRES (MC) Nabila HADDAD (MC)
DEPARTEMENT DE SANTE DES ANIMAUX D'ELEVAGE ET SANTE PUBLIQUE (SAESP)		
HYGIENE ET QUALITE DES ALIMENTS	Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr) Catherine MAGRAS(Pr) Fanny RENOIS-MEURENS (MC)	Eric DROMIGNY (MC) Marie-France PILET (MC) Jean-Michel CAPPELIER (Pr)
MEDECINE DES ANIMAUX D'ELEVAGE	Catherine BELLOC (Pr) Isabelle BREYTON (MC) Christophe CHARTIER (Pr)	Alain DOUART (MC) Sébastien ASSIE (MC) Raphaël GUATTEO (Pr) Mily LEBLANC MARIDOR (MCC)
PARASITOLOGIE AQUACULTURE FAUNE SAUVAGE	Alain CHAUVIN (Pr) Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC)	Guillaume BLANC (MC) Ségolène CALVEZ (MC)
MALADIES REGLEMENTEES, REGLEMENTATION SANITAIRE ZONNOSES	Jean-Pierre GANIERE (Pr émérite) Carole PEROZ (MC)	Nathalie RUVOEN-CLOUET (MC)
ZOOTECHE	Aurélien MADOUASSE(MC) Xavier MALHER (Pr) François BEAUDEAU (Pr)	Christine FOURICHON (MC) Nathalie BAREILLE (Pr)
DEPARTEMENT DE SCIENCES CLINIQUES (DSC)		
ANATOMIE COMPAREE	Eric BETTI (MC)	Claire DOUART (MC) Claude GUINTARD (MC)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE ET ANESTHÉSIOLOGIE	Olivier GAUTHIER (Pr) Béatrice LIJOUR (MC) Eric AGUADO (MC) Caroline TESSIER (MC)	Eric GOYENVALLE (MC) Gwenola TOUZOT-JOURDE(MC) Olivier GEFFROY (Pr)

DERMATOLOGIE PARASITOLOGIE DES CARNIVORES ET DES EQUIDES MYCOLOGIE ANIMAUX D'ESPECES INHABITUELLES	Patrick BOURDEAU (Pr)	Vincent BRUET (MC)
MEDECINE INTERNE, IMAGERIE MÉDICALE et LEGISLATION PROFESSIONNELLE	Dominique FANUEL (Pr) Anne COUROUCE (Pr) Catherine IBISCH (MC) Nicolas CHOUIN (MC)	Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Odile SENECAT (MC) Françoise ROUX (MC)
BIOTECHNOLOGIES et PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION	Francis FIENI (Pr) Jean-François BRUYAS (Pr) Daniel TAINURIER (Pr émérite)	Lamia BRIAND-AMIRAT (MC) Djemil BENCHARIF (MC)



DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCÉDES ALIMENTAIRES

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET PLOQUIN (MC) <i>Marie DE LAMBALLERIE (Pr)</i> Dominique DELLA VALLE (MC) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr) Cyril TOUBLANC (MC)	Vanessa JURY (MC) Alain LEBAIL (Pr) Catherine LOISEL (MC) Jean-Yves MONTEAU (MC) Denis PONCELET (Pr) Olivier ROUAUD (MC) Laurence POTTIER (MC)
--	--

DEPARTEMENT DE MANAGEMENT, STATISTIQUES ET COMMUNICATION

MATHEMATIQUES, STATISTIQUES - INFORMATIQUE	Véronique CARIOU (MC) Philippe COURCOUX (MC) El Mostafa QANNARI (Pr)	Michel SEMENOU (MC) Chantal THORIN (PCEA) Evelyne VIGNEAU (Pr)
ECONOMIE – GESTION - LEGISLATION	Pascal BARILLOT (MC) Yvan DUFEU (MC) Sonia EL MAHJOUR (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	<i>Jean-Marc FERRANDI (Pr)</i> Samira ROUSSELIERE (MC) Sybille DUCHAINE (MC)
COMMUNICATION - LANGUES	Franck INSIGNARES (IE) Linda MORRIS (PCEA)Shaun MEEHAN (PCEA) contractuel David GUYLER (PCEA) contractuel Virginie Magin contractuel CARON Christophe (PLPA) Laurence FRERET (PCEA) Pascale FLEURY (PCEA)	Marc BRIDOU (PLPA) Fabiola ASENCIO (PCEA)

Pr : Professeur,

Pr A : Professeur Associé,

Pr I : Professeur Invité,

MC : Maître de Conférences,

MCC : Maître de Conférences Contractuel,

AERC : Assistant d'enseignement et de recherches,

PLPA : Professeur Lycée professionnel Agricole,

PCEA : Professeur certifié enseignement agricole

Remerciements

A Monsieur Patrick Lustenberger,
Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes,
De m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur Yassine Mallem,
Maitre de conférences en Pharmacologie et Toxicologie à Oniris,
Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, et m'avoir encadré tout au long de ce travail,
Sincères remerciements.

A Madame Martine Kammerer,
Professeur en Pharmacologie et Toxicologie à Oniris,
Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse,
Sincères remerciements.

Au Docteur Claude Faivre,
Vétérinaire chez Wamine,
Pour sa grande contribution à ce travail,
Sincères remerciements.

Au Docteur Capucine Lemagne,
Vétérinaire praticienne,
Pour avoir pris le temps de répondre à mes questions et de m'avoir éclairée dans la rédaction
de ce travail,
Sincères remerciements.

A Fabien, merci pour ton aide précieuse au labo et aussi pour les moments passés en dehors.
Bon courage pour tes nouveaux projets !

Remerciements personnels

A ma mère, qui m'a toujours soutenue, particulièrement dans les moments difficiles et sans qui je n'aurais jamais pu aller jusque là,

A mon père, pour m'avoir transmis la passion des animaux et plus particulièrement des chevaux et m'a donné envie de devenir vétérinaire,

A mon parrain, pour sa grande disponibilité et pour avoir consacré beaucoup de temps à tenter d'améliorer mon niveau d'anglais,

A toute ma famille, avec une pensée toute particulière pour Papi et Mamie à qui je pense tout le temps. Vous me manquez.

A Yatta, mon amour, merci d'avoir été là depuis deux ans, d'avoir réussi à me faire sortir la tête du travail et m'avoir donné envie de faire des plans sur la comète avec toi,

A Leslie et Claire, merci pour votre amitié et pour ces bons moments passés ensemble à Nantes mais aussi ailleurs. Cinq ans ça passe tellement vite,

A Mathilde, pour ton amitié indéfectible depuis l'année de préparation au concours et jusqu'à maintenant. Merci pour tes conseils très avisés, pour le temps énorme passé à relire cette thèse, et bien sûr, ta bonne humeur et ton optimisme en toutes circonstances,

A ma Milka, malgré ton bref passage dans ma vie tu l'as bouleversée. Tu m'as tellement apporté et tu me manques au quotidien,

Enfin, à tous ceux que je n'ai pas cités et qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

Table des matières

Liste des figures	17
Liste des tableaux.....	19
Liste des abréviations.....	20
Introduction.....	21
<u>PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	23
I- La fourbure équine : une pathologie complexe et difficile à traiter	25
1. Rappels sur le pied du cheval	25
1.1. Structure	25
1.1.1. Anatomie	25
1.1.2. Histologie.....	25
1.1.3. Dans le cas de la fourbure.....	29
1.2. Vascularisation	29
1.3. Physiologie et biomécanique.....	31
1.3.1. Nutrition cellulaire et irrigation sanguine.....	31
1.3.2. Biomécanique et déformation du pied.....	32
2. Facteurs de risque et causes de la fourbure	33
2.1. Facteurs de risque.....	33
2.2. Causes.....	33
3. La fourbure en trois phases	34
3.1. Phase de développement	34
3.2. Phase aiguë.....	34
3.3. Phase chronique.....	35
4. Théories et pathogénie	38
4.1. Théorie vasculaire et ischémie	38
4.1.1. Installation de l'hypoperfusion podale	38
4.1.2. Stase veineuse et altération endothéliale	38
4.1.3. Changements hémodynamiques en phase chronique	39
4.2. Théorie inflammatoire.....	39
4.2.1. Rôle des espèces réactives de l'oxygène	39
4.2.2. Rôle des cytokines et médiateurs pro-inflammatoires.....	40
4.2.2.1. Cytokines	40
4.2.2.2. Endotoxines	40

4.2.3.	Infiltration leucocytaire	40
4.3.	Théorie enzymatique	41
4.4.	Dysrégulation hormonale et métabolique	41
4.5.	Nécrose et apoptose.....	42
5.	Traitements conventionnels de la fourbure	44
5.1.	Mesures hygiéniques et physiques	44
5.1.1.	Restriction de mouvement.....	44
5.1.2.	Soins de soutien et prévention des complications	44
5.1.2.1.	Soutien nutritionnel	44
5.1.2.2.	Soutien hydrique.....	44
5.1.2.3.	Prévention des ulcères	44
5.1.2.4.	Nursing	45
5.1.3.	Cryothérapie	45
5.1.4.	Optimisation biomécanique.....	45
5.1.4.1.	Soutien furcal.....	45
5.1.4.2.	Ferrure orthopédique	46
5.2.	Mesures chimiques.....	47
5.2.1.	Gestion de la cause sous-jacente	47
5.2.2.	Tranquillisation.....	47
5.2.2.1.	Acépromazine	47
5.2.2.2.	Butorphanol	48
5.2.2.3.	Kétamine.....	48
5.2.2.4.	α_2 -agonistes.....	48
5.2.3.	Inflammation et douleur	48
5.2.3.1.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	48
5.2.3.2.	Anti-inflammatoires stéroïdiens	49
5.2.3.3.	Lidocaïne	50
5.2.3.4.	Dérivés morphiniques.....	50
5.2.3.5.	Gabapentine	50
5.2.4.	Vasodilatation.....	50
5.2.4.1.	Acépromazine	50
5.2.4.2.	Pentoxifylline.....	51
5.2.4.3.	Isoxsuprine chlorhydrate	51
5.2.4.4.	Nitroglycérine.....	51
5.2.5.	Prévention des coagulopathies.....	51
5.2.5.1.	Héparine.....	51
5.2.5.2.	Aspirine	52
5.2.6.	Lutte contre l'endotoxémie.....	52

5.2.6.1.	Antibiotiques	52
5.2.6.2.	AINS.....	52
5.2.6.3.	Sérums hyperimmuns	52
5.2.7.	Aide à la cicatrisation	53
5.3.	Mesures chirurgicales.....	54
5.3.1.	Résection de la paroi du sabot	54
5.3.2.	Ténotomie du tendon du muscle fléchisseur profond du doigt	55
5.4.	Mesures de prévention	55
6.	Traitements non conventionnels de la fourbure (hors phytothérapie).....	56
6.1.	Notion de naturopathie	56
6.2.	Médecines énergétiques	57
6.2.1.	Ostéopathie	57
6.2.1.1.	Principes	57
6.2.1.2.	Indications dans la fourbure	58
6.2.2.	Acupuncture.....	58
6.2.2.1.	Principes et fonctionnement	58
6.2.2.2.	Diagnostic et traitement.....	59
6.2.2.3.	Principes de traitement dans les cas de fourbure	60
6.2.3.	Homéopathie.....	61
6.2.3.1.	Lois et principes.....	61
6.2.3.2.	Prescription et administration des remèdes	61
6.2.3.3.	Quelques formules s'appliquant à la fourbure.....	61
6.3.	Physiothérapie	63
II- La phytothérapie : un exemple de médecine naturelle complémentaire		65
1.	Présentation de la phytothérapie et de ses dérivés	65
1.1.	Origines	65
1.1.1.	Un savoir très ancien	65
1.1.2.	Une pratique présente dans toutes les cultures	66
1.2.	Différentes disciplines.....	66
1.2.1.	Phytothérapie	66
1.2.2.	Autres phytothérapies	66
1.2.2.1.	Aromathérapie	66
1.2.2.2.	Gemmothérapie	67
1.3.	Les limites et risques	68
1.3.1.	Qualité des échantillons et manque de standardisation	68
1.3.2.	Toxicité intrinsèque des composants	68
1.3.3.	Interactions médicamenteuses	69

1.3.4.	Contaminants	69
1.3.5.	Populations à risque.....	70
2.	Prescriptions et place de la phytothérapie en médecine	70
2.1.	Une médecine naturelle en plein développement.....	70
2.1.1.	Une utilisation généralisée dans la médecine moderne	70
2.1.2.	Un engouement nouveau pour un retour à la nature.....	70
2.1.3.	Place de la phytothérapie en médecine vétérinaire.....	71
2.1.3.1.	Des solutions alternatives	71
2.1.3.2.	Utilisation en médecine vétérinaire	71
2.2.	Législation	72
2.2.1.	Quelques définitions	72
2.2.2.	Catégorisation des plantes et des produits à base de plantes	72
2.3.	Stratégies thérapeutiques.....	73
3.	Utilisation de la phytothérapie chez le cheval.....	73
3.1.	Principales maladies traitées chez le cheval et plantes utilisées	73
3.1.1.	Affections respiratoires.....	74
3.1.2.	Affections digestives	74
3.1.3.	Affections du foie et du métabolisme.....	75
3.1.4.	Affections de l'appareil reproducteur.....	75
3.1.5.	Affections du nouveau-né et de la croissance	75
3.1.6.	Affections dermatologiques.....	75
3.1.7.	Plantes et parasitisme.....	76
3.1.8.	Affections comportementales	76
3.1.9.	Plaies et traumatismes	76
3.2.	Traitements des pathologies locomotrices du cheval.....	76
3.2.1.	Plantes agissant sur l'inflammation et les vaisseaux	77
3.2.1.1.	Les plantes anti-inflammatoires et antioxydantes	77
3.2.1.1.1.	Le cassis.....	77
3.2.1.1.2.	La pervenche de Madagascar	78
3.2.1.1.3.	La reine des prés	78
3.2.1.1.4.	La scrofulaire	79
3.2.1.1.5.	Le saule.....	80
3.2.1.1.6.	Le curcuma	81
3.2.1.2.	Les plantes vasoactives.....	82
3.2.1.2.1.	L'hamamélis	82
3.2.1.2.2.	Le ginkgo.....	83
3.2.1.2.3.	Le marron d'Inde	83
3.2.1.2.4.	Le mélilot.....	84

3.2.1.2.5. La vigne rouge	84
3.2.2. Plantes agissant sur le métabolisme hormonal et énergétique.....	85
3.2.2.1. Le gattilier.....	85
3.2.2.2. L'olivier	85
3.2.2.3. Le noyer.....	86
3.2.3. Plantes agissant sur le métabolisme osseux.....	86
3.2.3.1. L'ortie	86
3.2.3.2. Le pin sylvestre.....	87
3.2.3.3. La prêle des champs	87
3.2.3.4. L'alfalfa	88
3.2.3.5. Le bambou	88
3.2.4. Plantes agissant sur les tissus mous (muscles, ligaments et tendons)	88
3.2.4.1. La valériane	88
3.2.4.2. L'arnica.....	89
3.2.4.3. L'aloès	89
3.2.4.4. La centelle asiatique	89
3.2.4.5. L'ananas.....	89
4. Propriétés et monographies détaillées de la vigne rouge et du ginkgo	91
4.1. La vigne rouge.....	91
4.1.1. Origines	91
4.1.2. Caractéristiques botaniques	92
4.1.3. Composition.....	93
4.1.4. Propriétés	93
4.1.4.1. Protection vasculaire.....	93
4.1.4.2. Action anti-inflammatoire et organo-protectrice.....	94
4.1.4.3. Action anti-infectieuse.....	94
4.1.4.4. Anti-carcinogénèse	94
4.1.4.5. Autres propriétés.....	95
4.1.4.6. Absorption et toxicité	95
4.1.5. Indications thérapeutiques actuelles	95
4.1.5.1. En médecine Humaine.....	95
4.1.5.2. En médecine vétérinaire	95
4.2. Le Ginkgo.....	96
4.2.1. Origines	96
4.2.2. Caractéristiques botaniques	97
4.2.3. Composition.....	97
4.2.4. Propriétés	97
4.2.4.1. Action vasculaire	98

4.2.4.2. Protection cellulaire et action antioxydante.....	98
4.2.4.3. Action anti-inflammatoire	98
4.2.4.4. Action antiagrégante plaquettaire et érythrocytaire.....	98
4.2.4.5. Interférence avec les mécanismes cellulaires	98
4.2.5. Toxicité et carcinogénèse	99
4.2.6. Indications thérapeutiques actuelles	99
4.2.6.1. En médecine humaine.....	99
4.2.6.2. En médecine vétérinaire	99
Contexte, position du problème et objectifs de l'étude.....	101
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE</u>	103
I- Cadre de l'étude.....	105
II- Matériel.....	105
1. Substances utilisées	105
1.1. Phényléphrine.....	105
1.2. Acétylcholine	106
1.3. L-NAME	106
1.4. ODQ	107
1.5. Homocystéine.....	108
1.6. Tempol	108
1.7. Vigne rouge	108
1.8. Ginkgo (GB).....	108
1.9. Solution de Krebs	108
2. Matériel animal	109
3. Dispositif d'étude des organes	109
III- Méthodes	110
1. Prélèvement et préparation des vaisseaux	110
2. Test endothélial	111
3. Protocoles expérimentaux : effet vasorelaxant.....	111
4. Protocoles expérimentaux : effet antioxydant.....	112
5. Expression des résultats et analyse statistique	112
IV- Résultats	113
1. Etude de l'effet vasorelaxant.....	113
1.1. Etude des effets vasorelaxants de la vigne rouge.....	113

1.1.1.	Effet vasorelaxant de la vigne rouge	113
1.1.2.	Effets de l'inhibition des NO-synthase et guanylate cyclase	114
1.1.3.	Interaction entre la VR et le GB sur les veines digitées de chevaux	114
1.2.	Etude des effets vasorelaxants du <i>Ginkgo biloba</i>	115
1.2.1.	Effet vasorelaxant du ginkgo	115
1.2.2.	Effet de l'inhibition de la NO-synthase et de la guanylate cyclase	116
1.3.	Comparaison des effets vasorelaxants de la vigne rouge et du ginkgo	117
2.	Etude des effets antioxydants	118
2.1.	Etablissement des courbes de référence en présence de tempol	118
2.2.	Etude de l'effet antioxydant de la VR.....	119
2.3.	Etude de l'effet du GB sur la réactivité des veines de chevaux ayant subi un stress oxydant.....	120
V-	Discussion.....	121
1.	Effets vasorelaxants.....	122
1.1.	L'effet vasorelaxant de la VR	123
1.2.	L'effet vasorelaxant du ginkgo	124
1.3.	Interaction et comparaison de l'efficacité des deux plantes.....	126
2.	Effets antioxydants.....	127
3.	Validité des résultats et limites de l'expérimentation	128
4.	Implication du travail dans le traitement de la fourbure et perspectives.....	130
	Conclusion générale et perspectives	132
	Bibliographie.....	133

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Photographie d'une coupe anatomique sagittale du pied de cheval (d'après <i>Denoix, 2000</i> (adapté))	26
Figure 2 : Schéma de coupe sagittale du pied (<i>Raynor, 2006</i>).....	26
Figure 3 : Coupe microscopique montrant les lamelles épidermiques d'après <i>Pollitt, 2007</i> ..	27
Figure 4 : Photographie d'une coupe sagittale du pied d'un cheval fourbu (<i>van Eps, 2010</i>) ..	28
Figure 5 : Coupe histologique montrant la séparation podophylle- kéraphylle chez un cheval fourbu (<i>van Eps, 2010</i>).....	28
Figure 6 : Schéma montrant les principaux vaisseaux du membre antérieur distal (<i>Raynor, 2006</i>).....	29
Figure 7 : Plastination montrant la vascularisation du sabot (<i>Denoix, 2000</i>)	30
Figure 8 : Schéma montrant l'engrènement des lamelles du podophylle et du kéraphylle ainsi que la vascularisation dermique (<i>Pollitt, 2007</i>)	30
Figure 9 : Schéma montrant la vascularisation de l'os sésamoïde distal et de la phalange distale (<i>Pollitt, 1995</i>).....	31
Figure 10 : Photographie montrant un cheval fourbu en position antalgique caractéristique afin d'alléger le poids supporté par son avant-main (<i>Pollitt, 2004</i>).....	35
Figure 11 : Coupe sagittale de pied de cheval montrant la bascule de la phalange distale (DP) par rapport à la paroi dorsale du sabot (DHW) (<i>Pollitt, 2004</i>)	36
Figure 12 : Phlebogramme (<i>Rucker, 2010</i>)	36
Figure 13 : Schéma montrant l'enchaînement des différentes phases de la fourbure	37
Figure 14 : Schéma montrant les phénomènes pathologiques à l'origine de la séparation podophylle-kéraphylle.....	43
Figure 15 : Photographie d'un coussin en mousse en (A) et son positionnement sur le pied du cheval (B) (<i>Mitchell, 2015</i>)	46
Figure 16 : Photographie montrant la ferrure en cœur utilisée dans les cas de fourbure	47
Figure 17 : Photographie d'une résection de la paroi du sabot (<i>Rucker, 2010</i>)	54
Figure 18 : Schéma récapitulatif des composantes de la gestion de la fourbure	56
Figure 19 : Schéma montrant les 12 méridiens du cheval ainsi que les interactions avec les éléments.....	59
Figure 20 : Représentation des lois du cycle des 5 éléments (<i>Senné, 2005</i>)	59
Figure 22 : Schéma montrant les points d'acupuncture d'un pied antérieur (<i>Schoen, 1994</i>) .	60
Figure 21 : Schéma montrant différents points d'acupuncture à traiter lors de fourbure (<i>Fleming, 1994</i>).....	60
Figure 23 : Fruits et feuilles de cassissier	77
Figure 24 : Fleurs et feuilles de <i>Vinca rosea L.</i>	78
Figure 25 : <i>Filipendula ulmaria L.</i> , sommités fleuries	79
Figure 26 : <i>Scrophularia nodosa L.</i>	80
Figure 27 : <i>Salix alba L.</i> , écorce	80
Figure 28 : <i>Curcuma longa L.</i> , rhizomes	81
Figure 29 : <i>Hamamelis virginiana</i> , feuilles et fleurs.....	82
Figure 30 : <i>Aesculus hippocastanum L.</i> , feuilles et fruits	83
Figure 31 : <i>Melilotus officinalis L.</i> , sommités fleuries	84
Figure 32 : <i>Vitex agnus-castus L.</i> , sommités fleuries	85

Figure 33 : <i>Urtica dioica</i> L., parties aériennes.....	86
Figure 34 : <i>Vitis vinifera</i> , raisin.....	92
Figure 35 : <i>Vitis vinifera</i> , feuille	92
Figure 36 : Forme topologique du <i>trans</i> -resveratrol	93
Figure 38 : <i>Ginkgo biloba</i> , feuille	97
Figure 37 : <i>Ginkgo biloba</i> , arbre	96
Figure 39 : Schéma moléculaire du chlorhydrate de phényléphrine	105
Figure 40 : Schéma moléculaire du chlorure d'Ach	106
Figure 41 : Schéma moléculaire du L-NAME	106
Figure 42 : Schéma du fonctionnement de la NO-synthase	107
Figure 43 : Schéma moléculaire de l'ODQ	107
Figure 44 : Schéma du mécanisme d'action cellulaire de l'ODQ.....	107
Figure 45 : Schéma moléculaire de l'Hmc.....	108
Figure 46 : Photographie du montage et agrandissement sur les cuves à organes isolés.....	109
Figure 47 : Photographie de l'acquisition des données par le logiciel Acqknowledge.....	110
Figure 48 : Veine digitée de cheval après dissection	111
Figure 49 : Courbes concentration-réponse cumulatives à la vigne rouge sur les veines digitées de intactes ou dénudées de chevaux	113
Figure 50 : Courbes concentration-réponse cumulatives à la vigne rouge sur les veines digitées de chevaux préalablement traitées ou non avec du L-NAME à 10^{-4} M ou de l'ODQ à 10^{-6} M.....	114
Figure 51 : Courbes concentration-réponse cumulatives à la vigne rouge sur les veines digitées de chevaux témoins ou incubés avec du GB (3.10^{-5} g/L).....	115
Figure 52 : Courbes concentration-réponse cumulatives au ginkgo sur les veines digitées de chevaux intactes ou dénudées	116
Figure 53 : Courbes concentration-réponse cumulatives au ginkgo sur les veines digitées de chevaux préalablement traitées ou non avec du L-NAME (10^{-4} M) ou de l'ODQ (10^{-6} M) .	117
Figure 54 : Courbes concentration-réponse cumulatives au ginkgo et à la vigne rouge sur les veines digitées de chevaux	118
Figure 55 : Courbes concentration-réponse cumulatives à l'Ach sur des veines digitées provenant de chevaux témoins ou traitées par l'Hmc (1 mM) ou par l'Hmc + tempol (1 mM)	119
Figure 56 : Courbes concentration-réponse cumulatives à l'Ach sur les veines digitées de chevaux témoins ou traitées par l'Hmc (1 mM) ou par l'Hmc (1 mM) + VR (3.10^{-5} g/L) ..	120
Figure 57 : Courbes concentration-réponse cumulatives à l'Ach sur les veines digitées de chevaux témoins ou traitées par l'Hmc (1 mM) ou par l'Hmc (1 mM) + GB (10^{-4} g/L)	121
Figure 58 : Schéma illustratif de la voie de signalisation cellulaire après fixation de l'Ach à son récepteur conduisant à la relaxation des cellules musculaires lisses (<i>Lodish, 2005</i>).....	122
Figure 59 : Schéma proposant plusieurs mécanismes d'action possibles des composants de la VR	124
Figure 60 : Schéma proposant des mécanismes d'action du GB sur les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses conduisant à leur relaxation	126
Figure 61 : Diagramme représentant un ensemble de molécule lors d'un test in-vitro (A) ou lors de l'exposition cellulaire après ingestion orale (B) d'un extrait de plantes (d'après <i>Wynn, 2007</i> , adapté).....	129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les effets recherchés et les limites majeures des principales molécules utilisées dans le traitement de la fourbure	53
Tableau II : Recettes homéopathiques en cas de fourbure aigue en complément du traitement conventionnel	62
Tableau III : Recettes homéopathiques en cas de fourbure chronique (en plus du suivi radiologique et de la ferrure adaptée).....	63
Tableau IV : Récapitulatif des principales plantes utilisées en pathologie locomotrice avec leurs indications cliniques	90
Tableau V : Composition de la solution de Krebs	109

LISTE DES ABREVIATIONS

Ach : Acétylcholine
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine Mono-Phosphate
ARN : Acide Ribonucléique
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
CCRC : Courbe Concentration-Réponse Cumulative
CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
COX : Cyclo-oxygénase
DMSO : Diméthyl Sulfoxide
ED : Eau Distillée
EPS : Extrait Phytostandardisés
ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène
GABA : Acide γ -aminobutyrique
GB : *Ginkgo biloba*
GMPc : Guanosine Mono-Phosphate cyclique
GPX : Glutathion peroxydase
GTP : Guanosine Tri-Phosphate
Hmc : Homocystéine
IGF : Insulin Growth Factor
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
IMAO : Inhibiteur de la Monoamine oxydase
IV : Intraveineux
LOX : Lipo-oxygénase
LPS : Lipopolysaccharide
MMP : Métalloprotéase
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Parties aériennes
PE : Phényléphrine
PEL : Lamelle épidermique primaire
PO : *Per os*
SIPF : Suspension intégrale de plantes fraîches
SEL : Lamelle épidermique secondaire
SOD : Superoxyde Dismutase
TM : Teinture mère
TNF α : Tumor Necrosis Factor α
VR : Vigne Rouge

INTRODUCTION

La fourbure équine est une pathologie systémique souvent grave qui est relativement fréquente dans la population d'équidés (et notamment de poneys) domestiques. Bien qu'en général, elle se présente sous la forme typique d'une boiterie aiguë sévère qui touche surtout les membres antérieurs (mais peut aussi toucher les quatre membres) accompagnée d'une douleur intense; elle peut aussi progresser sur un mode subaiguë voire évoluer vers la chronicité et nécessite une attention particulière de la part du vétérinaire mais aussi des propriétaires, cavaliers et entraîneurs.

La fourbure est une affection qui a des causes très variées mais on peut en distinguer deux grands types. Les fourbures mécaniques (dues à des traumatismes, au report de poids sur un membre lors de suppression d'appui du membre controlatéral...) ou endotoxémiques (affections systémiques secondaires à une endométrite post-partum, pleuropneumonie par exemple) qui peuvent toucher n'importe quel cheval, et les fourbures endocriniennes qui touchent les animaux prédisposés (syndrome métabolique équin ou syndrome de dysfonctionnement de la *pars intermedia* de l'hypophyse).

Il existe plusieurs théories sur la pathogénie de la fourbure faisant intervenir de nombreux facteurs dont le rôle n'est pas encore totalement élucidé. Les principaux étant l'installation de l'hypoperfusion podale et de l'inflammation qui conduisent à la désolidarisation du podophylle et du kéraphylle. C'est cette désolidarisation qui signe le début de la phase clinique.

Dans l'évolution de la maladie, la 3^e phalange a tendance à basculer ce qui assombrit considérablement le pronostic sportif et met en danger la vie du cheval. Chez les animaux atteints de fourbure chronique on peut observer des anomalies de conformation du pied et de pousse de la corne.

Le rôle du vétérinaire lors de cas de fourbure est d'éviter l'aggravation des signes cliniques et d'empêcher l'évolution de la maladie vers la chronicité. Cependant, à ce jour, l'arsenal thérapeutique efficace à notre disposition dans ces cas reste assez limité. En effet, de nombreux traitements sont utilisés sur le terrain mais aucun n'est très satisfaisant. Il est donc nécessaire de trouver de nouvelles solutions efficaces permettant la gestion de cas tels que ceux-ci.

D'ailleurs, ces solutions pourraient se trouver dans les médecines dites "alternatives" qui ont de plus en plus d'attrait pour les propriétaires de chevaux. C'est le cas de la phytothérapie, qui a la réputation d'être une médecine douce et peu toxique pour l'organisme. En effet, de plus en plus de spécialités contenant des plantes sortent sur le marché vétérinaire et rencontrent un franc succès chaque année.

Malheureusement, la plupart des plantes utilisées ne bénéficient pas d'études scientifiques qui prouvent réellement leur efficacité et leur innocuité pour l'organisme.

De plus, le rôle majeur que semblent jouer les vaisseaux digités, et en particulier les veines dans la pathogénie de la fourbure pourrait être une clé dans le traitement de cette pathologie.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail sur la vigne rouge (*Vitis vinifera L*) et le ginkgo (*Ginkgo biloba*) qui sont connus pour leurs propriétés vasoactives et surtout antioxydantes. L'objectif de cette étude est d'évaluer leurs effets, notamment vasorelaxants et antioxydants, ainsi que leur éventuelle synergie d'action sur des vaisseaux digités de chevaux a priori sains.

Ce travail se présente en deux parties. La première est une synthèse bibliographique qui fait le point sur les connaissances actuelles sur la fourbure ainsi que sur la phytothérapie. La deuxième concerne l'étude *in vitro* des effets de la vigne rouge et du ginkgo sur les vaisseaux digités de chevaux.

PREMIERE PARTIE :

**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

I- La fourbure équine : une pathologie complexe et difficile à traiter

Cette partie de l'exposé présente les bases anatomiques et physiologiques du pied du cheval nécessaires pour comprendre les lésions intervenant lors de la fourbure équine. Elle évoque ensuite rapidement les éléments épidémiologiques et facteurs de risques ainsi que les phases de la maladie. Puis développe les mécanismes et théories qui peuvent en être à l'origine. Pour finir, elle expose les traitements conventionnels ou non possibles de la fourbure.

1. Rappels sur le pied du cheval

1.1. Structure

1.1.1. Anatomie

Le pied est un élément extrêmement important dans la locomotion du cheval d'où l'adage « pas de pied, pas de cheval ». C'est pourquoi il faut comprendre comment il est fait pour pouvoir appréhender les pathologies qui en découlent.

D'un point de vue osseux, le pied est composé de l'extrémité distale de la phalange moyenne, de la phalange distale et d'un os sésamoïde distal accompagnés des cartilages unguulaires qui prolongent proximement et palmairement la dernière phalange. La dernière phalange est enchâssée dans la boîte cornée ou sabot. A ces éléments s'ajoutent les tissus mous : tendons des muscles fléchisseurs superficiel et profond du doigt, et du muscle extenseur dorsal du doigt, de nombreux ligaments dont le rôle est d'unir des parties osseuses décrites ci-dessus, capsules articulaires, et bien entendu la bourse podotrochléaire ou coussinet digital... (Figures 1 et 2).

1.1.2. Histologie

Le sabot peut être considéré comme une prolongation de la peau et de ses annexes. Dans ce cadre, il est composé grossièrement d'une paroi qui correspond à l'épiderme et d'un chorion (membrane kératogène) correspondant au derme. A l'intérieur du compartiment délimité par le derme, se trouvent les éléments décrits ci-dessous.

La paroi du sabot est constituée de trois couches avasculaires:

- Le *stratum externum* (corne), couche la plus externe, dont le périople fait partie et composé de corne souple ;
- Le *stratum medium*, un épithélium stratifié squameux et kératinisé qui s'assemble en tubules cornés parallèles entre eux et se trouvent associés à de la corne inter-tubulaire plus solide que la précédente ;

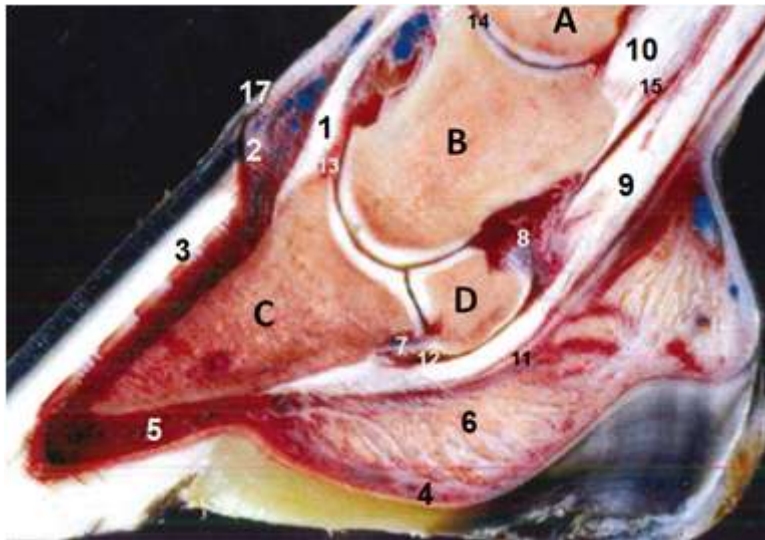
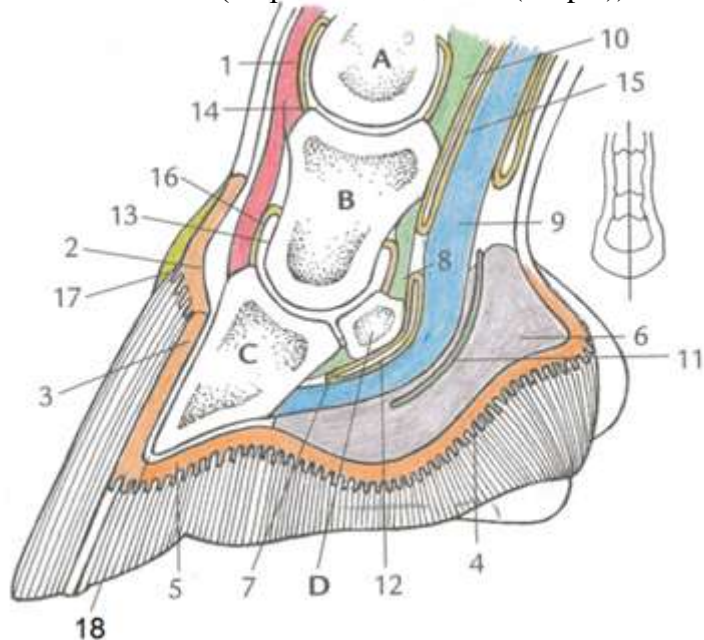


Figure 1 : Photographie d'une coupe anatomique sagittale du pied de cheval (d'après Denoix, 2000 (adapté))



Légendes

- A. Phalange proximale
- B. Phalange moyenne
- C. Phalange distale
- D. Os sésamoïde distal

- 1. Tendon du muscle extenseur commun du doigt
- 2. Pododerme de la couronne
- 3. Podophylle
- 4. Pododerme de la fourchette
- 5. Pododerme de la sole
- 6. Coussinet digital
- 7. Ligament sésamoïdien distal impair
- 8. Ligaments sésamoïdiens collatéraux
- 9. Tendon du muscle fléchisseur profond du doigt
- 10. Ligament sésamoïdien droit
- 11. Ligament annulaire digital distal
- 12. Bourse synoviale podotrochléaire (naviculaire)
- 13. Cavité synoviale de l'articulation inter-phalangienne distale
- 14. Cavité synoviale de l'articulation inter-phalangienne moyenne
- 15. Gaine synoviale digitale des muscles fléchisseurs
- 16. Capsule de l'articulation inter-phalangienne distale
- 17. Périople
- 18. Ligne blanche

Figure 2 : Schéma de coupe sagittale du pied (Raynor, 2006)

- Le *stratum internum* (kéraphylle). Ce kéraphylle, plus mou se compose de lamelles épidermiques primaires (PEL) et secondaires (SEL) (Figure 3).

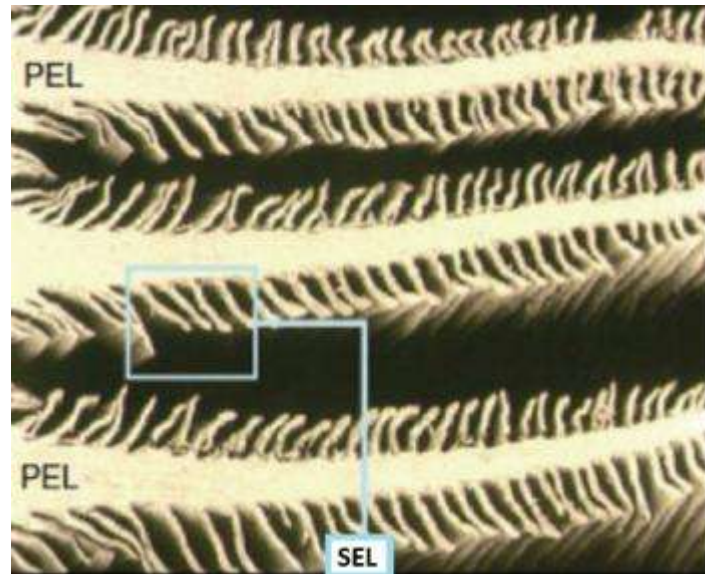


Figure 3 : Coupe microscopique montrant les lamelles épidermiques primaires (PEL) et secondaires (SEL) du kéraphylle, d'après C. Pollitt, 2007(adapté).

Chaque pied de cheval adulte a entre 500 et 600 lamelles primaires. Chaque lamelle primaire donne 100 à 150 lamelles secondaires (Mitchell, 2015 ; Pollitt, 2010).

Les lamelles épidermiques secondaires sont recouvertes d'une membrane basale, qui forme la jonction dermo-épidermique (Katz, 2012).

A la surface de celles-ci se trouvent des cellules épidermiques, liées d'un côté aux lamelles par des hémidesmosomes et de l'autre à la matrice extracellulaire et aux fibres de collagène.

Par ailleurs, on note parmi les structures remarquables, la présence de cinq chorions :

- Périoplique : partie proximale de la paroi du sabot qui est la prolongation du derme de la couronne ;
- Coronaire qui comporte une vascularisation très importante et forme le bourrelet coronaire avec le chorium périoplique ;
- Pariétal ou podophylle qui présente des lames qui s'enchevêtrent dans celles du kéraphylle. Un périoste modifié l'uni à la face dorsale de la phalange distale ;
- Solaire : recouvre la face solaire du sabot ;
- Furcal ou tissu velouté richement vascularisé et innervé.

Il est aussi décrit une membrane kératogène qui fait partie du chorium et plus précisément composée du bourrelet, du podophylle et du tissu velouté.

Le membre est en "suspension" dans le sabot. L'adhésion de la 3^e phalange est permise par l'engrènement de lamelles dermiques du podophylle (chorion attaché à la 3^e phalange) et les lamelles épidermiques du kéraphylle (*stratum internum*). Ainsi, la phalange distale et le sabot forment un ensemble compact et solide.

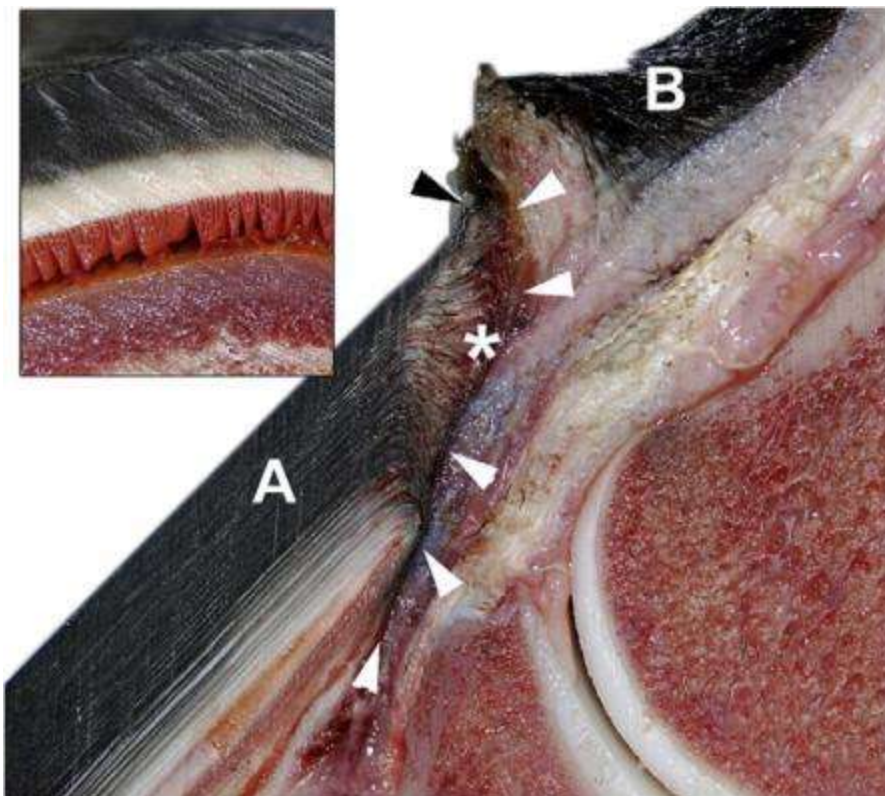


Figure 4 : Photographie d'une coupe sagittale du pied d'un cheval fourbu montrant la déformation de la paroi du sabot (A) et la dépression sub-coronaire (B) d'après van Eps, 2010

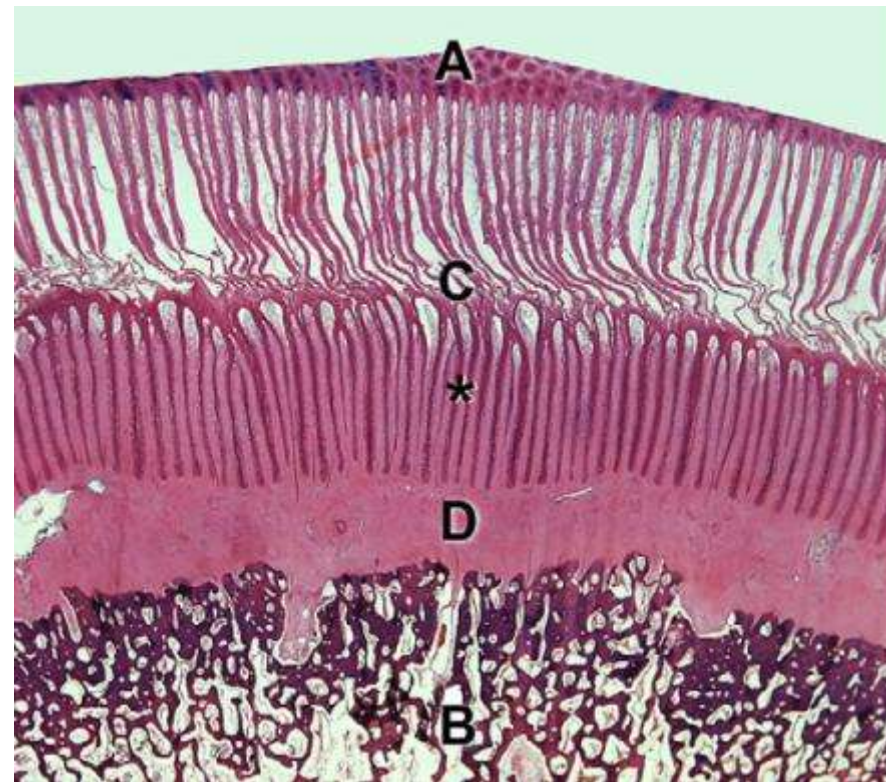


Figure 5 : Coupe histologique montrant la séparation podophylle-kéraphylle chez un cheval fourbu. Avec le *stratum externum* (A), la phalange distale (B), la séparation des lamelles (C), le derme sublamellaire, et des lamelles épidermiques dysplasiques (*) d'après van Eps, 2010

1.1.3. Dans le cas de la fourbure

Chez les animaux atteints de fourbure, il y a une désorganisation cellulaire et tissulaire qui conduit à la séparation du podophylle et du kéraphylle.

Une étude de *van Eps et al.* en 2010 (b) a réalisé des coupes anatomiques (Figure 4) et histologiques (Figure 5) de pieds de chevaux atteints de fourbure. Les images suivantes montrent la désunion des lamelles épidermiques et du podophylle.

1.2. Vascularisation

La plupart des vaisseaux des pieds, antérieurs et postérieurs se trouvent en face caudale du membre. Les principales artères et veines du membre distal proviennent des vaisseaux communs palmaires (membres antérieurs) et plantaires (membres postérieurs) latéraux et médiaux. Ces vaisseaux cheminent le long du métacarpe et métatarse principal. Puis, ils se divisent en regard du creux du paturon, en artères et veines digitales propres palmaires et plantaires médiales et latérales (Figure 6).

Ceux-ci s'anastomosent ensuite au niveau de la couronne en plexus artériels et veineux coronaires pour plonger à l'intérieur de la boîte cornée pour donner une arche terminale sur la face solaire de la 3e phalange (Figures 7 et 8).

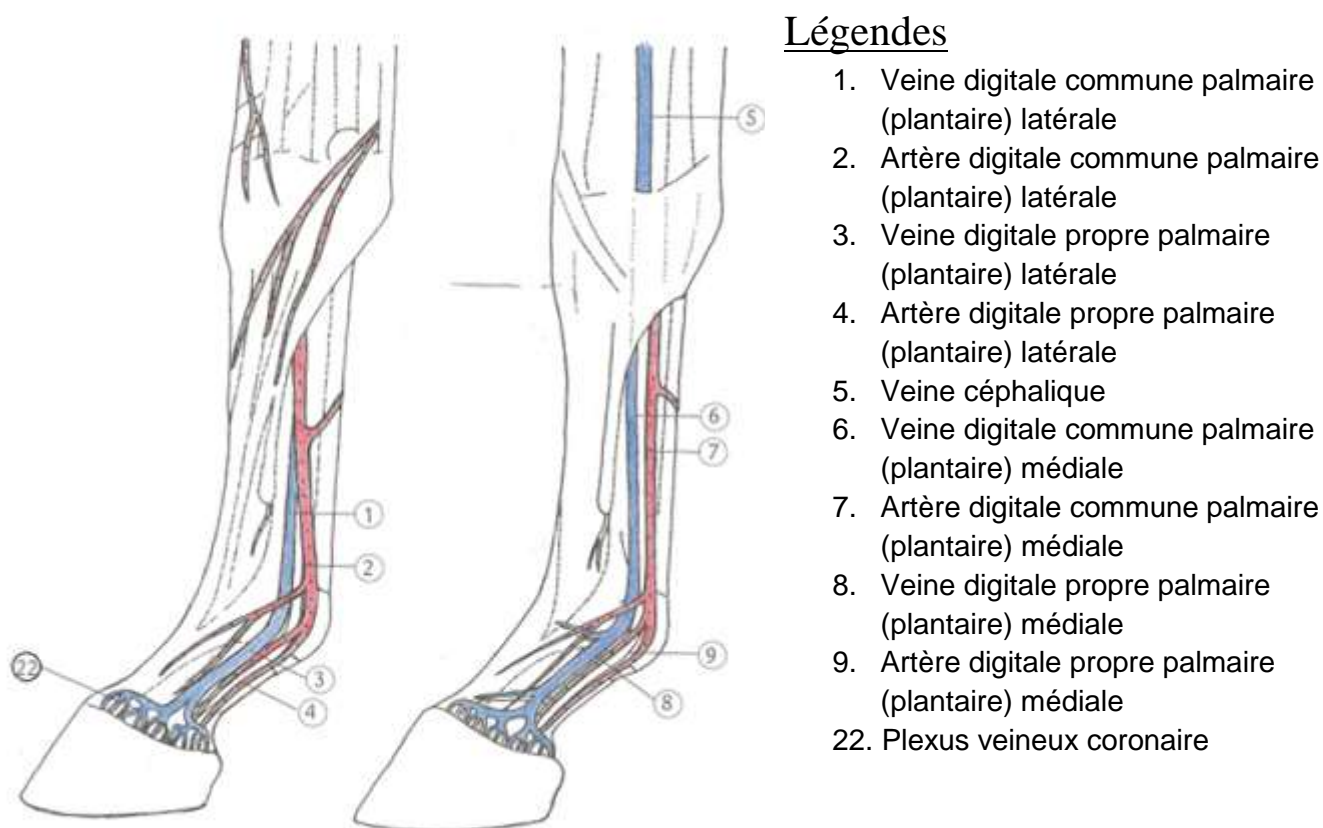
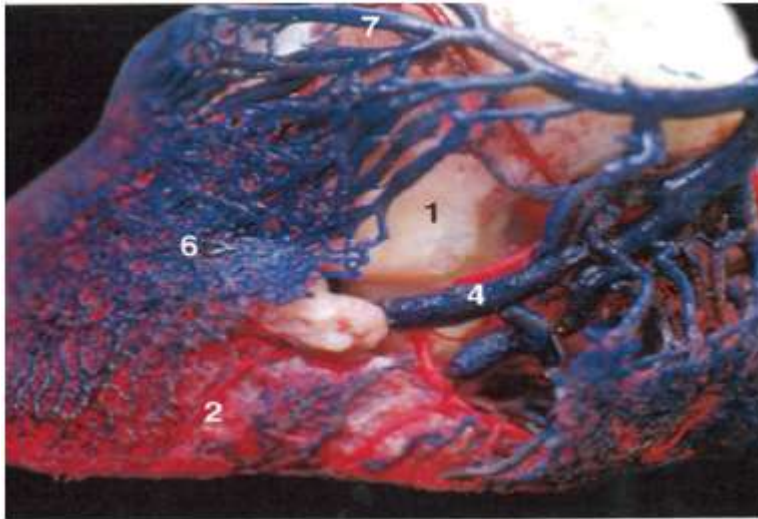


Figure 6 : Schéma montrant les principaux vaisseaux du membre distal, de l'antérieur en vue latérale (A), médiale (B) (*Raynor, 2006*)



Légendes

1. Phalange moyenne
2. Phalange distale
3. Vide
4. Veine digitale propre palmaire
5. Vide
6. Plexus pariétal
7. Veine coronale

Figure 7 : Plastination montrant la vascularisation du sabot (*Denoux, 2000*)

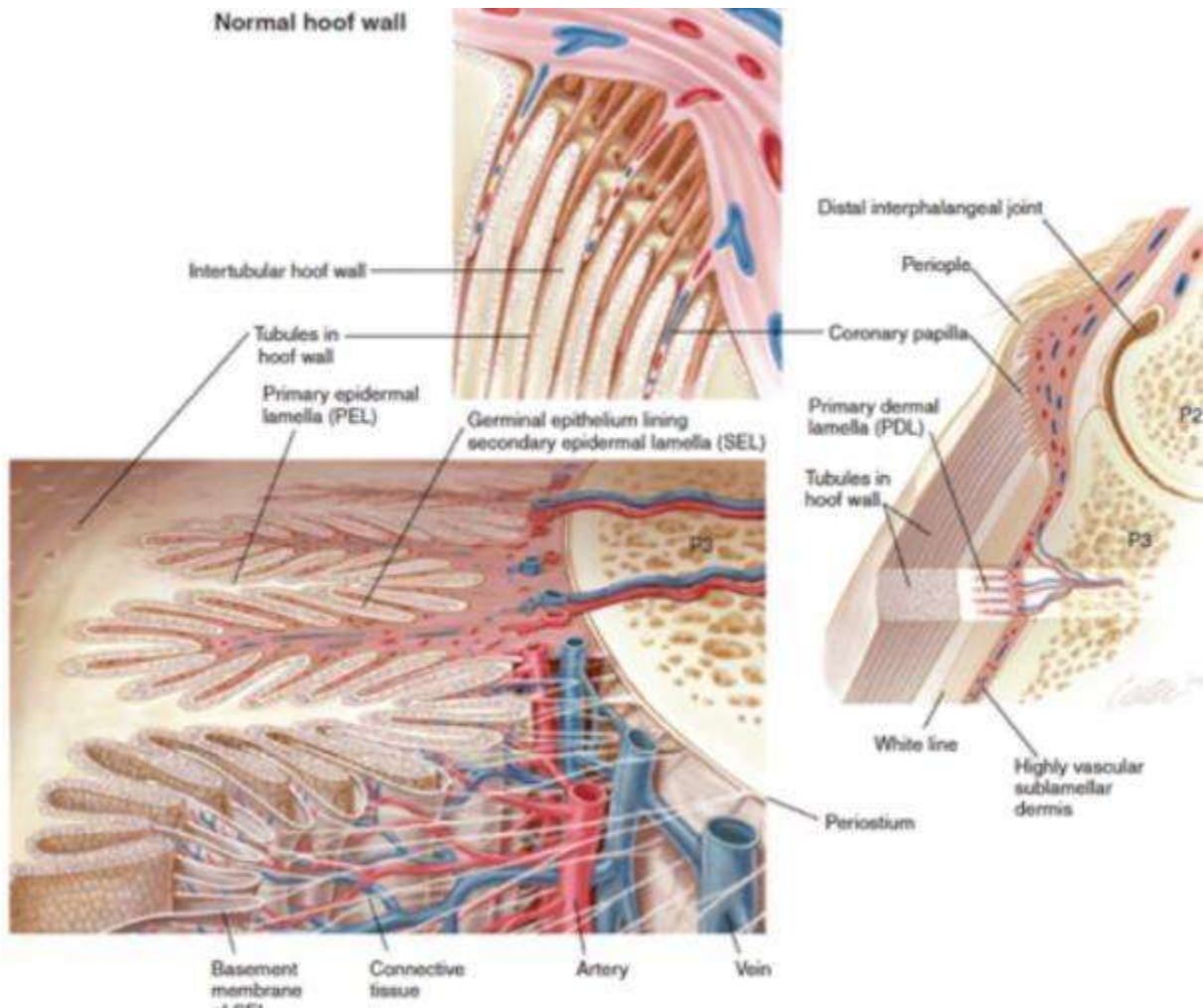


Figure 8 : Schéma montrant l'engrènement des lamelles du podophylle et du kéraphylle ainsi que la vascularisation dermique (*Pollitt, 2007*)

La microcirculation du pied possède une architecture très particulière. Il existe trois plexus veineux qui sont anastomosés : le plexus dorsal, le plexus palmaire ou plantaire et le plexus veineux coronal. En plus des réseaux capillaires présents en grande quantité, on trouve également de nombreuses anastomoses artério-veineuses entre les artères et les veines axiales des lamelles dermiques (Figure 9). Ces anastomoses sont des endroits propices aux shunts artério-veineux (circuit à plus basse pression que dans le réseau capillaire). Ces vaisseaux, extrêmement fins se trouvent au niveau de l'interface laminaire.

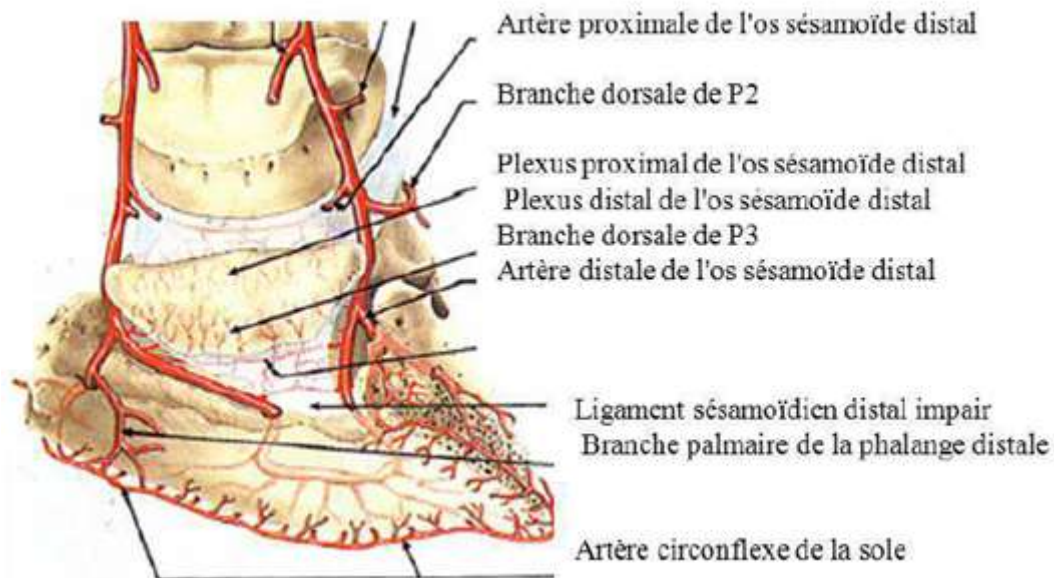


Figure 9 : Schéma montrant la vascularisation de l'os sésamoïde distal et de la phalange distale (*Pollitt, 1995*)

Les veines du pied en amont des veines digitales propres sauf veines caudales du sabot ont la particularité de ne pas posséder de valves empêchant le retour du sang, cela permet une évacuation plus rapide du sang hors du pied. Par ailleurs, ces veines possèdent une couche musculaire assez épaisse ce qui leur permet un tonus vaso-moteur relativement important par rapport aux autres veines de l'organisme (*Katz, 2012*) mais qui favorise la formation d'œdème à leur niveau et qui explique la plus grande sensibilité des veines aux agents vasoconstricteurs (*Peroni, 2006*).

Il est alors aisé de comprendre qu'une lésion du tissu podal peut entraîner facilement une compromission de la vascularisation du tissu, et inversement.

1.3. Physiologie et biomécanique

1.3.1. Nutrition cellulaire et irrigation sanguine

C'est le pododerme qui est la structure vascularisée du pied et qui a une fonction de support (mécanique, nutritif...). Donc la survie du kéraphylle et de la paroi dépend de celui-ci.

La membrane basale ainsi que les anastomoses artério-veineuses sont des éléments essentiels car ils permettent d'une part l'intégrité mécanique du pied mais aussi le contrôle de paramètres vitaux du pied comme la thermorégulation, l'échange de nutriments (*Katz, 2012*), l'équilibrage de la pression sanguine dans le pied.

Néanmoins lorsque les anastomoses sont complètement dilatées, le débit sanguin au niveau des réseaux capillaires est très fortement réduit. Lors d'épisodes longs, cela compromet la viabilité des cellules avasculaires du kéraphylle à cause de l'ischémie qui en résulte (*Orsini, 2009*).

La circulation du sang dans le pied est favorisée par plusieurs éléments :

- L'absence de valvules veineuse qui facilite le passage du sang
- Le petit calibre des veines et le nombre important de capillaires
- Les nombreuses anastomoses ou shunts artério-veineux
- L'effet mécanique de la locomotion

L'irrigation du pied fonctionne sur le même principe qu'une pompe grâce à sa composante élastique : lorsque le pied est en appui, la surpression provoquée collabe les vaisseaux (surtout les veines), et expulse le sang hors du pied. Au soutien, une dépression intervient et crée un "appel" de sang dans le pied.

Les cellules épithéliales du *stratum internum* contiennent des cellules germinatives qui lors du renouvellement cellulaire, se multiplient, se kératinisent pendant la maturation et forment une nouvelle couche de corne.

1.3.2. Biomécanique et déformation du pied

D'un point de vue biomécanique, la structure élastique formée par le podophylle et le kéraphylle supporte la plus grande partie du poids du corps. C'est grâce à cela qu'en phase d'appui du membre les forces de pression verticales sont redirigées vers les parois du sabot qui s'écartent et ainsi évitent que la 3e phalange ne transperce la sole (*van Eps, 2010b*).

En charge, la 3e phalange est soumise à quatre forces:

- les forces compressives de l'articulation 2-3 phalangienne
- les forces exercées par le sol sur la surface solaire
- les forces de tension en regard du *processus extensorius* (insertion du tendon extenseur commun), et au niveau de l'insertion sur la face palmaire du tendon fléchisseur profond du doigt.

Ces forces provoquent des mouvements relatifs de la 3e phalange dans la boîte cornée, ainsi et surtout qu'une déformation (étirement/ compression) du chorion sous-jacent ainsi que de tous les tissus mous (*Mitchell, 2015*).

En résumé :

Le pied est une structure essentielle et complexe (architecture et fonctionnement) dont l'équilibre demeure fragile.

La suspension de la phalange distale à l'intérieur de la boîte cornée est permise par l'enchevêtrement des lamelles du kéraphylle (structure épidermique) et du podophylle (structure dermique). La nutrition du kéraphylle (avasculaire) provient de la proximité avec le podophylle (richement vascularisé).

Cette cohésion entre ces deux structures est compromise voire détruite en cas de fourbure (podophyllite aseptique diffuse).

2. Facteurs de risque et causes de la fourbure

2.1. Facteurs de risque

Des facteurs de risque ont été mis en évidence à travers différentes études (*Bailey, 2004*) :

- La race: les races rustiques comme les poneys, les ânes, les chevaux lourds...
- L'âge: augmentation du risque sans doute dû à l'augmentation de la fréquence d'apparition des troubles endocriniens chez les chevaux vieillissants.
- Le sexe : les juments semblent plus prédisposées que les étalons. Les hongres semblent être les moins à risque de fourbure.
- Le poids: les chevaux qui ont un poids supérieur à 550 kg par pression sur la liaison derme – épiderme. Néanmoins, l'obésité ne serait pas un facteur de risque en lui-même.
- L'activité physique intense: chevaux d'endurance (prévalence de 0,5% lors de compétitions internationales) à cause des microtraumatismes engendrés par la qualité du sol variable.
- La récurrence des épisodes de fourbure.

2.2. Causes

Malgré le manque de données concernant la prévalence de la maladie dans nos régions, il est très probable que la fourbure soit une des maladies les plus fréquentes dans la population équine.

Elle a de nombreuses causes primaires (*Bailey, 2003; Cohen, 1994; Robert, 2003; Heymering, 2010; Mitchell 2015*):

- Les sepsis avec endotoxémie suite à des métrites post-partum, des colites, des pleuropneumonies... dues ou non à des bactéries Gram négatif ;
- Les reports de poids notamment lors de suppression d'appui du membre controlatéral (boiteries, fractures...);
- Les traumatismes répétés comme lors des courses d'endurance ;

- Les intoxications par surcharge en amidon, avocat, noix noire (*Jugulans nigra*) ...

Dans les études, il existe différentes manières d'induire expérimentalement une fourbure :

- Par surcharge en amidon
- Par administration d'extrait de noix noir ou *Jugulans nigra*
- Par induction d'hyperinsulinémie

3. La fourbure en trois phases

La fourbure est un phénomène évolutif. Trois phases sont communément décrites, la phase préclinique ou de développement, la phase clinique ou aigue et enfin la phase chronique (Pollitt, 2004 ; Hood, 1993).

3.1. Phase de développement

Cette phase est asymptomatique, elle correspond au développement des mécanismes aboutissant à la séparation du podophylle et du kéraphylle. Il semblerait que le plus important soit l'ischémie-reperfusion du derme.

Elle dure 48 à 72h pendant lesquelles on observe, une infiltration leucocytaire dans les couches de l'épiderme, une distorsion de la lame basale du kéraphylle qui s'étire et s'amincit (Hood, 1993). A cela s'ajoute l'aplatissement des couches de cellules épithéliales malgré l'augmentation des mitoses et une diminution de l'apoptose. L'hyperinsulinémie semble jouer un rôle dans l'altération de la couche basale de l'épithélium par dénaturation du cytosquelette (de Laat, 2013).

3.2. Phase aigue

Elle est caractérisée par l'apparition de la boiterie et d'une douleur manifeste, le plus souvent localisée aux membres antérieurs mais pouvant toucher les quatre membres. La boiterie est qualifiée selon le grade Obel, de 1 à 4. Le grade 1 correspondant à une boiterie légère et intermittente et le grade 4 à une suppression d'appui totale ainsi qu'à un refus total de se déplacer. La formation d'un œdème modéré à sévère des tissus du pied est à l'origine de la douleur intense. La position antalgique adoptée par le cheval est caractéristique (Figure 10). En effet, l'œdème cause une surpression dans la boîte cornée qui est inextensible. En outre, il est rapporté la formation de micro-thrombi à l'intérieur des vaisseaux digités dont la paroi est altérée. A l'examen clinique, on voit une boiterie associée à la présence d'un pouls digité fort, une chaleur du ou des pieds avec à une hyperthermie et une altération de l'état général. Elle dure plusieurs jours et peut évoluer soit vers la guérison, soit la chronicité, et dans les cas les plus graves vers la mort du cheval.



Figure 10 : Photographie montrant un cheval fourbu en position antalgique caractéristique afin d'alléger le poids supporté par son avant-main (*Pollitt, 2004*)

3.3. Phase chronique

Cette phase est caractérisée par le basculement de la phalange distale (Figure 11). Elle intervient quelques heures à plusieurs mois après la phase aiguë. Il y a une atrophie et une dégénérescence des cellules basales et épineuses de l'épithélium puis une nécrose des cellules épithéliales en 10 jours et du derme en 40 jours.

On observe pendant cette phase, des modifications morphologiques du sabot avec des lignes de pousse de corne divergentes, un allongement de la corne en pince pouvant aller jusqu'à la forme de « babouches ». Dans les cas les plus sévères, la phalange peut perforer la sole et on peut même observer un désabottage complet.

Dans cette phase, la compromission de la vascularisation (Figure 12) de la phalange distale favorise la survenue d'un sepsis au bout de 6 à 8 semaines après le début de la phase aiguë (*Rucker, 2010*).

Une complication fréquente de la bascule de la phalange est la formation d'abcès ou fourmière car les tissus mous se décolle de la paroi et créent une cavité qui se remplit d'air et se contamine.

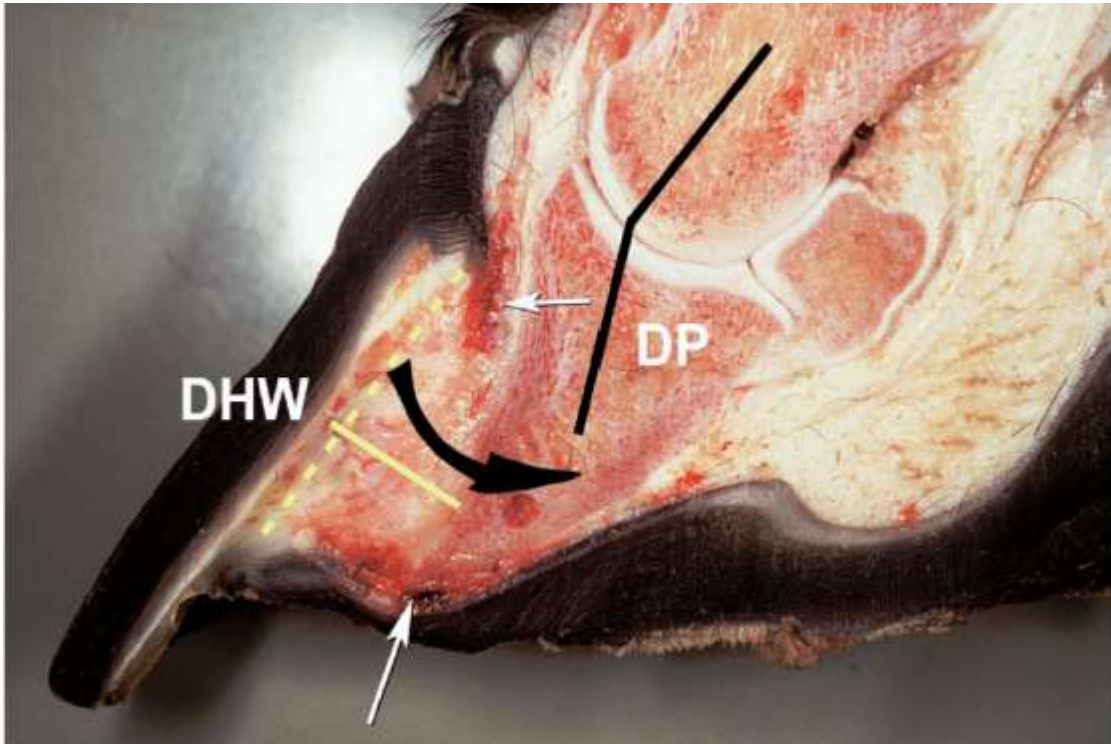


Figure 11 : Coupe sagittale de pied de cheval montrant la bascule de la phalange distale (DP) par rapport à la paroi dorsale du sabot (DHW) (Pollitt, 2004)



Figure 12 : Phlebogramme montrant le défaut vasculaire (flèches) ainsi que le basculement médial de la phalange distale, 1 an après le début d'une phase aigue de

En résumé :

Les grandes étapes de la fourbure sont résumées dans la figure suivante (Figure 13) :

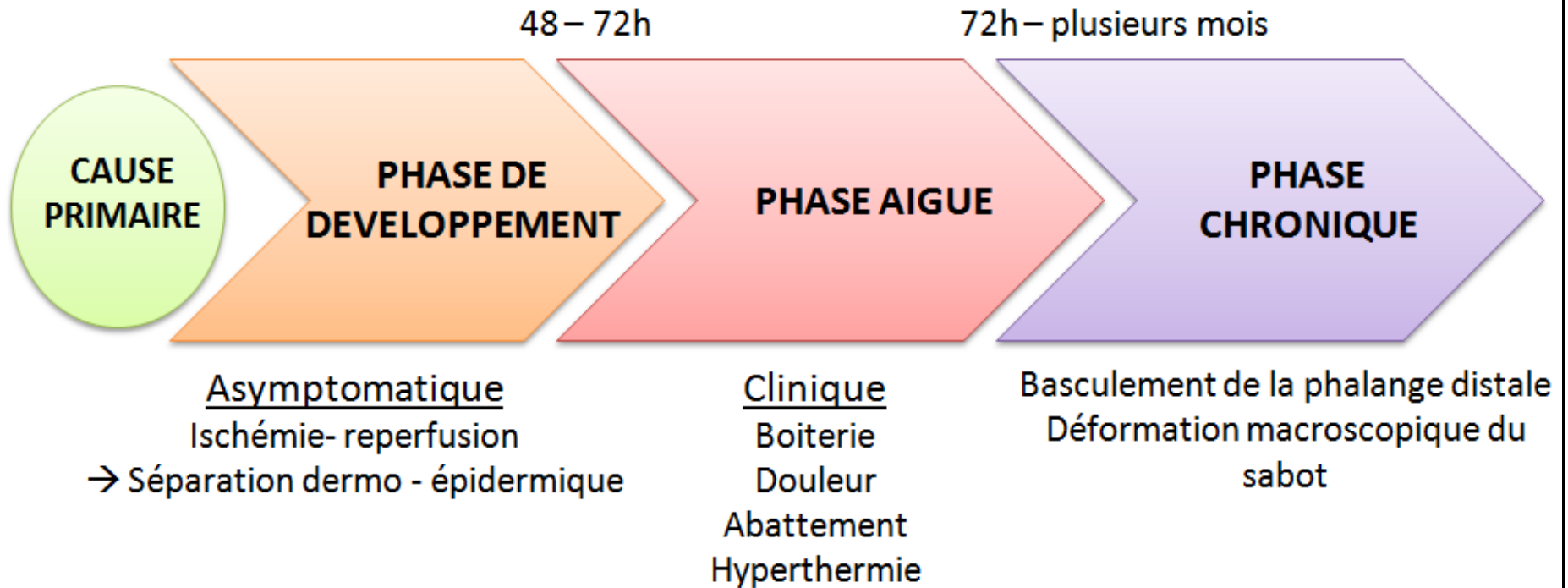


Figure 13 : Schéma montrant l'enchaînement des différentes phases de la fourbure

4. Théories et pathogénie

Malgré le fait que les mécanismes pathogéniques de la fourbure ne soient pas totalement élucidés, différentes théories sont avancées (*Laskoski, 2016*). Cette partie traite de ces mécanismes et de ces théories.

4.1. Théorie vasculaire et ischémie

4.1.1. Installation de l'hypoperfusion podale

Quelle que soit la cause primaire de la fourbure, la théorie vasculaire est la plus constamment évoquée dans les études et c'est la première à se mettre en place.

Elle décrit une vasoconstriction digitale, principalement des veines, qui sont particulièrement sensibles aux agents vasoconstricteurs (*Peroni, 2006*). L'ouverture des shunts artério-veineux peut être associée. L'intervention de cytokines pro-inflammatoires et autres médiateurs est mise en cause. Il en résulte une stase veineuse avec une augmentation des résistances post-capillaires, ce qui provoque un œdème des tissus mous et une nécrose par anoxie.

Au bilan, une hypoperfusion podale s'installe. La sévérité des signes cliniques est corrélée à la durée de cet épisode d'ischémie.

4.1.2. Stase veineuse et altération endothéliale

La stase veineuse favorise la formation de microthrombi et l'agrégation plaquettaire. On notera la libération de substances vasoconstrictrices lors de l'agrégation plaquettaire comme la sérotonine ou encore l'endothéline-1 (*Katz, 2012*). Ces événements conduisent à des troubles hémodynamiques importants à cause des coagulopathies qu'ils induisent (*Hood, 1993*) ainsi que la formation d'œdèmes.

Ces troubles de la coagulation sont renforcés par l'altération endothéliale qui est présente. Celle-ci résulte de tous les événements qui sont en jeu. Le fait que la réponse endothélium-dépendante aux substances vasodilatatrices comme la substance P, la calcitonine ou encore l'insuline soit modifiée en est une preuve de cette altération. Ces médiateurs sont soit sécrétés par l'endothélium ou alors possèdent des récepteurs sur ses cellules (*Katz, 2012 ; Eades, 2010*). La réponse de l'endothélium aux substances vasoactives est donc fortement modifiée, notamment la réponse au monoxyde d'azote (NO). En effet, ce médiateur vasodilatateur est produit dans l'endothélium et diffuse à travers les membranes. Lors d'altération de l'endothélium, il y a une baisse de sa production.

De plus, il a été montré que l'hypoperfusion qui s'installe perturbe fortement le métabolisme cellulaire à cause de l'hypoxie et abolit quasiment la synthèse d'ATP par les cellules. L'épuisement sans renouvellement de la réserve d'ATP entraîne un accroissement de la quantité d'AMP qui est alors transformé en hypoxanthine. Ce métabolite joue alors un rôle important lors de la reperfusion suivant la phase d'ischémie car il est à son tour transformé par la xanthine déshydrogénase en acide urique et anions superoxydes. Ceux-ci conduisent à une accélération du stress oxydatif (*Loftus, 2007*).

4.1.3. Changements hémodynamiques en phase chronique

Au stade chronique, des défauts de perfusion ont été mis en évidence par veinographie (*Hood, 1994*) dans la circulation laminaire sub-murale, le lit coronaire et la circulation solaire. Ce phénomène est aggravé par la compression vasculaire due au basculement de la phalange distale. Plus le défaut est important plus les signes cliniques sont sévères, et les complications fréquentes (sepsis de la 3^e phalange ou abcès...).

4.2. Théorie inflammatoire

Une fois la vasoconstriction levée, on observe des lésions dues à la reperfusion et la ré-oxygénation des tissus. Cela se traduit par un relargage de molécules pro-inflammatoires (de cytokines, d'espèces réactives de l'oxygène ou radicaux libres et d'une infiltration leucocytaire). Celle-ci coïncide avec le début de la phase clinique où l'on observe de la douleur et l'augmentation de la température (des pieds et température centrale) avec apparition d'un pouls digité.

Que l'origine de la fourbure soit infectieuse ou non, elle a toujours une composante inflammatoire probablement consécutive aux troubles vasculaires.

4.2.1. Rôle des espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des molécules produites, dont le principal est l'anion superoxyde, de manière physiologique dans l'organisme, principalement par le métabolisme oxydatif lui-même engendré par l'activité mitochondriale. Dans des conditions normales, la production de ERO est contrebalancée par des systèmes antioxydants tels que la SOD (superoxyde dismutase), la glutathion peroxydase (GPX), la catalase...

Lors d'inflammation, la production d'ERO et donc d'anion superoxyde augmente fortement. Cela est dû à l'activité de la NADPH oxydase et de la myelopéroxydase sur les membranes des granulocytes neutrophiles affluant sur le site inflammatoire. Mais le stress oxydant est aussi engendré par des réactions accompagnant la phagocytose et conduisant à la génération de radicaux hydroxyles de même qu'à celle du peroxyde d'hydrogène.

L'effet principal des ERO est la peroxydation des lipides membranaires cellulaires et intracellulaires puis des protéines et enfin des acides nucléiques (ADN, ARN) (*De Moffarts, 2005*).

Quatre enzymes antioxydantes majeures peuvent être distinguées : la SOD – présente sous 3 isoformes (cytosol, mitochondries et extracellulaires)-, la catalase, la GPX, ainsi que la xanthine-oxydase. Outre les quatre enzymes antioxydantes, d'autres molécules comme le tocophérol, les rétinoïdes ou encore les flavonoïdes peuvent par ailleurs jouer un rôle protecteur vis-à-vis des ERO.

Toutefois, la SOD et la xanthine-oxydase ne sont présentes en très faible quantité voire physiologiquement absentes dans les vaisseaux des tissus lamellaires (*Katz, 2012 ; Eades, 2010*) et aucun accroissement de l'activité de la xanthine-oxydase n'est observé malgré le

stress oxydatif. Ce qui peut expliquer la sensibilité plus élevée des pieds par rapport à d'autres organes vis-à-vis de ce stress.

De façon physiologique, les ERO interviennent dans le fonctionnement cellulaire notamment en augmentant la sensibilité au calcium des cellules musculaires lors de l'exercice. Leur demi-vie, extrêmement courte, rend leur dosage impossible à faire en pratique sur le terrain.

4.2.2. Rôle des cytokines et médiateurs pro-inflammatoires

4.2.2.1. Cytokines

Dans le tissu lamellaire, des cytokines sont produites en conditions normales mais lors de fourbure on note l'augmentation de l'expression du TNF α , de l'IL-6, 8 et 1 β .

Une étude (*de la Rebière, 2011*) a montré que ces cytokines apparaissent dès 3h après l'induction de la fourbure dans les tissus pré-lamellaires. L'IL-1 β a des effets vasomoteurs, pro-coagulants, pro-inflammatoires et augmente la synthèse des métalloprotéases.

Une autre étude (*Burns, 2015*) dont le but était de caractériser l'inflammation chez des poneys soumis à un régime riche en amidon (modèle de fourbure associé à la pâture) a montré que dans ce type de régime, l'augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires lamellaires ainsi que l'infiltration leucocytaire étaient absentes au contraire de l'augmentation de la COX-2 laminaire. Il faut noter que dans cette étude le régime n'a pas été suffisant pour provoquer des fourbures chez les individus étudiés.

Ensuite, dans le modèle d'induction par *Juglans nigra*, une augmentation de l'expression de l'isoenzyme COX-2 est observée pendant la phase de développement, ce qui n'est pas le cas dans le modèle par surcharge en amidon (*Divers, 2010*).

4.2.2.2. Endotoxines

Le rôle des toxines bactériennes et, surtout des lipopolysaccharides (LPS) issus de la membrane des bactéries Gram négatif, n'est pas systématiquement prouvé mais intervient dans les modèles de fourbure induits par surcharge en amidon.

4.2.3. Infiltration leucocytaire

L'infiltration leucocytaire correspond dans la littérature à la margination ainsi qu'à l'activation des polynucléaires neutrophiles principalement.

Selon le modèle de fourbure expérimentale (surcharge en amidon ou administration de noix noire), l'enchaînement des phénomènes inflammatoires est différent (*Burns, 2011 ; Katz, 2012*).

Lors de fourbure induite par surcharge en amidon, l'infiltration leucocytaire (polynucléaires neutrophiles) est maximale lors de l'installation de la fourbure (*Faleiros, 2011*) ce qui diffère du modèle par administration de noix noire où l'accumulation de leucocytes précède largement la survenue du stress oxydatif. Même si les leucocytes sont présents dans le tissu laminaire en conditions normales, leur nombre augmente dans les SEL dans le modèle de fourbure induite par la noix noire (*Faleiros, 2011*). Ces leucocytes

sembleraient être une des causes de la dégradation de la membrane basale, même si d'autres événements sont très probablement en cause.

4.3. Théorie enzymatique

En situation normale, de nombreuses enzymes (métalloprotéases, collagénases et autres protéases...) maintiennent l'intégrité des tissus par un renouvellement (dégradation – synthèse) constant des cellules et de la matrice extracellulaire. L'augmentation de l'activation de l'expression des ARNm de ces enzymes (surtout MMP-2 et 9) (*Eades, 2010*) -notamment par les médiateurs de l'inflammation- est associée à la dégradation de la membrane basale de l'épithélium, et contribue à la désorganisation de la matrice extracellulaire. Leur pic d'activité se situe vers 24h post-induction de la fourbure (*Medina-Torres, 2011*). Ce phénomène est renforcé par la diminution des inhibiteurs enzymatiques évoluant en parallèle.

Cette augmentation des métalloprotéases est en partie due à l'apport par la circulation sanguine de précurseurs provenant de foyers inflammatoires (métrite, pneumonie...) (*Orsini, 2009*).

L'implication des toxines bactériennes présentes dans la circulation sanguine lors d'endotoxémie ou de sepsis est soupçonnée mais non prouvée. De plus certains médiateurs inflammatoires comme le TNF α sembleraient aussi jouer un rôle.

L'activation de toutes ces enzymes et molécules concourent à la fragilisation de la liaison entre le podophylle et le kéraphylle puis à leur séparation physique.

4.4. Dysrégulation hormonale et métabolique

Il a été prouvé dans différentes études que la fréquence de survenue de la fourbure est augmentée dans les populations de chevaux atteints de troubles endocriniens (*Goncalves 2013*).

Le principal élément mis en évidence de façon quasi-systématique est la présence d'une hyper-insulinémie.

Il a été montré que l'hyperinsulinémie prolongée ainsi que l'effet toxique du glucose augmentaient le phénomène inflammatoire (*Katz, 2012*). En effet, physiologiquement, l'insuline intervient de façon endothélium-dépendante sur la synthèse du NO, en relaxant les artères plus que les veines. Mais lors d'hyperinsulinémie, on observe une altération de cette voie, plus marquée sur les artères que sur les veines (*Wooldridge, 2014; Gauff, 2013; Morgan, 2016*) ainsi que l'augmentation de synthèse d'endothéline 1.

L'insuline en forte concentration active en plus de ses récepteurs, ceux de l'IGF-1 (Insulin Growth Factor) et cela a pour conséquence la destruction des hémidesmosomes, la perte de la membrane basale, l'apoptose des cellules épithéliales et l'activation des métalloprotéases.

Au final, ces perturbations conduisent à une dysplasie de croissance du sabot.

D'autre part, l'hyperadrénocorticisme entraîne l'atrophie des lamelles épidermiques (PEL et SEL) (*de Laat, 2013*). Cependant, l'intensité des fourbures endocriniennes est plus faible que celle des autres modèles expérimentaux (par surcharge en amidon ou

administration de noix noire) ou que celle des autres fourbures non endocriniennes. Elles évoluent plus sur un mode subaigu et chronique.

En outre, les chevaux concernés sont en surpoids ou obèses la plupart du temps. Cela semble jouer de deux façons :

- Par l'augmentation de la charge corporelle et donc l'affaiblissement de la liaison de la 3^e phalange à la paroi
- Par l'augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α (Marycz, 2014) dans le tissu adipeux, qui ont aussi pour effet de diminuer la sensibilité des vaisseaux à l'insuline.

4.5. Nécrose et apoptose

L'hypoperfusion et la stase veineuse s'installant dès la phase précoce de la fourbure sont à l'origine de la nécrose massive des cellules des SEL et PEL. L'intensité de la mort cellulaire (nécrose et apoptose) est corrélée à la sévérité des lésions. Lors de cette mort cellulaire massive, on observe notamment une perte de contact entre les cellules épithéliales et membrane basale contribuant à l'amincissement ainsi qu'à l'allongement des SEL, et donc à la séparation dermo-épidermique (Katz, 2012).

En résumé :

Le schéma (Figure 14) suivant montre l'interconnexion des mécanismes conduisant à la séparation podophylle-kéraphylle:

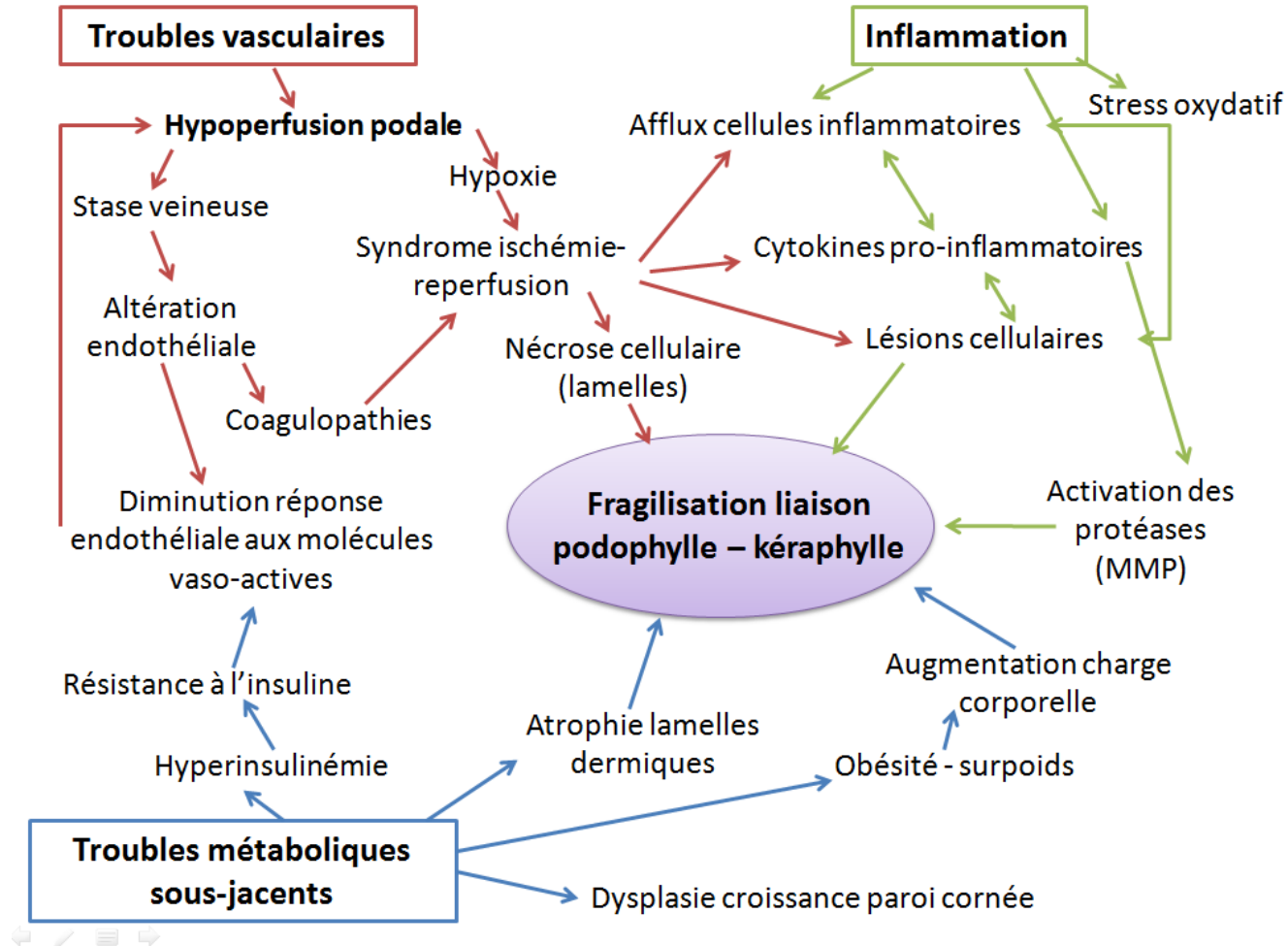


Figure 14 : Schéma montrant les phénomènes pathologiques à l'origine de la séparation podophylle-kéraphylle

5. Traitements conventionnels de la fourbure

La mécanique complexe d'apparition de la fourbure équine explique le fait que la gestion de cette affection soit compliquée et difficile. En effet, pour pouvoir prévenir ou traiter efficacement la fourbure, il est nécessaire de mettre en place un arsenal thérapeutique multimodal le plus précocement possible. Il existe de multiples moyens hygiéniques, médicaux, et chirurgicaux possibles afin d'enrayer ce phénomène.

5.1. Mesures hygiéniques et physiques

5.1.1. Restriction de mouvement

Il est impératif de restreindre au maximum les déplacements du cheval afin de ne pas aggraver les lésions en cours (*Laskoski, 2016 ; Bras, 2016 ; van Eps 2010b*). Pour cela il est préconisé de mettre le cheval dans un box paillé généreusement ou mieux, sur un sol en sable et dans un endroit calme. Le recours à la sédation est fortement conseillé sur un cheval anxieux et douloureux (*Mitchell, 2015 ; Orsini 2010*).

5.1.2. Soins de soutien et prévention des complications

5.1.2.1. Soutien nutritionnel

Lors de fourbure, il est essentiel d'arrêter de distribuer des concentrés et autres sources de sucres hautement fermentescibles (*Mitchell, 2015*). Les chevaux doivent être rentrés dans un box avec de l'eau à volonté et très peu de foin. Ils doivent tout de même conserver autant que possible un minimum d'alimentation *per os* afin d'éviter l'inflammation supplémentaire engendrée par un amaigrissement massif. Les apports conseillés sont de 1,5 à 3% du poids vif en foin, herbe ou autres fibres (*Orsini, 2010 ; van Eps, 2010b*).

De plus, il serait intéressant de donner des probiotiques par voie orale afin de restaurer l'équilibre ou maintenir la flore du tube digestif. Car lors de fourbure même de cause non-digestive on peut noter une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale à cause de l'inflammation.

5.1.2.2. Soutien hydrique

Il faut veiller à la bonne hydratation des chevaux car la déshydratation est un facteur pronostic négatif dans ces cas-ci. Si le cheval ne boit pas suffisamment de lui-même, il est très important de mettre en place une réhydratation efficace, soit *per os* avec une sonde nasogastrique si son état le permet, soit par perfusion intraveineuse (*Divers, 2010*).

Les cristaalloïdes augmentent la pression hydrostatique dans les vaisseaux sanguins et favorisent l'œdème alors que les colloïdes, plus couteux et moins bien tolérés ne présentent pas cet inconvénient (*Mitchell, 2015*).

5.1.2.3. Prévention des ulcères

Les chevaux sont très sensibles à l'apparition d'ulcères gastriques dans des conditions stressantes. La fourbure étant une pathologie très douloureuse, il faut y faire particulièrement attention.

Il est préconisé d'utiliser du sucralfate à la dose de 20 mg/kg *per os*, quatre fois par jour ou de l'oméprazole 2 à 4 mg/kg, une fois par jour (*van Eps, 2010b*).

5.1.2.4. Nursing

Les animaux atteints de fourbure, surtout dans les stades les plus graves, nécessitent une surveillance accrue ainsi que des soins intensifs, surtout lors de décubitus prolongé.

Ces soins passent tout d'abord par une hygiène de l'environnement correcte : la litière doit être propre (urines, crottins...) et en couche épaisse et confortable. Cela permet de réduire les complications dues au couchage comme les escarres ou les infections de plaies chez des chevaux passant une grande partie de leur temps couchés (*Mitchell, 2015*).

Ensuite, les soins intensifs passent aussi par des changements de décubitus latéral réguliers. En effet, il arrive souvent dans les stades sévères que les animaux refusent de se relever. Si le cheval est incapable de changer lui-même de décubitus, il faut avoir les moyens physiques et techniques de l'aider à le faire (palans...). La meilleure solution est de disposer d'un harnais qui permet de soutenir le cheval en station debout et l'aide ainsi à se reposer sans solliciter en permanence ses appuis podaux (*Mitchell, 2015 ; van Eps, 2010b*). Ces soins nécessitent donc une hospitalisation dans une structure équipée de ce matériel.

5.1.3. Cryothérapie

Elle représente le seul moyen efficace de diminuer la douleur et d'inhiber l'activité des métalloprotéases. De plus, la vasoconstriction engendrée présenterait l'avantage de diminuer l'apport des précurseurs des enzymes lytiques des foyers inflammatoires éventuels vers la circulation podale (*Divers, 2010*) ainsi que la diminution de l'œdème (*Laskoski, 2016*). Le but est d'atteindre une température de 10°C dans le pied pendant au moins 48h (*Mitchell, 2015*).

Le principal inconvénient de ce traitement est le fait que la glace doit être changée très régulièrement et cela nécessite donc une surveillance accrue du cheval. De surcroît, il faut pouvoir avoir de la glace en quantité suffisante.

Ce moyen est efficace surtout pendant la phase de développement de la fourbure (*van Eps, 2010b*). Il est relativement facile d'identifier ce moment pour les chevaux en sepsis par exemple, mais beaucoup moins pour les poneys vivant en pâture.

5.1.4. Optimisation biomécanique

La maréchalerie est une composante essentielle du traitement de la fourbure. Son but est d'éviter un basculement et/ou une rotation de la phalange distale et la perforation de la sole par celle-ci. Dans la phase chronique, elle vise à stabiliser la phalange et donner plus de confort au cheval. Mais chaque cas est unique : il faut examiner attentivement le pied pour identifier le degré de sévérité de l'affection et réaliser une correction en conséquence car si le matériel n'est pas adapté, on observe alors une dégradation du confort de l'animal.

5.1.4.1. Soutien furcal

Il faut commencer ce soutien dès le début de la phase clinique car il permet d'améliorer le confort du cheval (*Mitchell, 2015*).

Ce soutien peut être une simple surélévation du talon avec une compresse roulée, ou encore des coussins en mousse (Figure 15) ou en silicone. Ces systèmes sont faciles à ajuster. Ils redistribuent la charge vers les parois du sabot. Mais ces coussins doivent être changés très régulièrement car ils s'écrasent rapidement sous le poids de l'animal (*van Eps, 2010b*).

Le but du soutien furcal, quelle que soit sa nature, est d'élever les talons d'environ 20 degrés pour soulager la tension du muscle fléchisseur profond sur la phalange distale et éviter ainsi le basculement de cette dernière.

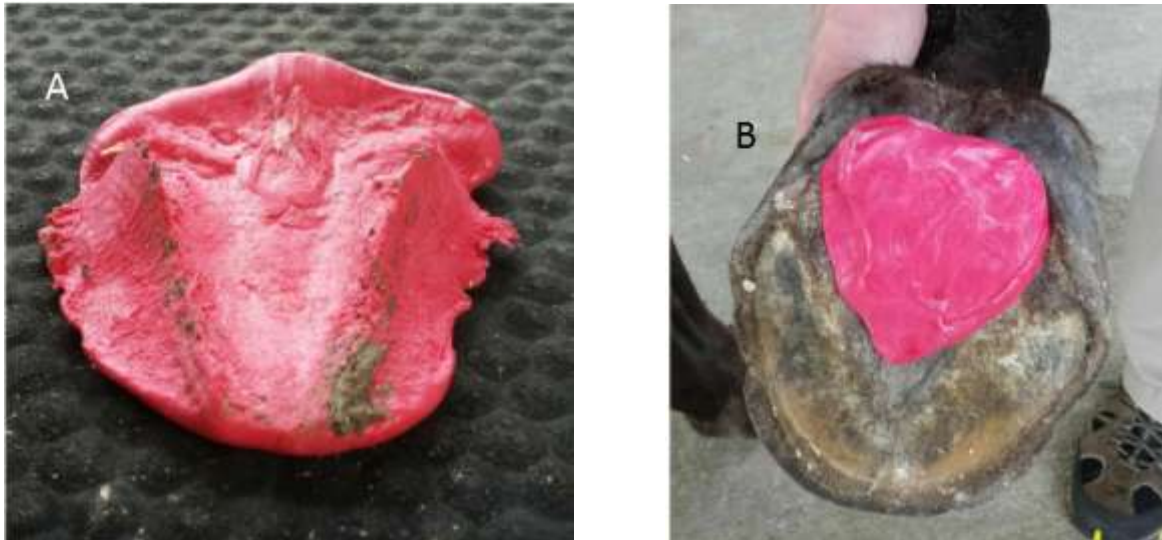


Figure 15 : Photographie d'un coussin en mousse en (A) et son positionnement sur le pied du cheval (B) (*Mitchell, 2015*)

5.1.4.2. Ferrure orthopédique

Les chevaux ayant une bascule de la phalange distale doivent être ferrés avec une ferrure orthopédique dite « en cœur » (Figure 16). Elle permet une stabilisation de la phalange, une diminution de la douleur, améliore le confort du cheval dans ses déplacements et stimule la croissance de la corne (*Laskoski, 2016*). Chaque cas étant unique, il faut une évaluation clinique et radiographique avant de procéder à une telle ferrure.

De plus, il est contre-indiqué de ferrer le cheval en phase aigue, car le pied est très sensible et la bascule n'a pas fini d'évoluer.



Figure 16 : Photographie montrant la ferrure en cœur utilisée dans les cas de fourbure (<http://cavaliersdelisere.meilleurforum.com>, consulté le 28/04/17).

5.2. Mesures chimiques

5.2.1. Gestion de la cause sous-jacente

Malgré le fait que la fourbure puisse avoir de nombreux facteurs prédisposants, il est important de traiter la cause primaire lorsqu'elle est identifiée. C'est le cas lors des maladies inflammatoires ou infectieuses systémiques avec sepsis et endotoxémie.

Les troubles métaboliques hormonaux sont aussi reconnus pour être des facteurs de risque importants. On peut utiliser le pergolide dans le syndrome de dysfonctionnement de la *pars intermedia* de l'hypophyse. La metformine peut aussi être utilisée dans les causes endocriniennes car elle permet d'augmenter la sensibilité des tissus à l'insuline (Laskoski, 2016).

5.2.2. Tranquillisation

Afin d'éviter la dégradation de l'état du cheval ainsi que celle des lésions podales qui sont causées par les déplacements (et les piétinements dus à l'inconfort), il faut restreindre au maximum son activité. Cette restriction d'activité passe par un repos au box strict. Dans la plupart des cas, une tranquillisation chimique peut s'avérer nécessaire.

5.2.2.1. Acépromazine

L'acépromazine, une phénothiazine, est un tranquillisant majeur utilisé couramment en médecine équine. Elle est d'une part anxiolytique par action sur le système nerveux

(central et périphérique) et myorelaxante. De plus, elle possède une propriété vasodilatatrice périphérique qui est très intéressante dans le cas de l'hypoperfusion podale qui s'installe dès le stade précoce de la fourbure.

Deux voies d'administration sont décrites, la voie intraveineuse et la voie intramusculaire, à la dose de 0,02 – 0,04 mg/kg de poids vif toutes les 2 à 4 heures (*van Eps, 2010b*).

Les principaux écueils de cette molécule sont sa faible durée d'action (*Belknap, 2010*) et ses effets secondaires lors de l'utilisation à moyen et long-terme et de façon répétée (*Divers, 2010*).

De plus, en tant que vasodilatateur, l'acépromazine est très efficace chez les chevaux sains mais son efficacité est restreinte chez les chevaux fourbus de par l'altération de la réponse des vaisseaux.

Néanmoins, cette molécule reste la substance vasodilatatrice la plus efficace dans le traitement de la fourbure, ce bien que son usage reste réservé au milieu hospitalier, notamment à cause des contraintes liées à son administration ainsi qu'à ses effets secondaires.

5.2.2.2. Butorphanol

Il peut être utilisé pour ses propriétés sédatives et antalgiques, en injection intraveineuse (0,01-0,05 mg/kg, 3 à 6 fois par jour) ou intramusculaire (0,04-0,1 mg/kg, 3 à 6 fois par jour), en complément des autres molécules analgésiques (*Mitchell, 2015*). Son administration potentialise les effets de la kétamine. Sa durée d'action courte pose les mêmes problèmes que pour l'acépromazine.

5.2.2.3. Kétamine

Elle est utilisée pour ses propriétés sédatives fortes et son action anti-hyperalgique, en injection intraveineuse à la dose de 0,4 – 1,2 mg/kg/h. Elle présente un grand intérêt lorsque l'on cherche à coucher le cheval (*Mitchell, 2015 ; van Eps, 2010*).

5.2.2.4. α_2 -agonistes

L'usage de cette classe de médicaments n'est que peu décrit dans le cadre de la gestion de la fourbure mais ces drogues peuvent tout de même être utilisées pour sédater les chevaux. En revanche, il faut toujours se méfier de la vasoconstriction qu'elles engendrent.

5.2.3. Inflammation et douleur

Une des composantes majeures de la fourbure est l'inflammation intense qui se met en place. Cette inflammation est la cause d'une douleur violente ainsi que de l'entretien des phénomènes de dégradation de la matrice extracellulaire et de lyse cellulaire à l'intérieur du pied. Il est donc nécessaire de limiter cette inflammation afin de réduire ses conséquences néfastes.

5.2.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) présentent l'intérêt, au contraire des corticoïdes, de ne pas élever la concentration de cortisone et de ses dérivés dans l'organisme.

On peut utiliser des anti-COX généraux (flunixin, tolfédine, phénylbutazone...) ou bien des anti-COX-2 (méloxicam ou les coxibs...). Les inhibiteurs des COX-2, bien que plus sélectifs, ont un niveau d'analgésie plus faible chez les chevaux fourbus (*Mitchell, 2015*) et le choix d'utiliser des inhibiteurs des COX non sélectifs semble être plus efficace en phase aiguë (*Belknap, 2010*). L'usage préférentiel de l'un ou de l'autre type d'AINS dépend de la cause primaire de la fourbure (*Divers, 2010*).

La flunixin est plutôt utilisée au cours des phénomènes septiques et pour les douleurs viscérales. Dans le cas de fourbure, elle ne possède pas de valence analgésique (*Mitchell, 2015*) au contraire de la phénylbutazone qui est utilisée dans le cas des douleurs locomotrices (*Mitchell, 2015*). La phénylbutazone semble être plus efficace dans la normalisation de la mobilité intestinale lors d'endotoxémie (*Divers, 2010*) par rapport à la flunixin. La posologie de la flunixin est de 0,5-1,0 mg/kg, en injection intraveineuse ou *per os*, deux fois par jour, celle de la phénylbutazone est de 2,2 mg/kg en injection intraveineuse, deux fois par jour.

A ces propriétés anti-inflammatoires s'ajoute aussi une action anti-endotoxémique.

Le DMSO (diméthyl-sulfoxyde) possède par ailleurs des propriétés anti-inflammatoires ainsi que des propriétés antioxydantes par liaison avec les ERO. Il est administré dilué à 10% à la dose de 0,1 à 1 g/kg en intraveineuse. Cependant, il n'y a pas d'amélioration de l'évolution clinique prouvée, sauf sur l'hyperthermie (*Mitchell, 2015 ; Divers, 2010*).

Il a été montré que les AINS n'étaient efficaces sur les lésions dues à l'inflammation que pendant la phase de développement, et qu'ils n'avaient pas d'effets par la suite (*Goncalves, 2014 ; Divers, 2010 ; Belknap, 2010*).

De plus, les effets secondaires majeurs et bien connus de l'usage des AINS sont d'une part, l'augmentation importante des risques de survenue des ulcères gastriques chez des chevaux présentant d'ores et déjà un stress organique intense (*Divers, 2010*), et d'autre part, le risque d'une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire chez les chevaux déshydratés.

5.2.3.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens

Malgré la réticence des vétérinaires à utiliser des corticoïdes (AIS) sur les chevaux fourbus, il est possible d'utiliser des formes rapides de cortisone en tant qu'anti-inflammatoire telle que l'hydrocortisone. Seulement de très rares cas de fourbure induite sont rapportés dans la littérature ou déclarés, et ce, pour des traitements à base de dexaméthasone, triamcinolone-acétonide et méthyl-prednisolone (*McGowan, 2016 ; Cornelisse, 2013*).

Il a été montré qu'une forte dose de corticoïdes en une seule injection ne provoquait ni la survenue d'un nouvel épisode de fourbure ni l'aggravation d'un épisode en cours, même chez les chevaux présentant un trouble endocrinien. Leur usage permet la diminution du nombre et de l'activité des métalloprotéases ainsi que de l'infiltration des polynucléaires neutrophiles (*Laskoski, 2016 ; Belknap, 2009*), et une augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline (*Divers, 2010*).

Un des effets secondaires des corticoïdes est un retard de cicatrisation et dans le cas de fourbure, on observe une atrophie des lamelles épidermiques primaires et secondaires. De

plus, lorsqu'on utilise la corticothérapie à faible dose sur de longues périodes ou en utilisant des formes retard, on observe une augmentation des cas de fourbure.

5.2.3.3.Lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local qui est utilisé en médecine équine pour insensibiliser la peau (chirurgie, plaies...). Mais on peut l'utiliser aussi en perfusion continue, lorsqu'on veut obtenir un effet anti-inflammatoire et vasodilatateur systémique, comme dans le cas des coliques. Pour ce qui est de la fourbure, on peut l'utiliser soit en perfusion sous garrot ou continue en complément d'une analgésie avec des AINS.

Elle peut être utilisée à la dose de 1,3mg/kg en bolus intraveineux puis relai en perfusion continue à 0,05 mg/kg/min.

La lidocaïne en perfusion nécessite une surveillance accrue du cheval, et donc une hospitalisation car une trop forte dose cause des chocs, notamment à cause de la vasodilatation et des effets cardiaques (*van Eps, 2009a*). En outre, il a été montré qu'elle n'avait pas d'effets sur le tonus vasculaire et sur les lésions dans le pied (*Divers, 2010 ; Belknap, 2010*). Elle provoquerait même une activation des cellules endothéliales. Quant aux injections sous garrot (cela concerne aussi les antibiotiques et les AINS), elle augmente la pression hydrostatique dans le pied et favorise la formation d'œdème.

5.2.3.4.Dérivés morphiniques

Les dérivés morphiniques pouvant être utilisés pour gérer la douleur dans les rares cas où l'on n'arrive pas à juguler la douleur par les AINS sont le butorphanol, le fentanyl (*Mitchell, 2015*), le tramadol et la morphine elle-même. Le fentanyl, utilisé en patches transdermiques sur quelques chevaux, a montré des résultats variables selon les individus, et une excitation (qui est délétère dans les cas de fourbure) chez certains sujets. Il ne reste cependant que peu étudié chez le cheval.

Le tramadol utilisé à la dose de 5 mg/kg, deux fois par jour *per os*, potentialise l'effet de la kétamine (*Guedes, 2012*).

5.2.3.5.Gabapentine

La gabapentine est un analogue de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et utilisée en médecine humaine sur les douleurs neuropathiques et sur certaines formes d'épilepsie. Ses propriétés antalgiques pourraient rendre son usage intéressant dans la gestion de la fourbure. Elle est préconisée à la dose de 20 mg/kg *per os* (mais biodisponibilité médiocre) ou par voie intraveineuse. Peu d'effets secondaires ont été rapportés. De plus, elle présente aussi une propriété sédative modérée. Mais elle reste aussi peu étudiée (*van Eps, 2010b*).

5.2.4. Vasodilatation

5.2.4.1.Acépromazine

Cf. paragraphe 5.2.2.1.

5.2.4.2. Pentoxifylline

La pentoxifylline, inhibiteur non-sélectif des phosphodiésterases dérivé de la xanthine, est un vasodilatateur périphérique dont l'utilisation pourrait être intéressante dans le cadre du maintien de la perfusion périphérique. De plus, elle présente l'avantage de réguler l'expression des métalloprotéases de façon plus efficace que la flunixin, la doxycycline ou encore que l'oxytétracycline (*Mitchell, 2015 ; van Eps, 2010b*). La dose est de 8,5 mg/kg en intraveineuse toutes les 12 heures.

Une fois les endotoxines libérées, la pentoxifylline, perd une grande partie de son efficacité, et d'autre part son délai d'action est trop long pour avoir un effet (*Belknap, 2010*). Par ailleurs, sa biodisponibilité lors d'administration orale chez les chevaux ayant des troubles digestifs est médiocre (*Divers, 2010*).

5.2.4.3. Isoxsuprine chlorhydrate

L'isoxsuprine chlorhydrate, agoniste β_2 -adrénergique, est une molécule indiquée dans l'induction de la tocolyse chez toutes les espèces animales domestiques. Elle est utilisée aussi dans les cas de maladie naviculaire du cheval en tant que vasodilatateur et aurait aussi un intérêt dans le traitement de la fourbure. Mais elle n'a aucun effet lors de l'administration orale et son indice thérapeutique est presque nul (*Belknap, 2010*).

5.2.4.4. Nitroglycérine

La nitroglycérine est un puissant agent vasodilatateur. Il peut être utilisé, en théorie, en pommade sur le creux des paturons. Le principal inconvénient de cette forme est que la nitroglycérine ne traverse pas la barrière cutanée rendant ce traitement inefficace (*Divers, 2010*).

Actuellement, étant donné l'altération de la réponse aux molécules vasoactives, il n'existe aucune molécule vasodilatatrice efficace dans les cas de fourbure (*Eades, 2010 ; Belknap, 2009*). De plus, l'utilisation de ces molécules ne semble pas améliorer l'issue clinique des chevaux (*Mitchell, 2015*).

5.2.5. Prévention des coagulopathies

5.2.5.1. Héparine

On utilise des antiagrégants plaquettaires pour éviter la formation de thrombi qui conduisent à la survenue de coagulopathies comme la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). La CIVD est une consommation excessive et anarchique des plaquettes dans les capillaires.

L'héparine fractionnée ou de faible poids moléculaire peut être utilisée comme antiagrégant plaquettaire (*Belknap, 2009*). Les héparines de haut et de faible poids moléculaires ont toutes deux un effet sur la myéloperoxydase dérivée des neutrophiles (*Divers, 2010*). Mais l'héparine de faible poids moléculaire diminue la production de cytokines, l'activité du thromboxane A₂ et la margination des neutrophiles quand

l'administration a eu lieu avant l'exposition aux endotoxines. Cependant, cette héparine a un coût par ailleurs plus élevé que l'héparine non fractionnée (*Divers, 2010*).

L'héparine non fractionnée provoque des phénomènes d'auto-agglutination des globules rouges (*Belknap, 2010*). Son utilisation reste controversée (*van Eps 2010b*).

5.2.5.2. Aspirine

L'aspirine est connue pour être un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire chez les chevaux sains mais, dans les pathologies inflammatoires comme la fourbure, les médiateurs non-prostanoïdes activent ce phénomène. Donc l'aspirine n'a qu'un faible effet sur l'agrégation plaquettaire dans les cas de fourbure (*Divers, 2010*).

5.2.6. Lutte contre l'endotoxémie

5.2.6.1. Antibiotiques

Ils ont un intérêt lorsqu'il y a un foyer septique dans l'organisme (métrite, pleuropneumonie...). La doxycycline permettrait d'inhiber le sepsis de la 3^e phalange (*Dryden, 2016*). Avec la polymyxine B et l'oxytétracycline, elles auraient des propriétés anti-endotoxémiques (*Mitchell, 2015*) par liaison aux endotoxines et inhibition de la voie de signalisation concernée.

L'intérêt de l'utilisation systématique des antibiotiques dans les cas de colite par exemple est aujourd'hui très controversé à cause des phénomènes d'antibiorésistance et de la question de la réelle nécessité d'avoir recours aux antibiotiques dans ce genre de cas. En effet, une question subsiste: Les antibiotiques sont-ils toujours efficaces? Qu'en est-il de leur biodisponibilité et de l'atteinte du site infectieux? Ont-ils réellement un effet une fois au milieu du foyer inflammatoire?

La doxycycline est de plus contre-indiquée dans les cas de fourbure alimentaire à cause de la dysfonction microbienne de la flore intestinale qu'elle engendre (*Mitchell, 2015*) et son efficacité n'a pas été prouvée, ni celle de l'oxytétracycline dans cette situation (*Orsini, 2010*).

En outre, pour que les endotoxines soient en cause il est nécessaire d'avoir un sepsis avec des bactéries Gram négatif ce qui n'est pas systématique dans la majorité des cas de fourbure, sinon il n'y a aucune raison de les retrouver dans la circulation (*Belknap, 2010*).

5.2.6.2. AINS

Cf. paragraphe 5.2.3.1.

5.2.6.3. Sérums hyperimmuns

Les sérums hyperimmuns sont utilisés pour se lier aux endotoxines et ainsi inhiber leurs effets, mais il n'existe pas de preuve publiée (*Mitchell, 2015 ; Belknap, 2010 ; van Eps, 2010b*).

5.2.7. Aide à la cicatrisation

Des études ont montré l'intérêt de l'utilisation de cellules souches ombilicales dans le traitement de la fourbure chronique. Les cellules souches seraient efficaces seulement si l'injection est précoce et réalisée dans les 30 jours après le basculement de la phalange. L'inconvénient est que ce traitement est très cher, donc réservé aux chevaux d'une certaine valeur tout en sachant que l'amélioration obtenue reste partielle (Morrison, 2014 ; Dryden, 2016). Cette thérapie reste encore très peu étudiée à l'heure actuelle (Mitchell, 2015).

Les effets recherchés et les limites majeures des principales molécules utilisées sont résumés dans le tableau I.

Tableau I : Les effets recherchés et les limites majeures des principales molécules utilisés dans le traitement de la fourbure

Molécules	Effets recherchés	Limites
Acépromazine 0,02 – 0,04 mg/kg de poids vif IM ou IV toutes les 2 à 4h	Sédation Vasodilatation	Faible durée d'action Effets secondaires Efficacité modérée
Butorphanol -0,01-0,05 mg/kg, 3 à 6 fois par jour, IV -0,04-0,1 mg/kg, 3 à 6 fois par jour, IM	Sédation Potentialisation des effets analgésiques des autres molécules	Faible durée d'action Action antalgique modérée
Kétamine 0,4 – 1,2 mg/kg/h, IV	Sédation Anti-hyperalgie	
AINS	Anti-inflammatoire Anti-endotoxine	Ulcères gastriques Efficaces qu'en phase aigue Toxicité rénale si déshydratation
Flunixin 0,5-1,0 mg/kg, 2 fois par jour IV ou PO		Analgésie très modérée pour douleur locomotrice
Phénylbutazone 2,2 mg/kg IV, 2 fois par jour	Douleurs locomotrices	
AIS, hydrocortisone	Anti-inflammatoire Diminution activité des MMP Diminution de l'infiltration leucocytaire	Atrophie des lamelles Contre-indiqué lors utilisation de formes retard ou administrations répétées
Lidocaïne 1,3mg/kg en bolus IV puis 0,05 mg/kg/min en perfusion	Anesthésie	Peu d'effets Surveillance accrue (chocs) Activation des cellules endothéliales
Dérivés morphiniques	Analgésie plus forte	Peu d'études
Gabapentine 20 mg/kg PO	Sédation modérée Analgésie neuropathique	Peu d'études

Pentoxifylline	Vasodilatation Diminution de l'expression des MMP	Efficacité relative Délai d'action long
Isoxsuprine chlorhydrate	Vasodilatation	Indice thérapeutique nul Pas d'effet par voie orale
Nitroglycérine (pommade)	Vasodilatation	Pas de passage de la barrière cutanée
Héparine	Prévention des coagulopathies	Agglutination des hématies avec l'héparine non fractionnée
Antibiotiques	Résolution des sepsis Limitation de l'endotoxémie	Efficacité relative Antibiorésistance Pas d'action si pas de sepsis à bactéries Gram -
Doxycycline, oxytétracycline, polymyxine B	Liaison aux endotoxines	Peu d'effets
Sérums hyperimmuns	Liaison aux endotoxines	Aucune preuve
Cellules souches	Stimulation de la cicatrisation	Efficace modérément en phase précoce Cher Peu d'études

5.3. Mesures chirurgicales

5.3.1. Résection de la paroi du sabot

Dans certains cas, il peut être utile de faire une résection partielle de la paroi du sabot afin de soulager la douleur provoquée par l'œdème (*Laskoski, 2016*) en enlevant une partie de la bande coronaire afin de stimuler le drainage. Cela intervient dans la phase chronique de la fourbure lorsqu'un abcès s'est formé dans les tissus mous entre la 3^e phalange et la paroi dorsale du sabot (Figure 17).



Figure 17 : Photographie d'une résection de la paroi du sabot (*Rucker, 2010*)

5.3.2. Ténotomie du tendon du muscle fléchisseur profond du doigt

Le traitement chirurgical dans les cas de fourbure est la ténotomie du tendon du fléchisseur profond du doigt. Elle permet de diminuer la force de traction qui s'exerce sur la phalange distale et ainsi ralentir le phénomène de basculement.

Après ce type de chirurgie, le pronostic sportif est désespéré, et même l'utilisation en loisir n'est plus possible, c'est pourquoi cette technique est controversée. Elle est très invasive et permet uniquement de sauver l'animal.

Sur 245 chevaux traités de cette façon, il y a 51% de succès, c'est-à-dire en prenant en compte la survie à 1 an, le bon état général et un grade de boiterie Obel inférieur ou égal à 2, et ce quel que soit le membre et le nombre de membres atteints (*Morrison, 2011*).

5.4. Mesures de prévention

Dans ce type de pathologie, il vaut mieux prévenir que guérir. Cependant, les moyens à la disposition des propriétaires sont limités pour prévenir la fourbure et se résument principalement des mesures hygiéniques.

Chez les chevaux prédisposés à cette affection par un trouble endocrinien, la solution de choix consiste à traiter celui-ci en premier lieu, puis de surveiller le poids de l'animal en gardant un exercice physique régulier et en surveillant l'alimentation de sorte à diminuer l'insulino-résistance.

Dans les cas de sepsis, on peut d'ores et déjà mettre en place le soutien furcal et la cryothérapie avant même que les premiers signes cliniques de fourbure ne soient visibles. Ces mesures peuvent être appliquées aussi lors de pathologies musculo-squelettiques. Lors d'immobilisation d'un membre par exemple, on peut mettre une ferrure orthopédique afin d'éviter l'apparition de la fourbure (*Orsini, 2009*).

En résumé :

Le schéma suivant (Figure 18) illustre la complexité du traitement à mettre en place en cas de fourbure.

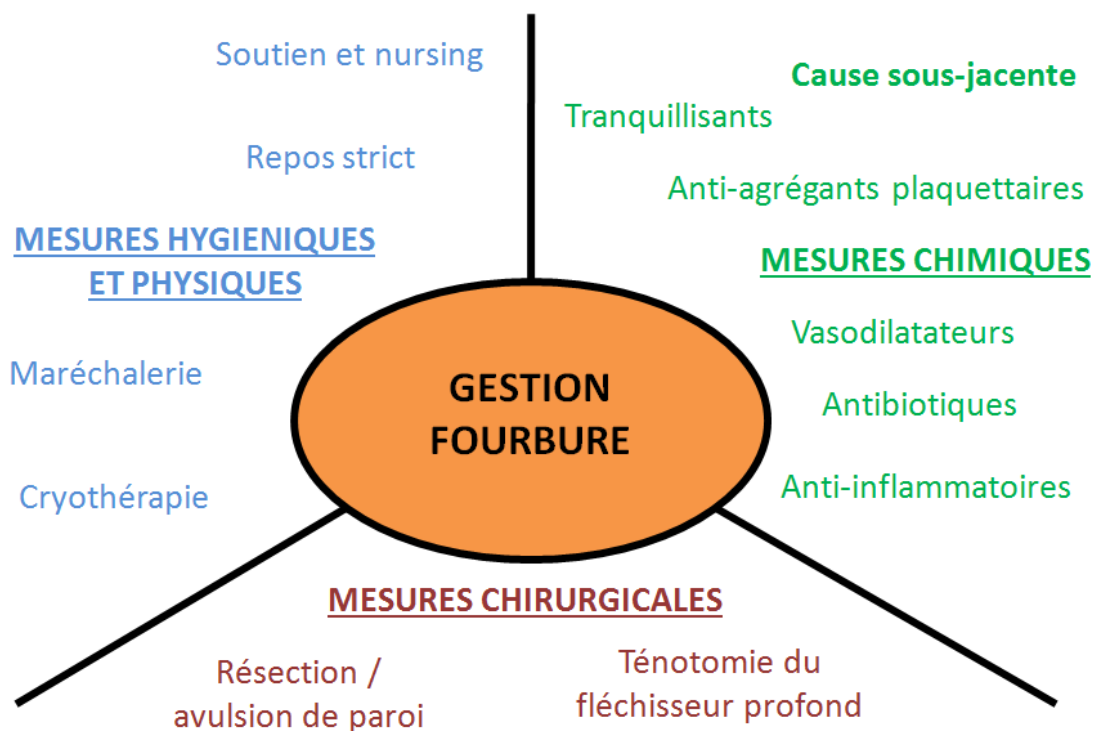


Figure 18 : Schéma récapitulant les composantes de la gestion de la fourbure

6. Traitements non conventionnels de la fourbure (hors phytothérapie)

Il existe un certain nombre de médecines dites alternatives ou complémentaires qui s'appuient sur des médecines traditionnelles. Cette partie est une présentation rapide de celles-ci ainsi que des traitements qu'elles proposent (Heitz, 2014). A noter que la phytothérapie sera développée dans la partie suivante.

6.1. Notion de naturopathie

La naturopathie se définit comme le « recours à des moyens naturels pour conserver ou retrouver l'état de santé, c'est-à-dire l'état d'équilibre, d'un organisme considéré comme un tout et non une addition d'organes ou de fonction » d'après Heitz, 2014.

Ces dernières années, ce type de médecine connaît un essor grandissant dans les pays développés. Ce succès réside dans l'engouement pour un certain retour à la nature.

La plupart de ces médecines sont des médecines dites « holistiques » car elles prennent en compte l'organisme comme un ensemble indivisible. Elles agissent selon trois modes : la stimulation des défenses immunitaires, l'élimination des toxines et la restauration de l'équilibre.

Une autre distinction peut se faire entre médecines énergétiques ou non en fonction de l'action sur l'énergie vitale de l'organisme. Ces thérapies énergétiques sont l'ostéopathie, l'homéopathie et l'acupuncture. Elles agissent par l'intermédiaire d'un remède que ce soit pour l'homéopathie, les élixirs floraux ou autres ; ou par un outil, par exemple les aiguilles d'acupuncture ou encore par la main, ce qui est le cas dans l'ostéopathie.

6.2. Médecines énergétiques

Ces médecines ne sont pas à conseiller dans un cadre d'automédication car elles nécessitent une certaine expérience et du savoir-faire. Elles ne sont donc, comme toute médecine, pas à prendre à la légère.

6.2.1. Ostéopathie

6.2.1.1. Principes

C'est une médecine « manuelle » qui est en plein développement à l'heure actuelle en médecine équine. Elle a été développée au cours du XIXe siècle par plusieurs médecins et vétérinaires. D'abord aux Etats-Unis par le Dr Still, puis en Europe et en France par les Dr Lizon et Giniaux.

Elle se définit comme une technique de diagnostic et de traitement des anomalies ou « restrictions de mobilité » des articulations et des tissus de l'organisme. Ces restrictions se traduisent par une perte de mobilité à cause de contractions musculaires plus ou moins profondes.

L'ostéopathe se sert en grande partie du mouvement respiratoire primaire (MRP). Il apprécie sa symétrie, sa régularité et l'amplitude de ses pulsations qui se répercutent dans tout l'organisme au travers des nerfs et des fascias.

Le praticien établit un diagnostic en identifiant une chaîne de dysfonctions. Les restrictions peuvent toucher toutes les structures. La suite de la consultation sert à déverrouiller toutes ses pertes de mobilité.

Deux méthodes de pratiques existent :

- La méthode structurale : qui considère les articulations, les voies et reflexes neuro-moteurs
- La méthode craniale, fasciale ou viscérale qui considère le MRP.

6.2.1.2. Indications dans la fourbure

L'intérêt de l'ostéopathie dans le cadre de la fourbure est double car les troubles musculo-squelettiques sont une parfaite indication d'un traitement ostéopathe. Et d'autre part, cette médecine permet de soutenir l'organisme et de l'aider à restaurer son homéostasie dans les pathologies chroniques. Elle serait bien sûr un traitement complémentaire au traitement conventionnel mis en place par le vétérinaire, surtout en phase aigue.

6.2.2. Acupuncture

6.2.2.1. Principes et fonctionnement

Cette médecine est une dérivée de la médecine traditionnelle chinoise, considérée comme un art. Il existe très peu de traces écrites sur cette matière, cette science s'étant transmise surtout par voie orale et la plupart des écrits ayant été réalisés avant le XI^e siècle. Contrairement à la médecine occidentale, son raisonnement est basé sur un mode analogique régi par un code ancien, peu facile à appréhender par notre façon de penser. Elle considère l'individu dans son ensemble ainsi que ses interactions avec son environnement.

Elle s'intéresse surtout aux troubles fonctionnels de l'organisme qui s'opèrent de par la mauvaise circulation des énergies ; elle restaure les défenses immunitaires et potentialise les effets des autres traitements. Surtout utilisée en prévention, elle peut dans certains cas guérir une maladie chronique mais reste inefficace sur des troubles lésionnels. Ses principales indications sont les pathologies locomotrices, digestives et locales.

Cette technique repose sur la théorie que l'énergie universelle est séparée en deux forces opposées mais complémentaires, le QI ; elle fait l'analogie entre énergie et matière, soleil et lune, positif et négatif, le Yin et le Yan... Le Yin est l'énergie vitale profonde alors que le Yan est une énergie superficielle, facilement mobilisable et en interaction avec le milieu. Cette énergie parcourt la surface du corps le long de 12 lignes, les méridiens. Sur ces méridiens se trouvent les points d'acupuncture, points clés sensibles aux variations du milieu, très bien référencés chez l'homme et le cheval (Figure 19).

Dans ce raisonnement, l'analogie se fait au travers du cycle de cinq éléments essentiels que sont l'eau, la terre, le feu, le bois et le métal. De ces éléments dépend un équilibre régi selon des lois d'inhibition et d'engendrement (Figure 20). Chaque élément correspond à un organe, des conditions climatiques...

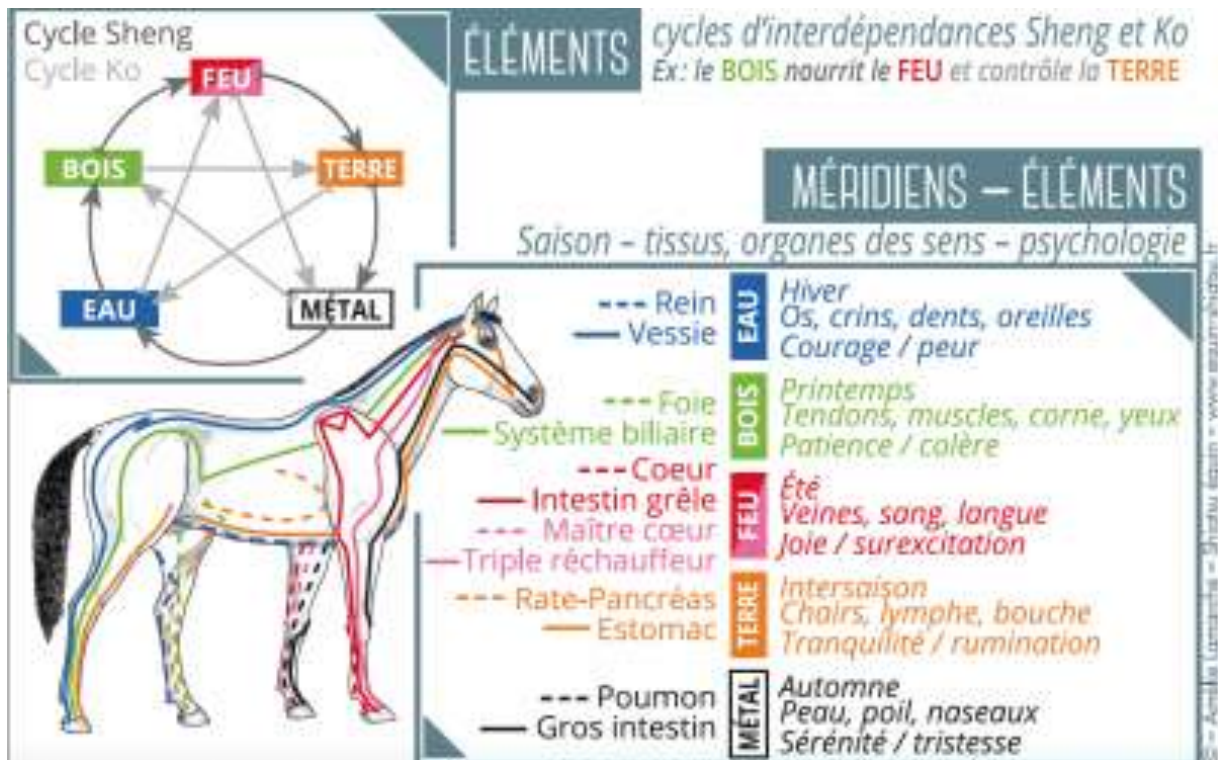


Figure 19 : Schéma montrant les douze méridiens du cheval ainsi que les interactions avec les éléments (<http://cheval-partenaire.fr/le-shiatsu-equin-quand-le-cheval-se-met-a-parler/>, consulté le 28/04/17)

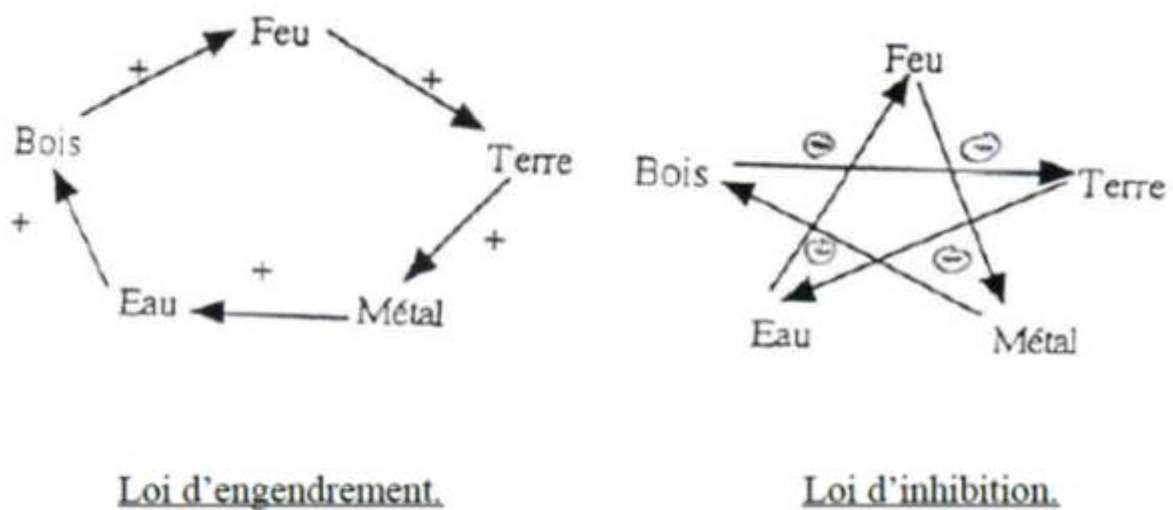


Figure 20 : Représentation des lois du cycle des cinq éléments (Senné, 2005)

6.2.2.2. Diagnostic et traitement

Lors de déséquilibre, de maladie, il y a soit une accumulation soit une stagnation de l'énergie au sein de certains de ces points.

L'acupuncteur pose un diagnostic qui s'appuie principalement sur l'observation (écoute, odeur, vision...) et la palpation méticuleuse des points d'acupuncture.

Ces troubles se résolvent en exerçant une pression sur des points choisis (maximum huit points par séance) en fonction de l'étiologie, de l'innervation, de l'activité des points, des méridiens affectés et enfin de l'intérêt thérapeutique. L'acupuncture procure surtout une analgésie des points critiques. Elle peut très bien s'associer à l'aromathérapie, en appliquant quelques gouttes d'huiles essentielles sur certains points.

Les modalités exactes de traitements (fréquence, mode de stimulation, points à traiter....) sont assez complexes en fonction des cas, bien qu'il existe certaines astuces pouvant être appliquées par des débutants. Cet art nécessite un bon savoir-faire.

6.2.2.3.Principes de traitement dans les cas de fourbure

De par la nature très douloureuse de la fourbure, l'effet antalgique de l'acupuncture est très intéressant dans les cas aigus aussi bien que chroniques. A cela s'ajoute l'action de soutien des fonctions vitales, très importante dans les cas de chevaux très débilités.

Fleming (*Fleming, 1994*) a cartographié les points d'intérêt dans la fourbure aiguë (Figures 21 et 22).

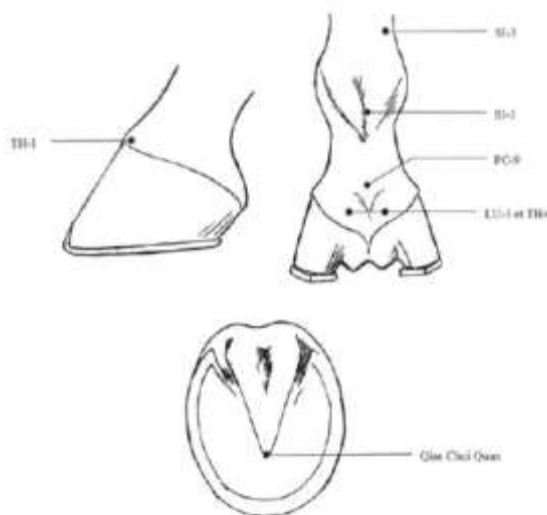


Figure 21 : Schéma montrant différents points d'acupuncture à traiter lors de fourbure (*Fleming, 1994*)

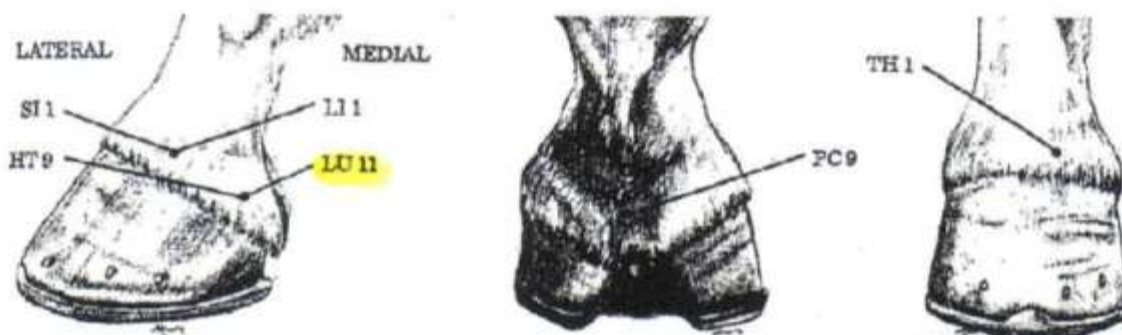


Figure 22 : Schéma montrant les points d'acupuncture TING d'un pied antérieur (*Schoen, 1994*)

6.2.3. Homéopathie

L'homéopathie a été créée par Hahnemann, un médecin allemand, en 1796.

6.2.3.1. Lois et principes

Le principe de l'homéopathie repose sur trois lois :

- Loi de similitude : « toute substance qui provoque certains symptômes quand elle est absorbée par un individu sain, est donc capable de guérir un malade présentant ces mêmes symptômes » (Heitz, 2014).
- Loi de dilution et de dynamisation : les substances curatives sont utilisées très diluées principalement parce qu'il s'agit la plupart du temps de substances toxiques. Cette dilution est indiquée par un chiffre suivie de « CH ». Puis la préparation est diluée plus le chiffre est grand. Il existe différents systèmes d'écriture des dilutions, mais la dilution hahnemannienne est la plus courante. On peut trouver aussi les dilutions korsakoviennes, « K » (très peu en France) et les dilutions décimales.

La dynamisation est une technique d'agitation des remèdes.

- Loi d'individualité : il s'agit d'une thérapie holistique, on considère l'animal en entier et non pas une série de symptômes. Chaque remède que l'on va prescrire correspond à l'ensemble des symptômes que ce remède engendre chez un individu sain. Il s'agit de l'approche dite « uniciste » qui nécessite une observation attentive et précise du malade.

6.2.3.2. Prescription et administration des remèdes

Il existe plusieurs « écoles » en homéopathie qui ne prescrivent pas leurs remèdes de la même manière. Les deux principales méthodes sont l'homéopathie uniciste et l'homéopathie pluraliste.

Il n'est pas évident de donner des granules ou des gouttes par voie orale à un cheval en faisant en sorte qu'il ne l'avale pas immédiatement et que les substances restent en contact avec les muqueuses suffisamment longtemps pour qu'elles soient efficaces.

Pour les chevaux, il est alors préconisé de diluer les granules dans une eau de source peu minéralisée puis de dynamiser la solution obtenue après la dissolution complète des granules pour la faire avaler au cheval à l'aide d'une seringue par exemple. Une autre façon très simple de faire est de la pulvériser directement sur la vulve des juments.

6.2.3.3. Quelques formules s'appliquant à la fourbure

Ces formules sont tirées de l'ouvrage « Homéopathie et cheval » des Dr Peker et Issautier et sont résumées dans les tableaux suivants. Elles sont à appliquer en plus des traitements prescrits par un vétérinaire.

Tableau II : Formules homéopathiques en cas de fourbure aigue en complément du traitement conventionnel

Symptômes	Remèdes	Posologies
Chaleur, sensibilité, douleur des pieds avec un pouls digité	<i>Belladonna</i> 15 CH <i>Hypericum</i> 15 CH	20 granules 5 à 6 fois par jour pendant 3 – 4 jours puis 10 granules 3 fois par jour pendant au moins 20 jours
Perforation de la sole avec complications infectieuses graves, amélioration par des douches froides	<i>Lachesis</i> 15 CH	10 granules 2 fois par jour pendant au moins 1 mois
Etiologie infectieuse	<i>Arnica</i> 7 CH <i>Pyrogenium</i> 7 CH <i>Hepar sulfur</i> 7 CH	5 à 6 fois par jours pendant 8 à 10 jours
Bascule de la 3 ^e phalange avec désabottage	<i>Silicea</i> 7 CH <i>Calcarea fluorica</i> 7 CH	5 granules pendant 3 mois
Surcharge pondérale, alimentation inadaptée	Réviser l'alimentation <i>Arsenicum album</i> 7 CH <i>Nux vomica</i> 5 CH	Dès l'apparition des symptômes 1 dose ou 10 granules par jour pendant 1 mois puis 2 fois par semaine Tous les jours pendant 2 mois
Inflammation aigue, aggravation nocturne et anxiété	<i>Aconit</i> 7 CH <i>Aesculus</i> 5 CH	10 granules le soir 10 granules le matin pendant 10 jours
Douleur aggravée par le mouvement	<i>Bryonia</i> 7 CH	5 granules 2 fois par jour
Origine allergique	<i>Poumon histamine</i> 7 CH <i>Lachesis</i>	10 granules 2 fois par jour pendant 10 jours 2 doses par semaines pendant 2 mois
Eviter le passage chronique	<i>Thuja</i> 9 CH	1 dose par mois pendant 6 mois
Tous les cas	<i>Calendula</i> (teinture mère – TM) et <i>Echinacea</i> TM dans la vaseline à saturation	Emplâtres à appliquer localement

Tableau III : Formules homéopathiques en cas de fourbure chronique (en plus du suivi radiologique et de la ferrure adaptée)

Cas non compliqué	Pansement pied <i>Ostéocynésine</i>	2 compresses, 2 fois par jour pendant 3 mois
	Oligoéléments Zn, Cu-Au-Ag, Mn-Cu, Se	1 élément chaque jour pendant 2 mois
	Emplâtres à l'argile	1 nuit sur 2
Complication septique (fourmilère)	Ablation de la paroi + nettoyage avec <i>Calendula</i> TM dilué au ¼ + <i>Arnica</i> 5 CH <i>Hepar sulfur</i> 5 CH <i>Pyrogenium</i> 5 CH	10 granules, 5 à 6 fois par jour pendant quelques jours puis, 3 fois par jour pendant 8 jours ou jusqu'à ce que la plaie soit propre
	<i>Osteocyl</i> ND (favorisation de la cicatrisation)	5 ml par jour pendant quelques jours puis 2 ml par jour jusqu'à guérison
	Oligoéléments : Cu -Au- Ag, F, Zn, Se	Tous les jours en alternance pendant 2 mois puis 1 mois sur 2 si besoin
	PVB poudre calcique	1 cuillère à soupe par jour pendant 3 semaines sur 4

6.3. Physiothérapie

Comme les autres médecines complémentaires, la physiothérapie vise à aider l'organisme à restaurer un équilibre et améliorer les fonctions vitales. Elle est basée sur le principe de réadaptation musculaire comme soutien du corps afin de retrouver une capacité physique normale. Elle a été développée par Elisabeth Kenny, une sœur australienne, dans la première moitié du XXe siècle.

Il est reconnu que l'état psychique des patients joue un rôle essentiel dans leur guérison. Et dans les cas de fourbure, les chevaux sont dans des conditions de vie loin de leurs conditions naturelles du fait de la restriction de mouvement instaurée.

En fonction de l'état du cheval, plusieurs types d'exercices peuvent être mis en place.

S'il n'est pas possible de déplacer le cheval, des étirements quotidiens sont préconisés comme du stretching doux et lent des articulations des membres antérieurs. Le mouvement obtenu doit être fluide et souple, et ne doit pas dépasser les capacités de chaque cheval. Cela permet de lever les tensions musculaires chroniques et de soulager le cheval (en particulier le muscle fléchisseur profond du doigt).

Dès que le cheval peut se déplacer confortablement et en toute sécurité, il est important de réintroduire progressivement de l'exercice quotidien.

Ces exercices permettent de jouer sur les tissus élastiques des membres ainsi que d'améliorer la récupération et le confort du cheval tout en limitant les troubles causés par un confinement prolongé : ennui, fonte musculaire... (*Orsini, 2010*).

II- La phytothérapie : un exemple de médecine naturelle complémentaire

1. Présentation de la phytothérapie et de ses dérivés

D'autres médecines complémentaires peuvent et sont utilisées en médecine équine. Cette partie vise à présenter les médecines basées sur des remèdes à base de plantes. Ces dernières, basées sur des remèdes à base de plantes (la phytothérapie au sens strict, la gemmothérapie et l'aromathérapie), bien qu'utilisant des procédés d'extraction des principes actifs et des emplois différents peuvent être regroupées sous le nom général de phytothérapie au sens large.

1.1. Origines

1.1.1. Un savoir très ancien

La phytothérapie est une des médecines les plus anciennes dont on trouve une trace. Elle est présente dans toutes les cultures. Ce mot vient du grec « phytos » qui veut dire plante et « therapeuo » qui signifie soigner.

Les premiers témoignages écrits d'usage de plantes médicinales apparaissent dès l'Antiquité, sur les papyrus égyptiens, aux alentours de 1600 avant JC.

Puis, il est fait mention de l'usage de l'Achillée (*Achillea millefolium*) en tant que cicatrisant et antihémorragique pendant la guerre de Troie en 1200 avant JC.

Cette médecine est également mentionnée en 100 avant JC en Grèce dans le premier traité « *De materia medica* » écrit par Pedanius Dioscorides.

Il faut attendre le XVe siècle pour que la profession d'herboriste soit créée par Philippe le Bel.

Au XVIIIe siècle, l'apparition de la pharmacognosie (« connaissances des drogues ») décrit les méthodes d'identification, d'extraction des composants, ainsi que les études physico-chimiques qui étudient leurs activités biologiques et leurs propriétés pharmacotoxicologiques et en 1778, le diplôme d'herboriste est officiellement créé.

Au cours du XIXe siècle, on assiste à la séparation de la botanique et de la médecine jusque là indissociables.

Les progrès de l'industrie du XXe siècle participent au développement majeur de l'industrie pharmaceutique grâce à la mise au point de nouveaux procédés de synthèse des molécules chimiques (Ferreira, 2014). La plupart des médicaments d'aujourd'hui sont tirés de plantes. Ils sont soit synthétisés artificiellement, soit naturels et proviennent alors d'extraits de plantes.

En 1941, le gouvernement de Vichy supprime le diplôme d'herboriste et confère aux seuls pharmaciens et officines le droit de vente des plantes médicinales.

En 1986, l'Etat reconnaît officiellement la phytothérapie en tant que médecine. Cependant, l'utilisation des plantes de nos jours est encore basée en très grande partie sur des savoirs empiriques.

1.1.2. Une pratique présente dans toutes les cultures

Des études réalisées dans plusieurs pays ont montré l'utilisation très répandue des plantes médicinales à travers le monde. Comme en Afrique du Sud, où il a été référencé en 2008 l'utilisation dans diverses pathologies de 88 espèces de plantes -dont 74 plantes indigènes et 14 plantes exotiques- dans diverses pathologies. De plus, il a été mis en évidence l'influence d'autres cultures dans le choix des plantes utilisées (*Van Wyk, 2008*). Ou encore en Chine, dans la vallée de Shaxi du Yunan, où 176 espèces de plantes ont été recensées avec 1133 rapports d'utilisation. L'influence de la médecine chinoise est évidente, largement inspirée des manuels de médecines distribués à la population sous Mao en 1970 (*Weckerle, 2009*). Il existe de nombreuses autres études démontrant l'utilisation généralisée de la phytothérapie dans toutes les cultures.

Aujourd'hui, il existe peu d'études cliniques validant les effets cliniques des plantes utilisées et l'utilisation de la phytothérapie reste encore empirique.

1.2. Différentes disciplines

1.2.1. Phytothérapie

La phytothérapie en elle-même se définit comme l'usage des plantes, soient entières ou en parties, à l'état frais ou séché. Les principes actifs se retrouvent soit en préparation « traditionnelle » ou alors sous forme d'extraits. Dans ce dernier cas, deux types d'extraits peuvent être utilisés : les SIPF (suspension intégrale de plantes fraîches) issues du cryobroyage puis diluées dans de l'alcool, mais qui ne sont pas utilisés en médecine vétérinaire à cause du solvant (alcoolique) ; et les EPS (extraits phytostandardisés) issus de dilutions alcooliques à différents degrés afin de récupérer le maximum de principes actifs avant évaporation de l'alcool. Les produits finaux se présentent soit sous forme d'extrait sec en poudre ou soit mélangés avec de la glycérine sous forme liquide. Ces préparations peuvent se conserver jusqu'à six mois.

Un autre type de préparations alcoolisées pouvant être utilisé est la teinture-mère (TM) dont la préparation a été standardisée, et le mode préparatoire décrit dans la pharmacopée européenne. La TM est utilisée aussi en homéopathie.

1.2.2. Autres phytothérapies

1.2.2.1. Aromathérapie

A l'origine de l'aromathérapie, une découverte du chimiste R-M. Gattefossé, en France dans la première moitié du XXe siècle. Elle a ensuite été développée par Valnet, Pellecuer puis Franchomme.

Les huiles essentielles possèdent surtout des propriétés anti-infectieuses puissantes par la présence de molécules antimicrobiennes, ainsi que la stimulation des défenses immunitaires.

Leur usage est très délicat car certaines huiles essentielles sont toxiques, en particulier pour la peau et le système nerveux. De surcroît, le cheval est une espèce particulièrement sensible à ce genre de substances.

Les huiles essentielles sont obtenues par distillation en alambic, pression à froid (essences d'agrumes), ou extraction alcoolique suivie d'une distillation (résines).

Le composant majeur de chaque huile est appelé chémotype. Il doit être mentionné sur l'étiquette.

Ces propriétés anti-infectieuses sont dues tout d'abord aux phénols et aldéhydes (aussi anti-inflammatoires, antalgiques et répulsifs contre les insectes) aromatiques qui sont aussi les principales molécules toxiques. Ensuite, les alcools terpéniques (ou monoterpénols) ont une meilleure tolérance mais une efficacité moindre. Enfin, les monoxydes terpéniques ont des propriétés antivirales et immunomodulatrices.

Les esters, eux, sont sédatifs, antalgiques et antispasmodiques. Les éthers sont antispasmodiques, antalgiques et tonifiants. Les diènes ont des propriétés anti-hématomes. Et enfin les cétones ont des effets cicatrisant et mucolytique.

Les posologies habituelles sont de 20 à 30 gouttes par jour pour un cheval et 9 gouttes par jour pour un poulain (*Heitz, 2014*).

1.2.2.2. Gemmothérapie

Les produits utilisés sont les macérâts glycélinés contenant les extraits des bourgeons et tissus embryonnaires végétaux.

Déjà au Moyen Âge, l'emploi du bourgeon de cassis contre la goutte était conseillé par Hildegard von Bingen. Ce concept n'a par la suite été repris qu'au cours du XXe siècle par le Dr Pol Henry qui a trouvé le processus de macération glycélinée.

Le bourgeon en tant que tissu embryonnaire possède toutes les molécules de la plante de façon très concentrée, notamment en « biostimulines tissulaires », en acides nucléiques, hormones, enzymes...

Trois types de macérâts existent :

- Les préparations selon la pharmacopée française au 1/10^e disponibles en pharmacie ;
- Les macérâts mères, plus concentrés, correspondent à la recette de Pol Henry. Ils sont très efficaces et, grâce à leur forte concentration, ils sont aussi plus faciles à employer en médecine vétérinaire (teneur en alcool plus faible, faible volume à administrer...). Ils sont aussi vendus dans le commerce ;
- Les préparations « maison » selon la recette de Pol Henry.

1.3. Les limites et risques

La phytothérapie a une image de sécurité et de naturel. Bien que le diagnostic soit celui de notre médecine moderne, c'est la façon de traiter le patient qui change.

1.3.1. Qualité des échantillons et manque de standardisation

Un des facteurs influençant la réussite du traitement est la qualité thérapeutique des plantes utilisées. Elle dépend de beaucoup de facteurs : la provenance, la variété, les conditions climatiques, le moment de récolte, la partie de la plante utilisée, les moyens de récolte, le stockage et le processus de transformation...

L'inconvénient majeur reste le manque de standardisation des produits pour les raisons énoncées plus haut. Cela ne facilite pas la réalisation d'études scientifiques, qui sont difficilement reproductibles (Wyllie, 2006). Les données restent dans la majorité des cas encore insuffisantes sur la qualité, l'efficacité ou encore la sécurité (Shirwaikar, 2009).

De plus, les compositions chimiques exactes de chaque plantes ne sont pas forcément toutes connues et chaque plante ou extrait de plantes contient des centaines de molécules biologiquement actives. Il est très difficile de connaître toutes les interactions possibles. Cette connaissance nécessite des études d'échantillons poussées, qui sont onéreuses et chronophages. Aujourd'hui, peu de laboratoires font le choix d'investir dans cette partie de la recherche. Lors d'une prescription en phytothérapie, il existe une approche thérapeutique complète prenant en charge le patient dans sa globalité de sorte à adapter l'association de plantes pour que le traitement soit individualisé et adapté. Ceci n'aide cependant pas à la reproductibilité des essais cliniques (Wynn, 2007).

1.3.2. Toxicité intrinsèque des composants

Certaines plantes sont connues pour leurs effets indésirables lorsqu'elles sont utilisées de façon anarchique ou en cas de surdosage.

Les effets indésirables sont multiples et variés, allant de la simple réaction allergique jusqu'à la carcinogénèse en passant par les interactions avec les autres drogues et l'hépatotoxicité (Ferreira, 2014).

Quelques exemples probants pour illustrer ce propos sont, pour l'hépatotoxicité, l'Apiole présente dans l'huile de persil (*Petroselinum crispum*), le saffrole (*Cinnamomum camphora*) quant à lui est carcinogène, tandis que les alcaloïdes pyrrolizidiniques induisent des dommages veino-occlusifs dans le foie.

D'autres molécules sont carcinogènes comme l'estragole du basilic (*Ocimum basilicum*), ou encore la β -asarone de l'huile de rhizome.

Ensuite, les lectines sont connues pour provoquer des problèmes hématologiques par hémagglutination, et les saponines une sévère irritation gastro-intestinale (Shirwaikar, 2009).

Des cas d'automédication mettant en cause des plantes sont rapportés tous les ans pour des intoxications. Ce fut ainsi le cas pour une intoxication à la bourrache (*Borago officinalis*), qui contient par ailleurs des alcaloïdes pyrrolizidiniques, utilisée dans l'arthrite rhumatoïde.

Une femme de 41 ans, en bonne santé, a présenté des épisodes de confusion ainsi que des crises tonico-cloniques suite à l'ingestion une semaine auparavant de 1,5 à 3 g d'huile par jour ainsi que d'autres compléments alimentaires (*Al-Khamees, 2011*).

En outre, la plupart des études de toxicité ont été réalisées sur des humains, et la toxicité sur les différentes espèces d'animaux n'est que peu connue.

1.3.3. Interactions médicamenteuses

Les interactions entre les plantes ou entre plantes et médicaments sont un des écueils majeurs de la phytothérapie.

Ces interactions peuvent exercer soit une synergie entre les deux composés soit une inhibition (*Wynn, 2007*). Dans les deux cas, cela peut causer des incidents très graves.

Aujourd'hui, certaines sont assez bien connues. C'est ainsi le cas de l'ail, utilisé pour réduire le cholestérol et la formation de plaques athéromateuses, qui entre en interaction avec les glycosides cardiaques, les molécules anesthésiques, les inhibiteurs de la MAO (monoamine oxydase) ainsi que d'autres médicaments, et qui peut provoquer des accidents cardio-vasculaires et de l'hypertension. Le ginseng, utilisé en tant qu'énergisant et réducteur de stress, interagit avec les anticoagulants, les stimulants, les antihypertenseurs... et favorise les hémorragies, la tachycardie et l'hypertension, des manies... (*Shirwaikar, 2009*).

De même que le *Ginkgo biloba* provoque des hémorragies en présence d'anticoagulants.

La réglisse et le thé vert peuvent interagir avec des contraceptifs et causer des crises hypertensives chez la femme (*Shirwaikar, 2009*).

Il est important d'observer des fenêtres thérapeutiques importantes lors de la prescription de certaines plantes comme l'échinacée ou encore le millepertuis qui allongent la demi-vie d'autres xénobiotiques en interférant avec le cytochrome P₄₅₀ (*Wynn, 2007*). Ce phénomène est illustré par ce cas de toxicité hépatique qui a été rapporté en 2016, chez un homme de 78 ans. Il avait ingéré plusieurs composés phytothérapeutiques (Echinacée, propolis...) ainsi que plusieurs médicaments (oméprazole, simvastatine, carboplatine...). Il semblerait que les substances phytothérapeutiques aient augmenté la toxicité des médicaments allopathiques (*Fonts, 2014*).

1.3.4. Contaminants

De par la nature même des substances utilisées en phytothérapie, il existe un grand risque de contaminations par des molécules présentes dans l'environnement dont la concentration doit être soigneusement quantifiée (*Shirwaikar, 2009 ; Wynn, 2007*).

Ces contaminants peuvent être de différentes natures :

- Végétaux : présence de toxiques comme la Belladone, *Aristolochia*
- Microorganismes : *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*
- Toxines : aflatoxines, endotoxines bactériennes
- Résidus de fumigation : éthylène, méthyl bromide...
- Métaux lourds : plomb, cadmium, mercure ou encore arsenic

- Pesticides et herbicides : DDT, organophosphorés, carbamates...

1.3.5. Populations à risque

Les personnes les plus à risques sont les personnes âgées, les jeunes enfants et les femmes enceintes. Certains composés, surtout les composés liposolubles, peuvent passer la barrière hémato-méningée ou placentaire et causer des dommages tératogènes ou neurotoxiques. Il faut donc éviter d'administrer des plantes dont on n'est pas sûr de l'innocuité chez ces catégories de personnes (*Shirwaikar, 2009*).

Les hommes ont tendance à penser que les médecines naturelles sont sans risques pour la santé. Cette croyance est renforcée par le fait que les produits de phytothérapie sont la plupart du temps en vente libre sur internet ou présents en pharmacie. D'ailleurs, même les praticiens doivent se méfier de certaines publications et utilisations empiriques qui ne sont pas fiables au sujet de la phytothérapie. En effet, la toxicité des plantes peut intervenir de plusieurs manières : toxicité directe mais aussi indirecte par manque d'efficacité (de la plante, de la dose mais aussi du mélange de plantes utilisé), d'extrapolation excessive de résultats obtenus (in vivo vs in vivo, vers une espèce différente...) sans prise en compte des nouveaux paramètres (dose, absorption, métabolisme, distribution des métabolites actifs...). Cela s'avère d'autant plus vrai que tous les mécanismes d'action ne sont pas connus (*Wynn, 2007*).

2. Prescriptions et place de la phytothérapie en médecine

2.1. Une médecine naturelle en plein développement

2.1.1. Une utilisation généralisée dans la médecine moderne

En 2009, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait que 65 à 80% de la population des pays en développement n'ont souvent accès qu'aux plantes pour se soigner (*Shirwaikar, 2009*).

Elle est à l'origine de notre médecine actuelle car l'industrie pharmaceutique d'aujourd'hui s'appuie sur beaucoup de principes actifs végétaux ou tirés de végétaux pour synthétiser par des processus chimiques plus ou moins complexes les principes actifs que l'on retrouve dans le commerce.

De nombreux exemples peuvent illustrer ce propos, comme la digitale ou encore l'acide acétylsalicylique. La digitaline ou digotoxine est tirée de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*), elle est utilisée en tant que cardiotonique (*Shirwaikar, 2009*). L'acide acétylsalicylique, connu en France sous le nom d'aspirine, est un des médicaments les plus utilisés au monde pour ses propriétés anti-inflammatoires et son action antiagrégante plaquettaire. Il est issu de l'écorce de saule (*Salix alba*). Et il existe encore bien d'autres exemples de ce fait.

2.1.2. Un engouement nouveau pour un retour à la nature

On assiste actuellement à un nouvel engouement pour cette façon de pratiquer la médecine.

Ce succès s'explique par le prix plus bas des médicaments à base de plantes comparé à l'allopathie (Ferreira, 2014). L'ancrage de cette médecine dans les coutumes concoure au fait que la phytothérapie soit le premier outil de santé vers lequel se tourne les gens lors de soucis de santé, surtout dans les pays en développement (Ferreira, 2014).

Du côté des pays développés, le succès de la phytothérapie résulte d'un phénomène de déception ou de remise en doute de la médecine conventionnelle (Ferreira, 2014).

L'importance grandissante de l'utilisation de la phytothérapie en automédication nécessite la formation plus approfondie des personnels de santé afin de pouvoir répondre aux questions des patients ou des propriétaires d'animaux ou encore pour détecter un éventuel mésusage.

2.1.3. Place de la phytothérapie en médecine vétérinaire

2.1.3.1. Des solutions alternatives

Le développement de cette thérapie pourrait apporter de nouvelles solutions lorsque la médecine conventionnelle est en échec. C'est le cas de toutes les affections chroniques de même que dans les phénomènes cancéreux ou dégénératifs. De plus, dans les cas de traitements au long court, souvent délétères pour l'organisme, la phytothérapie pourrait là aussi apporter des solutions alternatives (Wynn, 2007).

Par ailleurs, certaines plantes ont la capacité de soutenir l'organisme en favorisant la diurèse, comme la piloselle (*Hiercium pilosella*), la fonction hépatique, comme la racine de radis noir (*Raphanus sativus niger*), ou encore en limitant l'immunosuppression engendrée par une corticothérapie, comme la racine d'échinacée (*Echinacea purpurea*) (Zeppa, 2014).

2.1.3.2. Utilisation en médecine vétérinaire

La phytothérapie est en plein essor aussi du côté des animaux. Son engouement ainsi que son succès sont particulièrement notables en élevages biologiques. Et elle séduit de plus en plus de propriétaires d'animaux domestiques, que ce soit de chiens, chats mais ou encore chevaux.

En Italie du Sud, une étude a montré l'utilisation dans le tympanisme du mouton de *Salix alba*, de *Galega officinalis* en tant que galactogogue ou encore l'usage de *Scrofularia canina* comme antiseptique et cicatrisant.

En 2013, une étude a montré sur 450 répondants du Punjad au Pakistan la diversité des plantes utilisées en médecine équine. Soixante plantes provenant de 40 familles ont été documentées. Les plantes les plus représentées étaient les Fabacées. Et les maladies concernées par ces traitements sont les pathologies cutanées (plaies, dermatoses), les troubles musculo-squelettiques (boiteries, faiblesse), respiratoires (bronchites), digestifs (coliques, anorexie), et les problèmes infectieux (parasites internes et externes, les fièvres, les toxémies) (Goraya, 2013).

2.2. Législation

2.2.1. Quelques définitions

Le médicament (aussi bien médicament vétérinaire que médicament humain) est défini comme suit par le code de la santé publique (article L.5111-1) : « toute substance ou composition [...] possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition [...] utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

La définition d'une plante médicinale est la suivante, « La plante médicinale se définit comme une plante présentant des propriétés médicamenteuses sans avoir et ne pouvant avoir aucune utilisation alimentaire, condimentaire et hygiénique », d'après la circulaire n° 346 du 6 juillet 1979.

Ainsi, toute plante médicinale est considérée comme un médicament et à ce titre son usage est réglementé par la loi. Par conséquent, sa prescription doit être réalisée par un vétérinaire ou un médecin et accompagnée d'une ordonnance rédigée selon les mêmes obligations que pour les médicaments allopathiques. Leur vente est réservée aux mêmes ayants-droits que pour les médicaments allopathiques (pharmaciens, vétérinaires).

Il n'existe plus à l'heure actuelle de diplôme officiel de phytothérapie ou d'herboriste.

Plusieurs listes de plantes médicinales en vente libre ont été éditées, 34 en 1979, puis 148 en 2008 (*Busser*).

2.2.2. Catégorisation des plantes et des produits à base de plantes

En 2002 a été décidé une nouvelle réglementation concernant les plantes et les compléments alimentaires dans la directive 2002/46/CE. Celle-ci a été transcrite en 2006 par un décret. Celui-ci distingue 4 types de plantes :

- Les plantes utilisées traditionnellement en alimentation
- Les plantes inscrites à la pharmacopée française à usage thérapeutique non exclusif
- Les plantes inscrites à la pharmacopée française à usage thérapeutique exclusif
- Les plantes nouvelles en alimentation

La 10^e édition de la pharmacopée française a regroupé les plantes médicinales dans une « liste des plantes médicinales ». Cette liste est elle-même divisée en deux : la liste A, qui répertorie les « plantes médicinales utilisées traditionnellement » (365 plantes en 2012), et la liste B, pour les « plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparations dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu » (123 en 2012) (*Pharmacopée française, 2012*).

Les produits phytothérapeutiques dans le commerce peuvent soit (*Zeppa, 2014 ; Pellecuer*):

- Etre décrits comme des spécialités par le laboratoire et bénéficient depuis 2004 de dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) allégé par rapport à celui

médicaments conventionnels devant répondre à 3 critères que sont la qualité pharmaceutique et thérapeutique et l'innocuité.

- Etre vendus sous forme de compléments alimentaires. Dans ce cas, il n'y a pas de législation particulière.
- Etre vendus sous forme de préparation magistrale par le vétérinaire ou le pharmacien, notamment en cas de préparation de mélanges d'EPS dont les substances sont inscrites à la pharmacopée. Il n'y a pas d'AMM dans ce cas, mais la législation du médicament s'applique tout autant.

Etant considérés comme des médicaments par la législation, les médicaments phytothérapeutiques font eux-aussi l'objet d'un dossier AMM. Le plus souvent, il s'agit de dossiers allégés.

2.3. Stratégies thérapeutiques

En phytothérapie, le raisonnement thérapeutique n'est pas le même que celui de l'allopathie. Avant de l'expliquer il faut introduire la notion de « totum ». C'est le fait d'utiliser une plante dans son ensemble, avec toute sa complexité moléculaire. L'action des plantes se fait grâce à l'assemblage de toutes ces molécules, dont certaines agissent à faible dose et certaines autres à forte dose.

Les prescriptions habituelles associent plusieurs plantes car la phytothérapie est une médecine holistique, s'intéressant à l'animal dans son entier et non pas à un seul symptôme. Cela permet en outre de traiter les affections selon plusieurs angles d'attaque (Wynn, 2007 ; Zeppa, 2014).

Plusieurs stratégies de prescription en découlent :

- Traiter un symptôme par une plante. Cela peut s'appliquer aux cas simples comme l'utilisation de la canneberge dans le cas d'infections du tractus urinaire.
- Traiter le maximum de symptômes par trois ou quatre plantes. Le problème de cette méthode est la possibilité d'interactions entre les différentes plantes ainsi que leurs proportions relatives provoquant des effets différents. Par ailleurs, cette solution ne se focalise que sur le total des effets thérapeutiques de chaque plante.
- Une 3^e méthode consiste à classer les symptômes afin d'identifier les priorités de traitement. Il faut identifier un axe principal de traitement correspondant à une plante, puis, des plantes secondaires ayant une action synergique avec celle-ci. Ensuite, il est possible de compléter le traitement avec des plantes ciblant d'autres symptômes ou nuanciant certains effets. Les proportions sont à adapter en fonction de chaque individu et de sa pathologie.

3. Utilisation de la phytothérapie chez le cheval

3.1. Principales maladies traitées chez le cheval et plantes utilisées

De nombreuses affections, surtout celles chroniques, peuvent se traiter (complètement ou partiellement) grâce à la phytothérapie. On observe une augmentation de l'utilisation des produits à base de plantes en plus grandes proportions de la part des propriétaires

(automédication) que par les vétérinaires. Il existe de nombreuses spécialités contenant des plantes sur le marché. La plupart du temps, il s'agit de préparations visant à optimiser et stimuler le fonctionnement de l'organisme, destinées à l'utilisation par le propriétaire, avec ou sans prescription médicale. Mais dans le cadre d'un traitement curatif, d'autres présentations peuvent être utilisées sur prescription par un vétérinaire. En France, on retrouve principalement l'utilisation des EPS (Extraits Phytostandardisés en poudre ou solutions glycéroliées) en préparations magistrales.

La posologie de ces préparations magistrales préconisée par Wamine est de 15 ml de mélange par voie orale pour un cheval de 400 kg. On peut répéter ce volume en fonction de la chronicité de la pathologie. Deux cas de figure sont possibles, soit il s'agit d'une affection aiguë, dans ce cas, elle peut être répétée 3 fois par jour pendant 4 à 5 jours ; soit c'est une affection chronique et la fréquence recommandée est d'une fois par jour pendant 10 jours.

Il est important de garder en mémoire lors de la mise en place d'un traitement à base de plantes que certaines d'entre elles peuvent rendre les chevaux positifs aux tests antidopage.

Cette partie est un rapide survol (non exhaustif) des principales maladies du cheval qui peuvent justifier l'utilisation de la phytothérapie (comprenant aussi l'aromathérapie) en complément d'un traitement conventionnel (*Wamine 2012 ; Heitz, 2014 ; Wynn, 2007*).

3.1.1. Affections respiratoires

La phytothérapie peut être employée dans plusieurs maladies respiratoires, aussi bien au stade aigu que chronique. En soutien des affections aiguës ou virales, on retrouve des plantes anti-inflammatoires, anti-infectieuses telles que le cassis, l'échinacée, le plantain, le réglisse, le cyprès... Des plantes comme la pensée sauvage peuvent être ajoutées en cas de toux, et même les huiles essentielles de niaouli, *teatree*, pin sylvestre mélangées à de l'huile végétale peuvent être administrées lors d'infections bactériennes.

Plusieurs plantes présentent, en plus, un intérêt dans des pathologies chroniques telles que la maladie obstructive des voies respiratoires ou la maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires. Il est possible d'utiliser des plantes aux propriétés antiallergique (desmodium), anti-inflammatoire (arnica, cassis, chardon-marie, cyprès...), anti-infectieuse pulmonaire (clou de girofle, lavande, marrube ou encore ravintsara...), expectorante (ail, anis, eucalyptus...) ou encore antitussive (bardane, plantain...) (*Kwasmiervska, 2016*).

3.1.2. Affections digestives

Les atteintes gastriques comme les ulcères ou l'hyperacidité sont des maladies bien connues chez le cheval et certaines plantes aux vertus protectrices de la muqueuse gastrique (camomille, guimauve) et calmantes (passiflore, mélisse, réglisse) peuvent être employées sous forme de tisanes.

Certaines plantes peuvent agir sur le transit, soit en l'accéléralant grâce à des propriétés laxatives (fumeterre, guimauve, graines de lin en tisanes) dans les cas de constipation ou à l'inverse en le ralentissant (alchémille, artichaut, noyer, mélisse, réglisse...) dans le cas de

diarrhées. Dans le cas de coliques chroniques, des plantes comme la valériane et la camomille, aux vertus antispasmodiques peuvent être employées.

3.1.3. Affections du foie et du métabolisme

Certaines plantes sont renommées pour le tropisme hépatique et leurs actions drainantes comme l'artichaut, le chardon-marie, la bardane, le desmodium, le curcuma, le radis noir, le pissenlit et la piloselle... qui sont des plantes ayant des propriétés cholagogues, cholérétiques et protectrices hépatiques.

De même, lors de maladies métaboliques chroniques comme le syndrome métabolique, le chardon-marie, le pissenlit, l'olivier ou encore le gattilier sont particulièrement intéressantes.

3.1.4. Affections de l'appareil reproducteur

Chez le mâle, la principale affection de l'appareil génital pouvant être soulagée par la phytothérapie (avec du ginkgo, du mélilot ou du pissenlit) est la balanite.

Chez la femelle, à l'inverse, la phytothérapie trouve sa place dans plusieurs affections notamment autour du part avec l'alchémille, le framboisier ... qui préparent la mise-bas, ou encore l'ortie, l'alchémille ou le houblon qui stimulent la lactation. De même, il est possible d'utiliser des plantes drainantes et anti-inflammatoires en cas d'endométrite comme par exemple le pissenlit, l'achillée, le cassis ou l'échinacée.

3.1.5. Affections du nouveau-né et de la croissance

Chez le poulain, les affections sont souvent graves et la phytothérapie n'est pas toujours une thérapie à utiliser en première intention. Cependant, elle peut aider à stimuler l'organisme et relancer le métabolisme. Dans ce cas, le guarana, le ginseng, le ginkgo, le cassis, l'échinacée... peuvent aider à soutenir l'organisme.

Plus tard, en cas de troubles de la croissance, des plantes stimulant le métabolisme osseux comme l'alfalfa, l'ortie (parties aériennes) ou encore la prêle peuvent être particulièrement intéressantes.

3.1.6. Affections dermatologiques

Aussi bien en application locale que par administration générale, les dermatoses infectieuses (mycoses, dermatophilose...) ou allergiques comme la dermatite estivale récidivante peuvent être traitées par les plantes.

En effet, des applications locales d'huiles essentielles de *palmarosa*, *teatree*, girofle, lavandin en shampoing par exemple sont très efficaces dans les dermatoses infectieuses. Pour la dermatite estivale, des administrations orales de cassis, plantain, fumeterre... aident à réduire l'inflammation et à drainer l'organisme. Ceci est complété localement par des applications d'huiles essentielles d'eucalyptus citronné, de lavandin, géranium, *teatree*... afin de soulager le prurit.

3.1.7. Plantes et parasitisme

Il est bien connu qu'il existe des plantes ayant un fort pouvoir antiparasitaire. Parmi celles-ci, il est possible de citer l'ail, l'armoise, l'aunée, la courge, le polypode, la tanaïse vulgaire sous forme de plante sèche mélangée à la ration, ou sous forme de mélange d'huile essentielle de *palmarosa*, niaouli, *teatree*, thym à linalol mélangées à de l'huile végétale et administrées par voie orale.

3.1.8. Affections comportementales

Les conditions de logement (box, alimentation fractionnée...) et l'activité des chevaux (entraînement, courses, compétitions, vie au box...) de nos jours les prédispose de façon très importante à des troubles du comportement comme l'anxiété et la nervosité. Des solutions à base de plantes peuvent être mises en place (après modification et adaptation de l'environnement) afin de diminuer l'anxiété des chevaux comme l'utilisation de la valériane, la camomille, la guimauve... Il n'y a pas de recette miracle et chaque cas est particulier. On peut noter aussi l'existence de troubles liés à la sécrétion d'hormones (œstrogènes, testostérone). Dans ces cas, il est possible de choisir des plantes agissant sur le métabolisme hormonal comme le gattilier, verveine, la scutellaire...

3.1.9. Plaies et traumatismes

Dans la gestion des plaies et des traumatismes bénins, il est aussi possible d'améliorer la cicatrisation notamment en utilisant du gel d'*Aloe vera*, mélangée à de la centelle asiatique, de l'achillée ou de la lavande, ainsi que de l'arnica connue pour soigner les ecchymoses et contusions légères en homéopathie humaine.

Mais d'autres plantes peuvent être utilisées, notamment en topiques, comme les huiles essentielles de lavande, de camphre, d'hamamélis... en faisant très attention à la quantité et à la dilution du produit appliqué car la plupart des huiles essentielles peuvent être dermo-caustiques.

3.2. Traitements des pathologies locomotrices du cheval

Les troubles locomoteurs du cheval sont un des groupes d'affections les plus représentés et les plus problématiques dans la population de chevaux de sport et de loisir. Ces affections peuvent être très handicapantes et devenir facilement chroniques.

Le chapitre suivant présente de façon non exhaustive les principales plantes utilisées en pathologie de l'appareil locomoteur du cheval ainsi que leurs propriétés. Elles sont classées en fonction de leur action majeure. Les principaux axes de traitement sont en premier l'inflammation et la douleur, puis le soutien de la perfusion sanguine des extrémités. Ensuite, étant donné que ces affections peuvent être très débilitantes pour le cheval, certaines plantes aident à soutenir l'organisme par un mécanisme de drainage et d'élimination des toxines, de stimulation et d'adaptation au stress, de sollicitation du métabolisme osseux et de correction des désordres endocriniens (surtout cas de fourbure) et énergétiques. Enfin, dans certaines pathologies infectieuses, il existe des plantes pouvant intervenir au niveau des défenses

immunitaires de l'individu (May, 2014 ; Bruneton, 2009 ; Wamine, 2012 ; Heitz, 2014 ; Wynn, 2007).

3.2.1. Plantes agissant sur l'inflammation et les vaisseaux

3.2.1.1. Les plantes anti-inflammatoires et antioxydantes

3.2.1.1.1. Le cassis

Le cassis, ou *Ribes nigrum* L., de la famille des Grossulariacées est un petit arbre très connu pour ses fruits comestibles (Figure 23). Les feuilles possèdent trois à cinq lobes et sont recouvertes de nervures et de poils sur leur face inférieure. Les fleurs en grappes sont de couleur rougeâtre et les fruits sont des baies noires.



Figure 23 : Photographie montrant les fruits et feuilles de cassisier

Les parties utilisées en phytothérapie sont les fruits et les feuilles.

Les feuilles contiennent une petite quantité d'huile essentielle ainsi que des flavonoïdes (quercétol, kaempférol, myricétol, rutine...) et des acides phénols comme le prodéphinidol. Elles sont utilisées pour favoriser les éliminations urinaire et digestive ainsi qu'en cas de douleurs articulaires. Les fruits frais contiennent des acides phénols (acide ascorbique, acide caféique), des hétérosides de flavonols et des anthocyanides. Leur recours est préconisé lors de symptômes des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée ou dans les cas d'insuffisance veineuse.

Le cassis est principalement réputé pour son action anti-inflammatoire par inhibition des enzymes de l'inflammation comme les cyclo-oxygénases (COX), les lipo-oxygénases (LOX), les élastases, les collagénases... Cette inhibition est aussi à l'origine d'une action anti-dégénérative du cassis au niveau articulaire. Il a par ailleurs une action antioxydante par un mécanisme de capture de radicaux libres et une augmentation de l'activité de la GPX. Ensuite, il présente une action vasoprotectrice avec une diminution de la perméabilité vasculaire, ce qui permet la régulation de la perfusion tissulaire ainsi que la réduction de la formation de micro-thrombi dans les réseaux capillaires et veineux. Par ailleurs, le cassis a aussi une action antiallergique, diurétique et régulatrice de l'immunité (Donno, 2016 ; Ferlemi, 2016).

Les feuilles de cassis sont recommandées pour toutes sortes d'inflammations et tout particulièrement les cas d'inflammation articulaire où l'on peut associer le cassis à d'autres plantes telles que la reine des prés, la prêle des champs, ou encore la scrofulaire ou le saule en cas d'arthrite.

A noter que la posologie du cassis doit être doublée par rapport aux autres plantes de l'association. Il est disponible sous forme d'EPS, de teinture-mère ou encore de feuilles séchées.

3.2.1.1.2. La pervenche de Madagascar

La pervenche de Madagascar, ou *Vinca rosea* L. appartient à la famille des Apocynacées (Figure 24).

Comme son nom l'indique, cette plante est originaire de Madagascar. Ses fleurs à cinq pétales, blanches ou roses sont très odorantes. Les parties utilisées sont les racines.

Les principes actifs sont surtout des alcaloïdes (indoliques, vindoline...), dont sont issus les vinblastine et vincristine utilisées en chimiothérapie. On trouve aussi de l'acide ursolique et de la choline.



Figure 24 : Fleurs et feuilles de *Vinca rosea* L.

Les propriétés de la pervenche concernent principalement l'encéphale et ses vaisseaux. Mais elle a une action anti-hypertensive par blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques. Elle agit en synergie avec le *Ginkgo biloba* qui, lui, active les récepteurs β des muscles lisses des vaisseaux. Elle a de plus une action anxiolytique par action sur les récepteurs aux benzodiazépines, et un effet métabolique par action sur le cytochrome P450. En diminuant son activité elle potentialise l'effet d'autres molécules (par augmentation de la demi-vie). De plus, l'acide ursolique montre des propriétés anti-enzymatiques sur les parois des vaisseaux, ce qui peut être intéressant dans la fourbure (inhibition des métalloprotéases des vaisseaux digités).

Préconisée lors de troubles circulatoires, notamment cérébraux, de même qu'en cas de troubles de la mémoire, d'anxiété ou encore d'hypertension, la pervenche de Madagascar peut également être employée pour des troubles périphériques.

Il existe des contre-indications et des précautions particulières à son emploi notamment chez les femmes en gestation ou allaitant et les jeunes à cause des alcaloïdes qu'elle contient. De plus, il faut prendre en considération son effet potentialisateur des benzodiazépines, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la monoamine oxydase, qui peuvent être alors surdosés.

3.2.1.1.3. La reine des prés

Spiraea ou *Filipendula ulmaria* L. est une plante herbacée vivace poussant en montagne et appréciant l'humidité. Elle présente une tige raide et creuse pouvant aller jusqu'à 1,50m de hauteur. Elle porte des feuilles alternes de couleur brun-rouge ainsi que des fleurs en grappe blanches en grand nombre (Figure 25). Les fruits, bruns-jaunes, sont de forme spiralée.

Les parties utilisées en thérapeutique sont les sommités fleuries avant floraison complète, soit celles récoltées début juillet. Elles contiennent des acides phénols (salicoside dont dérive l'acide salicylique), des flavonoïdes (spiréaoside, quercétine...) et des tanins. C'est de cette plante ainsi que du saule que provient tiré l'acide acétylsalicylique, communément connu sous le nom d'aspirine.

Son action majeure est son effet anti-inflammatoire grâce aux salicosides (action prédominante sur les COX1 par rapport aux COX 2), ainsi qu'un effet inhibiteur des élastases et des collagénases par le biais des flavonoïdes. Elle a aussi une action anticoagulante (heparine like), antioxydante (piège de radicaux libres), antibactérienne et immunomodulatrice, ainsi qu'une action diurétique (Pukalskienė, 2016 ; Katanic, 2015).

Ses indications thérapeutiques sont les poussées inflammatoires, notamment articulaires (arthrose) mais aussi musculaires (myosites), les cystites et aussi dans le traitement des œdèmes par son action drainante.

Il faut la manier avec précaution, car elle interfère avec plusieurs molécules comme le paracétamol, les tétracyclines ou encore les pénicillines. Il y a ainsi une augmentation du risque de néphrotoxicité. Il existe un risque non négligeable de saignements en cas d'interaction avec d'autres anticoagulants, ou lors de chirurgie. C'est pourquoi il est important d'arrêter son administration au moins trois jours avant une intervention chirurgicale.

Elle s'associe avec le cassis, l'ortie PA (parties aériennes) ou la scrofulaire dans les pathologies articulaires comme l'arthrose ; avec le mélilot et la scrofulaire dans la phase aiguë de la pathologie naviculaire ; et en cas de fourbure avec le mélilot et l'orthosiphon.

Elle est disponible sous forme de fleurs séchées (non bouillies), de gélules de poudre de plante ou encore d'EPS.

3.2.1.1.4. La scrofulaire

La scrofulaire ou *Scrophularia nodosa* L. de la famille des scrophulariacées est une plante de nos régions. Elle présente des nodosités sur la souche, d'où le nom de scrofulaire noueuse. Ses propriétés curatives sont connues depuis le Moyen-âge en France. Les parties utilisées sont les parties aériennes ainsi que ses parties noueuses (Figure 26).

Les principes actifs de la scrofulaire sont les iridoïdes (harpagosides, harpasides, aucubine), les acides phénols (acide caféique, férulique... responsables d'un pouvoir



Figure 25 : *Filipendula ulmaria* L.,
sommités fleuries

antioxydant), les flavonoïdes (linarine ou la rhéine qui sont vasoprotecteurs) et les anthraquinones et saponosides.

Elle présente surtout une action anti-inflammatoire et analgésique, comme l'*Harpagophytum*, grâce aux harpagosides qui sont particulièrement efficaces contre les douleurs rhumatismales. La scrofulaire, en plus d'être une plante locale, présente des concentrations beaucoup plus élevées en molécules anti-inflammatoires que l'*Harpagophytum*. Le mécanisme d'action exacte des iridoïdes n'est pas encore tout à fait connu mais il inhiberait la voie du TNF α et de l'IL-6.

La scrofulaire inhiberait aussi l'activité de la COX-2 et la NO synthase, qui sont elles-aussi impliquées dans les réactions inflammatoires ainsi que les métalloprotéases (Pasdaran, 2013).

La scrofulaire est indiquée dans toutes les inflammations, surtout en pathologie musculo-squelettique. Elle peut aussi être employée en cancérologie par son activité anti-COX2. On peut l'associer avec la reine des prés dans les cas d'arthrite avec œdème ; avec le cassis et le curcuma dans les périarthrites ; avec le millepertuis et la valériane pour les contractures musculaires ; avec la reine des prés et le mélilot dans la phase aiguë de la pathologie naviculaire.



phytoreponse.fr

Figure 26 : *Scrophularia nodosa* L

3.2.1.1.5. Le saule

Connu depuis l'Antiquité, *Salix alba* L. (Salicacées) servait de remède contre la goutte et la fièvre des marais (Hippocrate et Discoride).

C'est un arbre dioïque (les gonades males et femelles sont portés par des pieds différents). Les feuilles sont simples, isolées et portées par les rameaux, et les fleurs sont regroupées en chatons. La graine est recouverte d'un duvet.

Son écorce épaisse de 1 à 2 mm présente une face extérieure qui est rugueuse et de couleur jaune-verte à gris-brun et une face interne dont la couleur varie en fonction de l'espèce (Figure 27). C'est l'écorce printemps qui est utilisée en médecine.



Figure 27 : *Salix alba* L., écorce

Elle contient des dérivés salicylés (salicoside et ses précurseurs, salicine...), des acides phénols (acide caféique et acide férulique), des flavonoïdes (quercétol, flavonones...)

et des tanins (acide gallique). Les dérivés du salicoside ont un taux qui dépend de plusieurs paramètres : la provenance, l'espèce, mais aussi l'âge entrent en compte.

Ces composants expliquent ses propriétés anti-inflammatoires (inhibition non spécifique des COX, du thromboxane et des prostaglandines E). Il a aussi des effets antalgiques sur les douleurs articulaires de type arthrose, un effet antipyrétique (salicine), antioxydant et anti-élastases (flavonoïdes).

Les indications thérapeutiques du saule sont les mêmes que l'aspirine, à savoir les inflammations en général de l'état grippal fébrile aux inflammations articulaires aiguës et chroniques (en association avec la scrofulaire et la reine des prés en phase aiguë puis avec le curcuma, la prêle et l'ortie PA en phase chronique). Dans les périarthrites, il est associé au cassis et au curcuma ; et au cassis et la valériane dans les contractures musculaires.

De par sa composition, le saule est contre-indiqué en cas de troubles de la coagulation, ou de traitement/ intoxication aux anticoagulants. Il est ainsi vivement recommandé d'arrêter sa prise au moins trois jours avant une intervention chirurgicale.

3.2.1.1.6. Le curcuma

Le curcuma, *Curcuma longa* L., appartient à la famille des Zingibéracées. Il est utilisé en médecine traditionnelle indienne depuis des siècles. On en retrouve l'utilisation dans d'autres pays comme la Chine, le Sri Lanka ou encore la Jamaïque, aussi bien en médecine que dans l'alimentation. C'est une plante vivace dont les rhizomes primaires ovales portent des écailles et des nombreuses racines (rhizomes secondaires allongés) qui se terminent par des renflements, partie utilisée en phytothérapie (Figure 28).



www.mindsetsante.fr

Figure 28 : *Curcuma longa* L, rhizomes

Il existe trois variétés de curcuma utilisées en médecine : le *C. longa*, le *C. xanthorrhizan*, et le *C. zéodaria*.

Le rhizome contient des polyphénols (curcuminoïdes, pigments responsables de la couleur jaune), des polysaccharides (dont l'amidon et les arabino galactanes), de l'huile essentielle renfermant des sesquiterpènes et de la turmérone. La biodisponibilité par voie orale de la curcumine est médiocre.

Bien que son action principale soit de favoriser la digestion (amphocholérétique, stimulation de l'appétit...), le curcuma est aussi reconnu pour ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Il stimule divers systèmes enzymatiques impliqués dans le stress oxydant comme la SOD, la GPX, la catalase et la transférase, et au contraire inhibe les LOX, COX-2 et autres enzymes (élastases, collagénases...) lui conférant une activité anti-thrombotique. Par ailleurs, il augmente les sécrétions gastriques (limite la formation

d'ulcères) et pancréatiques, et est antispasmodique. Il possède en plus des propriétés antimicrobiennes, fongiques et parasitaires. Enfin, c'est un protecteur des tissus de par son action anti-mutagénique.

Le curcuma est recommandé dans les troubles digestifs et comme soutien de l'organisme dans les cas de maladies débilitantes. Il peut être associé avec la piloselle et le radis noir comme détoxifiant, ou encore avec le desmodium et à l'olivier pour obtenir un effet hépatique.

Dans les processus inflammatoires et dégénératifs, on le mélange au cassis ou à la prêle pour l'arthrose, ou avec le saule et la scrofulaire pour les arthrites. Il est aussi indiqué en association avec le ginkgo, la prêle et la valériane dans les pathologies tendineuses et en cas de laxité ligamentaire.

3.2.1.2. Les plantes vasoactives

3.2.1.2.1. L'hamamélis

L'hamamélis ou *Hamamelis virginiana* de la famille des Hamamélidacées provient du continent américain où il était connu pour ses vertus cicatrisantes. Il a été importé dès le XVIII^e siècle en Europe, époque à laquelle son bois était utilisé pour fabriquer baguettes de sourcier. Il ressemble beaucoup au noisetier d'où son surnom de « Noisetier de Virginie » ou « Noisetier des sorciers ». Même si ses feuilles rappellent beaucoup celles du noisetier d'Europe, ses fleurs en revanche sont bien différentes. Lors de leur floraison en automne elles prennent la forme de petites étoiles (Figure 29).



Figure 29 : *Hamamelis virginiana*, feuilles et fleurs

Ce sont les feuilles riches en tanins (comme l'acide gallique, l'hamamélitanin ainsi que des catéchines) qui sont utilisées aujourd'hui. On trouve aussi des flavonoïdes (quercétol et kaempférol), des acides phénols (acide caféique et quinique) et des proanthocyanidines.

Il a des propriétés vasoprotectrices (flavonoïdes), notamment en usage local par inhibition de la glucosidase et de l'élastase au niveau des vaisseaux cutanés et par vasoconstriction (tanins). Son effet anti-inflammatoire s'exerce surtout par son action anti-œdémateuse et antioxydante (sur les fibroblastes). Les procyanidines (antioxydantes, anti-radicalaires, anti-inflammatoires, protectrices du tissu conjonctif) sont veinotoniques, et les flavonoïdes augmentent la résistance capillaire par le biais d'une activité vitamine P.

Les indications d'utilisation sont principalement les troubles vasculaires périphériques (hématomes, retard de cicatrisation, œdèmes, les hémorragies superficielles du derme, insuffisance veineuse...), les atteintes du tissu conjonctif et les troubles digestifs à composante vasculaire (diarrhée hémorragique).

Dans les cas d'œdème déclive, l'hamamélis peut être associé au ginkgo et au mélilot ; dans les cas de lésions ligamentaires ou tendineuses, on peut le retrouver avec la prêle et l'ortie PA ; et dans les cas d'insuffisance veineuse avec la vigne rouge et le ginkgo.

3.2.1.2.2. Le ginkgo

Le *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoacées) est utilisé lors de dégénérescence vasculaire car il améliore la microcirculation. Il possède des propriétés anti-radicalaires, neuroprotectrices et vasodilatatrices.

Cette plante fera l'objet d'un développement dans la suite de l'exposé.

3.2.1.2.3. Le marron d'Inde

Son nom latin est *Aesculus hippocastanum* L. et il appartient à la famille des Hippocastanacées. Il est cosmopolite des régions tempérées. Ses propriétés dans le cas de troubles vasculaires sont connues depuis le XV^e siècle. Il a des feuilles palmées, et ses fleurs roses sont regroupées en grappes pendantes au printemps. Ses fruits, épineux et sphériques, verts, contenant une à quatre graines, sont présents en automne. Ce sont ces graines qui sont utilisées en phytothérapie (Figure 30).



Figure 30 : *Aesculus hippocastanum* L., feuilles et fruits

La graine de marronnier renferme surtout de l'amidon, ainsi que des lipides qui représentent environ 60 à 80% du volume. Autres composés, les hétérosides, les flavonoïdes (quercétol et kaempférol, les saponosides triterpéniques (aescines), les coumarines (aesculine) et les tanins.

Son action vasculaire repose principalement sur les aescines (dérivés de l'acide oléanolique) qui ont un effet anti-inflammatoire sur la paroi vasculaire, de façon prépondérante sur les veines et aussi sur les capillaires. Il réduit les phénomènes de stase veineuse par une augmentation du tonus veineux, une fluidification du sang et une accélération de la circulation lymphatique. Les tanins pro-anthocyanidiques agissent au niveau de la paroi des vaisseaux en tant qu'agents antioxydants et anti-élastases.

Enfin, il a des propriétés diurétiques, hypoglycémiantes et antiulcéreuses gastrique.

Ses indications cliniques concernent surtout les troubles vasculaires comme l'insuffisance veineuse et lymphatique (lymphangite). Associé à la prêle et au mélilot il soigne les œdèmes périphériques ; et avec le petit houx, il est utilisé dans fourbure.

3.2.1.2.4. Le mélilot

Le mélilot ou *Melilotus officinalis* L. de la famille des Fabacées est une légumineuse présente dans toute l'Europe, dans les sols riches en calcaire. Sa tige verte peut atteindre 1,5m de hauteur et elle porte des feuilles trifoliées. Ses fleurs groupées en inflorescences jaunes sont mellifères (Figure 31).



Figure 31 : *Melilotus officinalis* L., sommités fleuries

Ce sont les sommités fleuries qui sont utilisées, après un séchage soigneux (sinon il existe un risque important de fermentations en cas de développement fongique qui génère du dicoumarol, composé toxique pour le cheval). Elles contiennent des coumarines (mélitonine, ombelliférone, mélitoside, aesculine...). Ces hétérosides donnent après transformation du glucose et de l'acide coumarinique. On trouve ensuite des flavonoïdes, des acides phénols (salicyclique, caféique...) et des génines terpéniques.

Son activité vasculaire réside dans la présence de coumarines qui fluidifient le sang et tonifient les vaisseaux lymphatiques, les veines et les capillaires ce contribuant à l'amélioration de la microcirculation. Elles favorisent également la reperfusion des tissus ischémiques et l'irrigation cérébrale en plus de protéger les tissus par une action antioxydante (stabilisation des membranes des hématies et propriétés antiradicalaires). Par ailleurs, le mélilot possède des vertus sédatives, hypnotiques et antispasmodiques.

En outre, en l'absence de dicoumarol (substance issue de la fermentation des coumarines), le mélilot n'a pas d'effet anti-vitamine K, mais parvient toutefois à prolonger très légèrement le temps de coagulation.

Ses indications sont l'insuffisance vasculaire (œdèmes inflammatoires ou traumatiques), la fourbure (association avec la reine des prés, l'orthosiphon ou le ginkgo et le cassis), les lymphoedèmes et lymphangites (avec échinacée et piloselle) et aussi la phase aigue de syndrome podo-trochléaire.

3.2.1.2.5. La vigne rouge

La vigne rouge, *Vitis vinifera* L. (Ampélidacées) est un veinotonique et antioxydant utilisée dans les cas d'insuffisance veineuse, par exemple lors d'œdèmes périphériques (avec le mélilot et la piloselle), de fragilité capillaire (avec ginkgo et prêle). Comme le ginkgo, elle sera elle-aussi détaillée dans la partie 4.

3.2.2. Plantes agissant sur le métabolisme hormonal et énergétique

3.2.2.1. Le gattilier

Toutes les parties du gattilier (*Vitex agnus-castus* L., de la famille des Verbénacées) peuvent être utilisées de façons diverses et variées, en coutellerie (bois), en vannerie (tige), comme en cuisine (fruits). Mais seules les sommités fleuries sont utilisées en médecine. Il est ancestralement utilisé pour ses actions hormonales (contraceptif ou encore aphrodisiaque).



Figure 32 : *Vitex agnus-castus* L., sommités fleuries

Les sommités fleuries (Figure 32) renferment une huile essentielle riche en oxydes (cinéole), en sesqui- et monoterpènes (action anti-infectieuse) ; des iridoïdes (aucubosides...), des flavonoïdes, des tanins et des phytostérols.

Ses propriétés concernent surtout la régulation hormonale. En effet, il a une action anti-oestrogénique (action anti-FSH), anti-prolactinique, anti-androgénique et sédatif (effet agoniste sur les récepteurs opioïdes). Ce qui en fait une plante très intéressante dans les troubles fonctionnels de l'hypophyse (syndrome de Cushing du cheval) où on l'associe à l'olivier et au curcuma.

3.2.2.2. L'olivier

L'olivier, *Olea europaea* L., originaire de la Méditerranée, appartient à la famille des Oleacées, et est connu depuis des siècles pour les propriétés de son huile. Mais aujourd'hui, c'est la feuille récoltée au printemps qui est utilisée en phytothérapie.

Elle contient des oleuropéosides (hétéroside sécoiridoïde), des flavonoïdes (glucosides), des acides phénols (acide chlorogénique), des tanins (galliques et catéchiques) ainsi que de l'huile essentielle triterpénique et des chalcones (olivine).

Ses propriétés pharmacologiques sont une vasodilatation centrale et périphérique (l'oleuropéoside qui agit comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), une hypoglycémie avec une augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline, une hypocholestérolémie, des propriétés antioxydantes (flavonoïdes) et antimicrobiennes (toujours grâce à l'oleuropéine).

C'est donc un traitement de choix dans les cas de dysrégulation hormonale, en association avec le gattilier et le pissenlit, comme c'est le cas dans le syndrome métabolique avec insulino-résistance. En effet, il a été montré que le facteur déterminant d'apparition de la fourbure serait sans doute l'installation de l'hyperinsulinémie (et de l'insulino-résistance) présente dans le syndrome métabolique et dans le syndrome de Cushing. Le gattilier a une action de freinage hormonal, notamment sur la prolactine, et une activation de

l'antéhypophyse (action dopaminergique). L'olivier permet d'accroître la sensibilité des tissus à l'insuline. L'association des deux plantes permettrait donc de réduire le phénomène d'insulino-résistance prédisposant fortement les chevaux à la fourbure.

3.2.2.3. Le noyer

Le noyer ou *Juglans regia* L. est de la famille des Jugulandacées est un arbre importé d'Asie et implanté depuis le Moyen-âge dans tout l'hémisphère Nord. Il pousse très bien dans les sols pauvres. Comme l'olivier, l'huile issue de ses fruits est reconnue pour ses nombreuses vertus.

Là aussi, ce sont les feuilles que l'on utilise en phytothérapie, et ce depuis l'Antiquité. Elles contiennent des composés phénoliques (juglone dont l'action comparable à la griséofulvine qui confère des propriétés antifongique et antibactériennes), des tanins ellagiques (effets anti-inflammatoires), des flavonoïdes (propriétés vasoprotectrices similaire à celles du ginkgo), des acides phénols (caféique, salicyclique, gallique...) ainsi que de la vitamine C.

Il possède en plus une activité hypoglycémiante.

Ses indications sont les diarrhées surtout infectieuses, fait intéressant en cas de colite avec entérotoxémie à l'origine d'une fourbure ; et de troubles vasculaires locaux. En association avec l'olivier, le curcuma, le desmodium et le ginkgo, il est utilisé pour traiter le diabète, ou encore le syndrome métabolique avec le chardon-marie.

3.2.3. Plantes agissant sur le métabolisme osseux

3.2.3.1. L'ortie

Deux parties de *Urtica dioica* L. de la famille des Lamiacées sont utilisées mais ont des propriétés extrêmement différentes : les parties aériennes (PA) et les racines. Dans le cadre de ce répertoire, seules les PA seront abordées.

Il s'agit d'une plante herbacée vivace commune très envahissante. Ses feuilles possèdent des poils urticants (Figure 33), composés de silice, très connus de tous. Ses fleurs unisexuées (plante dioïque) se présentent sous forme de longues grappes ramifiées.



Figure 33 : *Urtica dioica* L., parties aériennes

On l'utilise aussi bien en tant que plante médicinale que dans l'alimentation.

Ces parties aériennes contiennent de grandes quantités de chlorophylle et de protéines. Mais aussi des sels minéraux et des vitamines, des acides phénols (acide caféique et acide malique), acides citrique et formique, des flavonoïdes et des glycoprotéines.

Elle est stimulante (contre l'asthénie, l'anémie par sa richesse en fer et en chlorophylle), reminéralisante, anti-inflammatoire (action sur les lymphocytes T, les métalloprotéases), antihémorragique, antioxydante (piège de radicaux libres), antiallergique ainsi que régulatrice du métabolisme énergétique (hypolipémiante et hypoglycémique).

Elle est donc préconisée pendant les périodes de convalescence ou de fatigue, ainsi que lors de préparation à l'effort. Son utilisation ne s'arrête d'ailleurs pas là puisqu'elle est également conseillée pour toute inflammation aiguë ou chronique, lors de stress, ou encore de désordre métabolique.

Par exemple dans les douleurs articulaires impliquant une déminéralisation osseuse, on l'associe avec le cassis et la reine des prés ; lors de lymphangite et d'œdème on l'utilise avec le mélilot et le ginkgo ; pour favoriser la cicatrisation osseuse elle peut être associée au pin ou à l'alfalfa ; et avec l'alfalfa, l'orthosiphon et le tribulus elle peut agir sur des troubles de la croissance et de la minéralisation.

3.2.3.2.Le pin sylvestre

Le pin sylvestre, *Pinus sylvestris* L., de la famille des Pinacées, est un arbre pouvant atteindre 40 m de hauteur. Il se développe sous un climat froid et peut résister à des conditions extrêmes. Il porte des aiguilles vertes associées deux à deux ainsi que des fruits coniques à écailles de couleur brune, plus connus sous le nom de « pomme de pin ». Ses bourgeons, riches en flavonoïdes (comme la lutéoline qui a une action antioxydante, anti-inflammatoire et immunomodulante), tanins, maltol, huile essentielle (Térébenthine qui a un effet anti-inflammatoire et anti-ostéoclastique) et vitamine C, sont surtout utilisés dans les pathologies respiratoires mais ont aussi une indication dans les troubles de la croissance de par leur effet reminéralisant et fortifiant. Pour cette dernière utilisation, on l'associe à la grande ortie (ortie PA), au cassis et à la prêle.

En cas de maladie naviculaire en phase de consolidation, on l'ajoute au ginkgo, au guarana et à l'ortie PA ; à l'alfalfa et à l'ortie PA pour favoriser les phénomènes de réparation osseuse.

3.2.3.3.La prêle des champs

Bien qu'appartenant à la même famille des Equisétacées, la prêle des champs (*Equisetum arvense* L.) a des propriétés bien différentes de celle de ses congénères, telle la prêle des marais (*E. palustre*), toxique pour les chevaux. Les parties aériennes stériles sont surtout utilisées pour leurs vertus diurétiques mais elles sont aussi connues pour leur effet favorisant la consolidation osseuse grâce à leur richesse en silice et en acide orthosilicique. Ces parties contiennent des minéraux en grande quantité (jusqu'à 20%), du silicium organique, des polyphénols et des flavonoïdes, ainsi que des tanins et des saponosides.

Ces principes actifs lui confèrent des effets trophiques sur les tissus conjonctifs (notamment sur le cartilage et les parois vasculaires), une action diurétique (liée aux saponosides) et anti-œdémateuse, ainsi qu'une action anti-inflammatoire modérée (flavonoïdes).

Elle peut de fait être utilisée dans toutes sortes de pathologies du tissu conjonctif (touchant l'os ou le cartilage), en soutien postopératoire (chirurgies orthopédiques), dans le

cadre des processus dégénératifs comme l'arthrose (avec curcuma, ortie, scrofulaire et saule ou avec cassis et reine des prés), dans les processus de réparation osseuse (avec l'ortie PA, ginseng ou alfalfa et tribulus), ou encore dans les pathologies tendineuses (avec curcuma, ginkgo et valériane).

3.2.3.4.L'alfalfa

L'alfalfa (*Medicago sativa*), couramment appelée luzerne, est une Fabacée. Elle porte de petites fleurs violettes. Ce sont les parties aériennes, ainsi que les graines en formation, qui sont utilisées en phytothérapie.

Elles contiennent des saponosides tels que l'isoflavone (effet œstrogène-like et anabolisant) ou encore des triterpènes (hypocholestérolémiant), mais aussi des protéines, vitamines, flavonoïdes, sels minéraux et oligo-éléments.

On l'utilise dans les situations de convalescence où il faut favoriser l'anabolisme et dans les cas de troubles de la croissance ou de déminéralisation des os (associée à la prêle et l'ortie PA).

3.2.3.5.Le bambou

Bambusa arundinaceae est une plante monocotylédone qui pousse dans le monde entier, à l'exception de l'Europe. Il appartient à la famille des Graminacées.

Il a été montré que les jeunes pousses renferment de nombreux acides aminés, des minéraux (silice en concentration très importante, potassium) et de la vitamine A.

Il est indiqué pour la prévention des troubles du métabolisme osseux (déminéralisation). Son mécanisme d'action est très similaire à celui de la prêle des champs.

Malheureusement, aucune spécialité pharmaceutique ne contient cette plante à l'heure actuelle en France.

3.2.4. Plantes agissant sur les tissus mous (muscles, ligaments et tendons)

3.2.4.1. La valériane

Cette plante de montagne (*Valeriana officinalis* L., Valérianacées) aussi appelée « herbe à chats » est connue pour l'effet attractif qu'elle exerce/génère sur les félins. Elle porte de petites fleurs blanches qui fleurissent deux fois par an. Ses parties souterraines (rhizome et racines secondaires) et ses stolons ont été utilisés au XVI^e siècle en tant qu'antiépileptiques.

Cette plante illustre parfaitement la notion de « totum » car, pris séparément, ses composés (terpènes et dérivés tels que l'acide valérénique, valépotriates et GABA) ne montrent aucune propriété particulière. Pour obtenir une activité, il faut considérer l'ensemble de ces éléments.

Elle présente des propriétés sédatives (délai d'action de l'ordre de 2 semaines), anxiolytiques et myorelaxantes (action sympatholytique). C'est pour cela qu'elle est indiquée

dans les cas de contractures musculaires, en association avec la reine des prés et la scrofulaire ; de tendinites avec le curcuma, le ginkgo et la reine des prés.

Il est important de souligner que son usage est interdit dans les compétitions internationales de la FEI (Fédération internationale d'équitation).

3.2.4.2.L'arnica

Cette Astéragée est une petite fleur des montagnes européennes mondialement connue pour son usage dans les traumatismes bénins. Les capitules, feuilles et racines d'*Arnica montana* sont utilisées aussi bien en phytothérapie qu'en homéopathie.

Ces parties contiennent de nombreux principes actifs comme des lactones sesquiterpéniques (dont l'hélanine qui a une action anti-infectieuse, analgésique, anti-dégénérative) qui inhibent l'inflammation (en interférant avec la libération d'histamine, de sérotonine et de thromboxane).

On trouve aussi du thymol, des stérols, coumarines (ombelliférone), des flavonoïdes...

Son indication la plus reconnue est la résorption des hématomes. Mais on peut l'utiliser en topique seulement (effets indésirables très importants par voie systémique) pour aider à la récupération, soulager les douleurs musculaires, tendineuses et ligamentaires. Son action anti-inflammatoire est aussi utilisée dans les cas d'arthrose et de dégénérescence articulaire.

3.2.4.3.L'aloès

L'*Aloe vera* (Aloacées) provient d'Arabie et d'Afrique de l'Est. Le gel de ses feuilles est utilisé dans des centaines de produits cosmétiques pour ses vertus cicatrisantes et apaisantes cutanées.

Il contient des anthraquinones comme l'aloïne, des résines (aléonines), ainsi que des polysaccharides.

C'est un anti-inflammatoire qui favorise les phénomènes de cicatrisation, et notamment lorsqu'il est appliqué en cataplasmes sur les ligaments et tendons.

3.2.4.4.La centelle asiatique

Cette plante herbacée provenant d'Asie et d'Océanie appartient à la famille des Apiacées.

La *Centella asiatica* a une action anti-inflammatoire (saponosides triterpéniques responsables de l'inhibition de la sécrétion de facteurs inflammatoires) et pro-angiogénique (sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire et d'IL-1 β) ainsi qu'un effet de stimulation de la synthèse de collagène I, composant majeur des tissus articulaires comme les tendons et les ligaments.

3.2.4.5.L'anas

Plutôt connu pour ses fruits exotiques et sucrés, il a bien entendu des propriétés cachées. Comme une action anti-inflammatoire, analgésique et cicatrisante grâce à la bromélaïne (Akhtar, 2004 ; Engwerda, 2001 ; Fitzhugh, 2008).

On peut l'utiliser dans les douleurs articulaires de type arthrose mais aussi afin de stimuler les phénomènes de cicatrisations ligamentaire et tendineuse.

Le tableau suivant (Tableau IV) présente les principales affections locomotrices pouvant justifier de l'utilisation de la phytothérapie ainsi que les plantes les plus utilisées.

Tableau IV : Récapitulatif des principales plantes utilisées en pathologie locomotrice avec leurs indications cliniques

Indications cliniques		Plantes	
Inflammation articulaire	Arthrite	Cassis Scrofulaire Saule	Curcuma Ortie PA
	Arthrose	Cassis Reine des prés Prêle	Curcuma Saule Ortie PA
	Périarthrite	Saule Cassis	Curcuma Ortie PA
Fourbure	Phase aiguë	Reine des prés Mélilot Orthosiphon Marron d'Inde	Petit houx Ginkgo Cassis
	Troubles hormonaux et atteinte hépatique	Orthosiphon Gattilier Olivier	Artichaut Chardon-marie Curcuma
Maladie naviculaire	Phase aiguë	Reine des prés Mélilot	Scrofulaire
	Consolidation	Pin sylvestre Ginkgo	Guarana Ortie PA
Affection ligamentaire et tendineuse		Curcuma Ginkgo Prêle Valériane Hamamélis Ortie PA	Reine des prés Arnica Aloès Ananas Centelle asiatique
Affection musculaire		Cassis Saule Valériane Reine des prés	Arnica Aloès Ananas Centelle asiatique
Insuffisance vasculaire - œdèmes et lymphangites		Hamamélis Prêle Mélilot Ginkgo Echinacée (lymphangite avec surinfections)	Vigne rouge Marron d'Inde Piloselle

Convalescence – préparation à l’effort	Ortie PA Ginseng Tribulus Prêle	Guarana Cassis Rhodiola
Réparation osseuse	Ortie PA Pin sylvestre Alfalfa Prêle	Ginseng Tribulus Bambou
Troubles de la croissance, de la minéralisation osseuse	Ortie PA Cassis Reine des prés Alfalfa Orthosiphon	Tribulus Prêle Pin sylvestre Bambou

4. Propriétés et monographies détaillées de la vigne rouge et du ginkgo

Cette partie présente plus en détails les deux plantes qui seront utilisées dans la partie expérimentale de cette thèse (*May, 2014, Wamine, 2012, Bruneton, 2009 ; Boucheny, 1989 ; Natural Standard Monograph, 2012 ; Chan, 2007*).

4.1. La vigne rouge

4.1.1. Origines

La vigne rouge est une plante reconnue en médecine depuis plusieurs siècles. Son nom latin, *Vitis vinifera* L., vient de vierre, “lier” qui fait référence à ses tiges et ses vrilles, et de vinifera “qui produit du vin”. Elle appartient à la famille des Vitacées ou des Ampélidacées.

Depuis son origine en Asie Mineure, elle s’est étendue sur tout le pourtour méditerranéen au VIII^e siècle avant JC, ses feuilles étant déjà utilisées par les Grecs pour leurs propriétés thérapeutiques dans les maladies circulatoires.

Cette plante a presque succombé en Europe au XIX^e siècle à cause du phylloxera, un insecte venu d’Amérique. C’est grâce à l’importation et à la greffe sur des pieds américains (résistants) dans le monde entier que la culture de la vigne a pu persister. En 2014, la production annuelle s’élevait à plus de 210 millions de tonnes, dont 15% ont été dirigés vers l’industrie viticole. Les feuilles restent encore les moins étudiées et les moins valorisées (*Teixeira, 2014*).

Aujourd’hui, elle est présente dans le monde entier et son utilisation en médecine, notamment dans les insuffisances veineuses chroniques chez l’Homme, a été étudiée et est bien connue.

Elle est inscrite sur la liste A des « plantes utilisées traditionnellement » de la pharmacopée française.

4.1.2. Caractéristiques botaniques

On distingue deux sous-espèces de vigne rouge : la vigne sauvage « *sylvestris* » et la vigne cultivée « *vinifera* ». Ces deux variétés possèdent des caractéristiques différentes, comme par exemple le fait que la vigne sauvage soit dioïque, tandis que la vigne cultivée, elle, est hermaphrodite. Ce qui explique que les fruits sauvages soient plus petits et beaucoup moins sucrés que le raisin cultivé. Elle pousse dans des milieux tempérés (type méditerranéen) dans des sols riches argileux ou sableux, riches en silice.



Figure 34 : *Vitis vinifera*, raisin

La vigne rouge, cultivars de vigne à raisin noir (Figure 34), pulpe rouge et dont le feuillage devient rouge en automne, se présente sous la forme d'un arbuste à tige grimpante muni de vrilles qui peut atteindre quelques dizaines de mètres de hauteur naturellement mais qui dépasse rarement trois mètres pour les cultures.

Elle porte de petites fleurs vertes disposées en thyrses, entre mai et juin.

Les feuilles mesurent environ 15 cm de long, avec une face inférieure portant des petits poils et des nervures saillantes (Figure 35).

Une seule variété est utilisée en thérapeutique, il s'agit de la variété dite à cépage "teinturier" ou "tinctoria". Celui-ci est décrit dans une monographie de la 10^e édition de la pharmacopée française.



Figure 35 : *Vitis vinifera*, feuille

Toutes les parties de la plante -la feuille, les fruits et les graines- de *Vitis vinifera* peuvent être utilisées en pharmacie dans différentes préparations (médicinales, vins...) et préparées sous différentes formes comme la poudre totale, l'extrait sec, l'infusion, l'extrait aqueux, les préparations magistrales ou encore en les spécialités pharmaceutiques (seule ou en association).

La phytothérapie utilise les feuilles cueillies en automne (après les vendanges) qui sont alors entièrement rouges, alors que les bourgeons sont utilisés en gemmothérapie.

4.1.3. Composition

Les principes actifs majeurs sont :

- Les anthocyanosides, qui sont principalement des O-glucosides en C-3 du cyanidol et du péonidol, puis en plus petite proportion du malvidol. Ce sont les pigments responsables de la couleur rouge et des qualités organoleptiques du raisin. Leur concentration varie au cours des saisons et est maximale en automne.
- Les flavonoïdes, dont le glucuronide-3 quercétol, l'isoquercitroside, puis le rutoside, l'astragaloside, l'hypéroside, le kaempférol, et le quercétol. Ces composés sont métabolisés en leucocyanidines.

Certains flavonoïdes possèdent des noyaux benzéniques séparés par un pont éthane, ce sont les stilbènes. Le *trans*-resvératrol est le stilbène de la vigne rouge le plus connu (Figure 36). On le trouve en forte concentration dans le vin rouge (en général entre 2 et 3 mg/ml mais pouvant aller jusqu'à 15 mg/ml).

- Les acides phénols comme les acides monocaféyl tartrique, coumaryltartrique et chlorogénique
- En plus de ces molécules, d'autres sont aussi décrites comme les tanins (proanthocyanidols).

Les caractères microscopiques des feuilles et de la poudre sont décrits dans la pharmacopée. Du point de vue de la composition, la pharmacopée décrit l'analyse des composés phénoliques, la recherche de cuivre (contaminant), ainsi que le dosage des polyphénols totaux (> 4%) et des anthocyanosides (>0,2%).

Il existe un produit standardisé de feuille de vigne rouge contenant l'extrait AS 195, connu sous le nom d'Antistax® et commercialisé par Boehringer Ingelheim. Ce produit est indiqué dans les cas d'insuffisance veineuse chronique chez l'Homme. Les caractéristiques du produit sont décrites dans le brevet déposé par le laboratoire en 2003. L'extrait de vigne rouge doit représenter au minimum 50% du poids du produit final (*Esperester*, 2003).

4.1.4. Propriétés

4.1.4.1. Protection vasculaire

La vigne rouge possède des propriétés impliquées dans la mise en place d'un effet protecteur sur les vaisseaux et favorisant la circulation sanguine. Ces propriétés sont retrouvées dans plusieurs mécanismes :

- Un effet vitaminique P (flavonoïdes, quercétine et hypérine) qui diminue la perméabilité vasculaire et augmente les résistances périphériques au niveau des capillaires (effet veinotonique et anti-œdémateux)

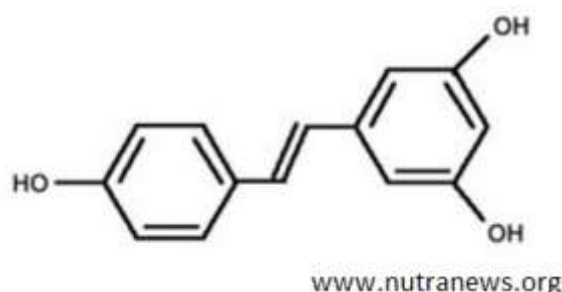


Figure 36 : Forme topologique du *trans*-resvératrol

- Un effet vasodilatateur par inhibition non compétitive de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les proanthocyanosidols et l'activation de la NO synthase par les procyanidines (Aldini, 2003).

4.1.4.2. Action anti-inflammatoire et organo-protectrice

Plusieurs molécules contenues dans l'extrait de vigne rouge présentent une action anti-inflammatoire et organo-protectrice. Ces effets s'expliquent par plusieurs mécanismes :

- Action anti-protéases par les anthocyanosides, les procyanidols, eux, stabilisent la matrice extracellulaire en protégeant les fibres de collagène contre la dégradation.
- Réduction de la formation des ERO, de la peroxydation membranaire et de l'activité de la xanthine oxydase par le resvératrol et les tanins (Aldini, 2003 ; Song, 2012). Ces propriétés antioxydantes semblent être médiées par la vitamine E et ses métabolites qui agiraient sur les membranes cellulaires (notamment des érythrocytes) en protégeant l'ADN (Simonetti, 2002).
- Diminution des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines circulantes (inhibition du TNF α et IL-8). L'efficacité des polyphénols (resvératrol, quercétine... à 320 μ M) est comparable à la flunixin (40 μ M) ou la phénylbutazone (160 μ M) (Siard, 2016) sur la réduction de l'activité des lymphocytes pro-inflammatoires et de la COX.
- Protection cellulaire des cardiomyocytes, des neurones (augmentation de l'expression de l'IL-6 dans les astrocytes), et des cellules dermiques.

Des études dénotent toutefois de résultats contradictoires obtenus *in-vitro* avec ceux obtenus *in-vivo* ou avec des doses différentes. Par exemple, les polyphénols contenus dans les sarments et les vrilles présentent un effet antioxydant aux doses inférieures à 0,01 μ g, mais sont pro-oxydants pour des doses supérieures (Nassiri, 2016 ; Tenore 2012). Les mécanismes mis en jeu sont la capture de radicaux libres et l'inhibition des dommages de l'ADN *in-vitro* mais, *in vivo*, il est plutôt observé une augmentation du stress oxydatif avec ajouts de groupes carbonylés sur les protéines érythrocytaires (Nassiri, 2016 ; Veskoukis, 2012).

4.1.4.3. Action anti-infectieuse

Cette propriété anti-infectieuse passe par un effet bactéricide (*H. pilori*...) et virucide (virus influenza) par les tanins et le resvératrol (Nassiri, 2016).

4.1.4.4. Anti-carcinogénèse

Certains composants de la vigne rouge sont responsables d'une action préventive contre la genèse de certains cancers :

- Les flavonoïdes comme le resvératrol et les leucocyanidines inhibent des enzymes du cycle cellulaire (blocage des enzymes de la phase S comme l'ADN polymérase) (Nassiri, 2016).

L'effet des leucocyanidines sur les enzymes de rats a été étudié par une étude utilisant les graines du raisin à différentes doses (25, 50 et 100 mg/kg *per os*). Ces molécules ont montré un effet inhibiteur des cytochromes P450 et une augmentation des enzymes de phase II et donc une action préventive contre les phénomènes de carcinogénèse. Par contre, les effets antioxydants n'ont pas été démontrés (Seo, 2001).

- Les terpénoïdes, comme l'acide betulinique, potentialisent l'effet de la chimiothérapie dans le cancer du sein chez la femme (*Nassiri, 2016*).

4.1.4.5. Autres propriétés

D'autres effets de la vigne rouge ont été démontrés, comme l'activité astringente qui lui confère des propriétés anti-diarrhéiques et diurétiques. Par ailleurs, les procyanidols et le resvératrol inhibent l'adhésion plaquettaire et sont aussi des cofacteurs de la vitamine C.

4.1.4.6. Absorption et toxicité

A forte dose, la toxicité de la vigne rouge est faible. En effet, seuls des problèmes gastro-intestinaux sont rapportés. Le quercétol pourrait exercer un effet mutagène après contact avec la flore intestinale (*Nassiri, 2016*).

De plus, il semble que plusieurs de ces molécules aient une biodisponibilité par voie orale médiocre, comme le resvératrol ou d'autres flavonoïdes.

4.1.5. Indications thérapeutiques actuelles

4.1.5.1. En médecine Humaine

Chez l'homme, la principale indication de l'utilisation de la vigne rouge est l'insuffisance veineuse chronique. Cette indication a fait l'objet de plusieurs études. Deux d'entre elles ont prouvé l'efficacité d'un traitement par un extrait standardisé de vigne rouge (AS 195) par voie orale ainsi que son délai d'action (2 semaines) en évaluant le volume des mollets et les symptômes subjectifs tels que la douleur. Ces études ont montré une très bonne tolérance du traitement par les patients (*Kiesewetter, 2000 ; Monsieur, 2006*).

Elle est également proposée dans toutes les pathologies circulatoires comme la fragilité capillaire (surtout cutanée), les hémorroïdes, les microangiopathies diabétiques et les troubles de la vision (rétinopathies diabétiques, myopies évolutives).

4.1.5.2. En médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, ses applications sont moins connues, même si elle possède les mêmes indications qu'en médecine Humaine, à savoir les troubles de la circulation.

Il existe plusieurs associations décrites pour plusieurs indications :

- Avec le ginkgo et la prêle ou l'ortie PA dans les cas de fragilité capillaire,
- Avec le mélilot et l'orthosiphon dans l'insuffisance veineuse et les œdèmes (association possible aussi avec la prêle),
- Avec l'olivier et l'aubépine dans les cas d'insuffisance cardiaque (stade I),
- Avec l'hamamélis et le ginkgo par voie orale, et des teintures-mères de Calendula et d'Arnica en application locale pour les ecchymoses,
- Avec le marron d'Inde, le cassis, l'ortie dans les inflammations anales,

En résumé :

La vigne rouge est connue pour ses propriétés médicinales depuis plusieurs siècles. Il en existe plusieurs variétés, mais ce sont les feuilles de la variété *tinctoria* qui sont inscrites sur la liste de la Pharmacopée française.

Les molécules majeures de cette plante sont les anthocyanosides, les flavonoïdes, les acides phénols et les tanins. Elles lui confèrent diverses propriétés :

- Une action vasculaire : effet vitaminique P et inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Un effet anti-inflammatoire et organo-protecteur : modulation des médiateurs de l'inflammation, réduction du stress oxydatif, diminution de l'action des protéases
- Action anti-infectieuses
- Action anti-carcinogénique : potentialisation de l'action de la chimiothérapie et blocage du cycle cellulaire
- Action anti-adhésion plaquettaire

La vigne rouge est donc indiquée chez l'Homme comme chez l'animal dans les troubles vasculaires et notamment veineux. Elle pourrait donc avoir des effets bénéfiques importants dans la gestion de la fourbure équine.

4.2. Le Ginkgo

4.2.1. Origines

Cette plante de la famille des Ginkgoacées, est originaire de Chine et arrivée en France au cours du XVII^e siècle grâce au docteur Kaempfer. Les plantes de cette famille étaient très communes pendant l'ère tertiaire, mais actuellement le *Ginkgo biloba* est la seule espèce existant encore.

Le ginkgo est connu pour sa longévité (4000 ans pour des arbres d'Extrême-Orient) et sa capacité à vivre dans des milieux assez pollués, comme l'illustre un plant d'Hiroshima devenu légende au Japon, du fait de la persistance de son fleurissement annuel malgré l'empoisonnement radioactif environnant



Figure 37 : *Ginkgo biloba*, arbre

.Il est inscrit sur la liste A des plantes utilisées en médecine traditionnelle de la pharmacopée française.

4.2.2. Caractéristiques botaniques

Le *Ginkgo biloba* est un arbre dioïque qui mesure entre 30 et 40 m de hauteur et dont seuls les plants mâles sont cultivés car les fruits portés par les femelles (ovules) sont inutilisables du fait de leurs qualités organoleptiques. Les fleurs (mâles) sont petites et regroupées en chatons.



Figure 38 : *Ginkgo biloba*, feuille

Les feuilles, quant à elles, sont caduques en forme de patte de canard ou d'éventail, et sont vertes au printemps et dorées en automne d'où le nom de « l'arbre aux 1000 écus » (Figure 37). Les feuilles vertes (Figure 38) sont utilisées en phytothérapie occidentale alors que dans la médecine chinoise, c'est le fruit. Le fruit possède des propriétés différentes de la feuille, il est sédatif, anti-infectieux, fluidifiant respiratoire et digestif.

4.2.3. Composition

Les principes actifs majeurs contenus dans le *Ginkgo biloba* sont les flavonoïdes (quercétine, kaempférol, lutéoline, apigénine, ginkgetol, catéchol, épigallocatechine), les terpènes (bilobalides qui sont des sesquiterpènes, ginkgolides A, B, C, J, et M qui sont des diterpènes), les anthocyanes (delphinidines, proanthocyanidines) et les hydrocarbures, ainsi que les aldéhydes et les cétones (Mahadevan, 2008).

De manière générale, ces molécules sont plutôt bien absorbées par voie orale avec un pic plasmatique moyen maximal après une heure et demi. Pour le ginkgolide, ce pic est obtenu soit à 3h soit à 5h selon l'extrait considéré. Et par exemple, la biodisponibilité du bilobalide est de 70% (Chan, 2007).

De plus, ces composants ont fait l'objet d'un nombre conséquent d'études qui n'ont pas montré de propriétés particulières des composants pris séparément (May, 2014). Encore un bel exemple de la notion de « totum » thérapeutique.

Cependant, il faut noter que la concentration en composés actifs est très inférieure dans les feuilles par rapport à celle contenue dans les extraits standardisés. Parmi ces extraits, on remarque l'EGB 761 qui est un extrait concentré en molécules d'intérêt (concentration de 30 à 67 fois supérieure pour certains composants), très utilisé dans les diverses études sur les propriétés du ginkgo.

D'après la 6^e édition de la pharmacopée européenne, la poudre de feuilles sèches doit contenir au minimum 0,5% de flavonoïdes (hétérosides flavonoïques), et l'extrait sec raffiné (EGB 761 par exemple) doit en contenir entre 22 et 27% et 2,6 à 3,2% de bilobalides, et 2,8 à 3,4% de ginkgolides.

4.2.4. Propriétés

Les propriétés du *Ginkgo biloba* ont fait l'objet de nombreuses études ces dernières années (Chan, 2007 ; Brondino, 2013 ; Eckert, 2012 ; Mahadevan, 2008 ; Wynn, 2007).

4.2.4.1.Action vasculaire

Le ginkgo intervient sur le tonus vasculaire par l'intermédiaire notamment de la voie du NO avec la stimulation de la NO synthase (*Nishida, 2012 ; Wu, 2008*) mais a aussi une action particulière sur les artérioles par un effet β -adrénergique. Ces deux mécanismes concourent à une vasodilatation.

De plus, il semble que le ginkgo réduit la perméabilité vasculaire, diminue la viscosité du sang et permet l'augmentation de la capacité de déformation des hématies. Ce qui permet une augmentation du flux sanguin, notamment au niveau cérébral. Cette amélioration joue très certainement un rôle dans les propriétés anti-tumorales du ginkgo, car la stimulation du flux sanguin dans les tumeurs permettrait une augmentation de leur radiosensibilité. En outre, il a été montré que certains composants comme les ginkgolides A et B et bilobalides amélioraient la récupération post-ischémique (*Rocher, 2011 ; Maerz, 2011*).

4.2.4.2.Protection cellulaire et action antioxydante

L'effet neuroprotecteur du ginkgo est dû aux terpènes qui favorisent l'entrée du glucose dans les cellules, augmentent leur oxygénation, de même que la synthèse d'ATP (favorisation de la respiration mitochondriale). De plus, les flavonoïdes et biflavonoïdes lui confèrent un pouvoir anti-radicalaire par la diminution de leur production ou par piège de ces molécules, en stimulant par exemple l'activité enzymatique des systèmes antioxydants comme la SOD, la catalase, ou encore par un effet vitaminique P... . Par conséquent, ils permettent une inhibition de la peroxydation des lipides membranaires ainsi qu'une protection cellulaire vis-à-vis des métaux lourds ou des xénobiotiques (doxorubicine, cisplatine et gentamicine en sont des exemples) en empêchant le stress oxydatif dont ils sont à l'origine. (*Tulskar, 2012*).

4.2.4.3.Action anti-inflammatoire

Ce phénomène est permis par un effet antagoniste du PAF (Platelet-Activating Factor) par le ginkgolide B, du TNF α mais aussi d'autres médiateurs de l'inflammation (COX, LOX) ainsi que des cellules inflammatoires. D'ailleurs, une étude a montré une efficacité supérieure ou égale du ginkgo par rapport à l'ibuprofène dans des affections inflammatoires respiratoires (*Haines, 2011*).

De plus, les ginkgetines et isoginkgetines ont un effet sur le profil lymphocytaire induit par les LPS bactériens.

4.2.4.4.Action antiagrégante plaquettaire et érythrocytaire

L'action combinée des ginkgolides et des flavonoïdes est à l'origine de cet effet, notamment avec l'intervention du bilobalide dans la voie médiée par la warfarine et le cytochrome P450 (*Taki, 2012 ; Stranger, 2012*).

4.2.4.5.Interférence avec les mécanismes cellulaires

Le ginkgo intervient dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire qui concernent notamment le cytochrome P₄₅₀. Parmi ses effets, on retrouve l'inhibition de la monoamine oxydase (neuromédiateur cérébral), la libération de catécholamines (comme

l'adrénaline ou la noradrénaline) et de la cortisone qui lui confèrent un certain pouvoir anxiolytique.

4.2.5. Toxicité et carcinogénèse

Le ginkgo présente une très bonne tolérance, même en cas d'utilisation à long-terme. Les seuls effets secondaires rapportés dans la littérature sont des maux de tête, des vertiges, des palpitations, des troubles gastro-intestinaux et des réactions cutanées (*Chan, 2007*).

Son usage est cependant contre-indiqué dans les cas d'utilisation ou intoxication aux anticoagulants, ou utilisation de diazépam et des barbituriques, car il potentialise leurs effets (*Diamond, 2012*). De rares cas d'hémorragies cérébrales ou oculaires, ainsi que des saignements postopératoires, ont été rapportés. Il s'agissait dans une grande partie des cas d'automédication non contrôlée.

Il n'existe pas de preuve scientifique de la toxicité chronique ou subaiguë, mais le Ginkgo reste toutefois encore déconseillé en cas de gestation ou de lactation (*Dugoua, 2006 ; Chan, 2007*).

Par ailleurs, il semblerait que la quercétine et le kaempférol soient cytotoxiques (lésions de l'ADN et diminution de la viabilité cellulaire de façon dose-dépendante) (*Chan, 2007*). Une étude réalisée chez le rat a montré que le *Ginkgo biloba* est capable d'induire des cancers, notamment de la thyroïde ou encore du foie (*National toxicology program, 2013*).

4.2.6. Indications thérapeutiques actuelles

4.2.6.1. En médecine humaine

Depuis des millénaires, le ginkgo est préconisé pour la stimulation des capacités cognitives. Il est indiqué dans toutes les pathologies de dégénérescence vasculaires (comme les pathologies artérielles périphériques (ischémie, insuffisance circulatoire rénale ...), et plus particulièrement de la microcirculation (artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, la maladie de Reynaud, troubles micro-vasculaires...).

Il est indiqué dans tous les déficits cognitifs, allant des simples troubles de la concentration aux pathologies dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Chez le sujet âgé, il agit sur les troubles cognitifs liés à l'âge, les repères, le sommeil ou encore la démence sénile (*Diamond, 2012 ; Weinmann, 2010*).

Une étude prospective sur 20 ans a montré l'efficacité de la prise de ginkgo (versus piracétam et placebo) avec une diminution de la vitesse d'évolution des maladies séniles (*Amieva, 2013*).

On retrouve aussi des indications pour lutter contre les œdèmes périphériques ou centraux, les troubles bronchiques, les dysfonctions sexuelles, la surdité cochléaire aigue ...

4.2.6.2. En médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire on l'utilise souvent dans diverses associations :

- Pour les affections cardiaques et chez l'animal âgé : avec l'aubépine, l'orthosiphon et l'olivier
- Dans les cas d'insuffisance rénale chronique avec urémie : avec l'orthosiphon et le desmodium
- Pour la gestion du diabète : avec l'olivier, le desmodium et le chardon-marie
- Pour les troubles cognitifs : avec le ginseng et le curcuma
- Dans les troubles vasculaires cérébraux : avec la pervenche et la camomille
- Dans les cas de dépression de l'animal âgé : avec le millepertuis et le guarana
- Pour l'asthme (chat) : avec le plantain et le desmodium
- Dans les cas d'œdèmes périphériques : avec la vigne rouge, le marron d'inde et l'hamamélis
- Dans les dermatites allergiques aiguës : avec la bardane, la pensée sauvage et la réglisse
- Pour la restructuration tissulaire : avec la bardane et la prêle

En résumé :

Le *Ginkgo biloba* est le seul spécimen survivant de son espèce. Il est originaire de Chine et est utilisé depuis des millénaires dans la médecine traditionnelle asiatique. L'usage thérapeutique, de ses feuilles est reconnu par son inscription à la Pharmacopée française.

Les molécules actives contenues dans ses feuilles sont des flavonoïdes, terpènes, anthocyanes hydrocarbures, aldéhydes et cétones. Il est utilisé sous forme concentré dans plusieurs extraits, dont l'EGb761.

Ces molécules lui confèrent plusieurs propriétés :

- Action vasoactive : par stimulation de l'activité de la NO synthase et permettant l'augmentation du flux sanguin et notamment cérébral
- Action organo-protectrice et antioxydante : pouvoir anti-radicalaire
- Action anti-inflammatoire : par effet antagoniste du PAF
- Action antiagrégante plaquettaire et érythrocytaire
- Interférence avec le cytochrome P₄₅₀ : allongement de la demi-vie de certaines molécules

Les indications majeures du ginkgo sont la stimulation des capacités cognitives et tous les troubles associés, ainsi que les phénomènes de dégénérescence vasculaire (microcirculation).

Dans la cadre de la fourbure, il pourrait aider à maintenir la perfusion de la phalange distale et préserver la viabilité des tissus par son action antioxydante.

CONTEXTE, POSITION DU PROBLÈME ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

La fourbure est une maladie complexe, aussi bien du point de vue des mécanismes de formation que des traitements. En effet, les différentes théories d'apparition de cette pathologie ne sont pas partagées par toute la communauté scientifique (*Laskoski, 2016 ; Franck, 2013 ; Katz, 2012 ; Eades, 2010*). L'implication des événements inflammatoires, vasculaires ou encore enzymatiques ainsi que leur chronologie d'apparition est encore très controversé. Et ce malgré les nombreuses études traitant de la participation de ces éléments dans deux modèles d'induction expérimentale de la fourbure (par intoxication par *Jugulans nigra* et par surcharge en amidon).

Il semble ressortir des publications qu'on ne puisse pas construire un seul et unique modèle de fourbure mais plusieurs, différant de par leurs causes mais aussi de par leur sévérité pathologique. Cela constitue une difficulté majeure dans le traitement de cette affection.

Dans la mesure où les différents auteurs ont un avis divergent sur les mécanismes d'apparition, ils ont aussi des opinions discordantes sur les traitements à mettre en œuvre. Il n'existe pas de traitement allopathique standard qui ait réellement fait ses preuves dans les cas de fourbure.

Chaque molécule utilisée a un effet limité et/ou des effets secondaires non négligeables, et ne peut en général pas être utilisée sans problème à moyen et long terme (*Bras, 2016 ; van Eps, 2009 et 2010 ; Belknap, 2010*).

C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens employés pour juguler l'endotoxémie, l'inflammation et gérer la douleur. Sur les animaux déshydratés, (souvent le cas lors de fourbure aiguë grave) il peuvent conduire à une insuffisance rénale aiguë. De plus, l'effet antalgique peut être insuffisant dans certains cas sévères.

Ensuite, l'acépromazine, qui a des effets vasodilatateurs bénéfiques dans le cas de fourbure, a une durée d'action très courte, ce qui nécessite des administrations répétées et fréquentes, et augmentant les risques liés à l'utilisation de cette molécule.

La cryothérapie semble être un des moyens de traitement les plus sûrs et efficaces. Elle joue sur la douleur et l'activation des métalloprotéases, mais accentue l'hypoperfusion podale et demande un changement très régulier de la glace.

D'autres molécules comme l'héparine, ou la lidocaïne ont des effets très controversés. De nouvelles techniques invasives, comme l'injection de cellules souches, ne rencontrent pas non plus un succès unanime.

De plus, les méthodes de prévention restent très difficiles à mettre en place. Car mis à part chez les poneys prédisposés, la fourbure mécanique ou endotoxémique peut toucher tous les chevaux, ce malgré l'établissement précoce de cryothérapie ou d'un soutien furcal.

En outre, depuis plusieurs années, les secteurs médicaux humain et vétérinaire voient l'émergence, ou la réémergence, de médecine dites "alternatives", avec notamment la phytothérapie, mais aussi l'aromathérapie ou encore l'ostéopathie.

Ces médecines présentent un raisonnement et une mise en œuvre différents de ceux de notre médecine occidentale actuelle. Par exemple, le principe même de la phytothérapie est de considérer l'individu dans sa globalité. Si bien qu'elle ne traite pas simplement un seul symptôme mais tout l'organisme. Contrairement à l'allopathie, qui utilise séparément chaque principe actif, elle se sert d'une partie spécifique de la plante -en général en association avec d'autres plantes-, contenant plusieurs principes actifs qui interagissent entre eux et peuvent permettre une plus grande efficacité systémique. C'est la notion de « *totum* ».

L'art de soigner par les plantes est empirique et manque malheureusement d'études scientifiques rigoureuses démontrant son efficacité. Et, bien que la plupart des consommateurs de préparations phytothérapeutiques en vente libre pensent qu'elles sont inoffensives, elles peuvent se révéler toxiques. Ce n'est donc pas une thérapie à prendre à la légère.

Certaines plantes, comme la vigne rouge et le ginkgo, sont connues pour leurs propriétés vasodilatatrices, vasoprotectrices, antioxydantes et anti-inflammatoires (*Nassiri-Asl, 2016 ; Siard, 2016 ; Flamini, 2013 ; Song, 2012*). Ces propriétés pourraient s'avérer très intéressantes dans le traitement de la fourbure. En outre, elles semblent avoir une très bonne tolérance lors de leur emploi à forte dose.

Ainsi, ces deux plantes pourraient jouer un rôle très important dans le soutien de la perfusion podale lors de la phase de développement et de la phase chronique de la fourbure tout comme dans la limitation du stress oxydatif dans le pied.

Néanmoins, jusqu'à présent, ces effets n'ont été évalués que chez des espèces autres que le cheval. L'objectif de cette étude est ainsi d'évaluer expérimentalement les effets vasorelaxants et antioxydants de ces deux plantes sur des vaisseaux de chevaux sains.

DEUXIEME PARTIE :

**ETUDE
EXPERIMENTALE**

I- Cadre de l'étude

La fourbure est une maladie complexe dans son mécanisme d'apparition, et lourde dans son traitement ainsi que sa gestion à long-terme. Une des composantes majeures de cette affection est l'altération de la vascularisation dans le pied du cheval (hypoperfusion). A cela s'ajoute un stress oxydatif plus ou moins important avec libération locale d'ERO (espèces réactives de l'oxygène). Ces mécanismes concourent tous à la séparation du podophylle et du kéraphylle, conduisant à l'expression des signes cliniques. Les traitements actuellement disponibles (conventionnels) semblent montrer des limites. Mais de nouveaux populaires, les remèdes de phytothérapie pourraient apporter de nouvelles solutions, dont parmi eux la vigne rouge et le ginkgo.

Le but de cette deuxième partie est d'étudier *in-vitro* les effets vasorelaxants et antioxydants de la vigne rouge et du ginkgo sur les vaisseaux digités de chevaux sains. Les expérimentations se sont déroulées au sein l'Unité NP3 d'Oniris (Ecole Nationale Vétérinaire, Agro-alimentaire et de l'Alimentation de Nantes-Atlantique).

II- Matériel

1. Substances utilisées

1.1. Phényléphrine

La phényléphrine (PE) est une molécule agoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques. Ces récepteurs sont couplés à la protéine Gq qui, lorsqu'elle est activée provoque à son tour l'activation de la phospholipase C qui transforme le phosphatidylinositol-4, 5 diphosphate membranaire (PIP2) en inositol-1,4,5 triphosphates (IP3). L'IP3 joue ensuite le rôle de second messager intracellulaire qui entraîne la libération des ions Ca^{2+} par le réticulum endoplasmique des cellules musculaires et ainsi leur contraction. L'effet obtenu est alors une contraction des cellules musculaires et surtout une vasoconstriction.

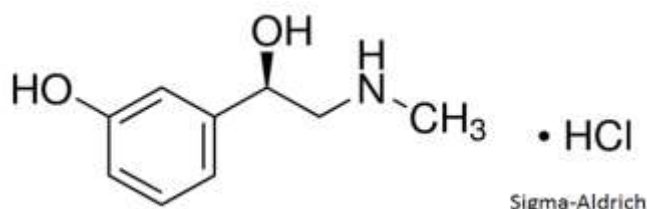


Figure 39 : Schéma moléculaire du chlorhydrate de phényléphrine

La forme utilisée dans cette étude est le chlorhydrate de PE (Figure 39) sous forme de poudre.

Dans les protocoles décrits ici, 5,01 mg de cette poudre sont dissout dans 1 ml d'eau distillée (ED) afin d'obtenir une solution aqueuse concentrée à $2,5 \cdot 10^{-2}$ M. Cette solution subit ensuite des dilutions décimales en cascade jusqu'à la concentration de $2,5 \cdot 10^{-5}$ M. On l'utilise à la concentration de 10^{-7} à $3 \cdot 10^{-7}$ M afin d'obtenir la vasoconstriction submaximale (80%) nécessaire pour mesurer l'effet vasorelaxant des molécules étudiées.

1.2. Acétylcholine

L'acétylcholine (Ach) est un neurotransmetteur parasympathique qui se fixe sur les récepteurs muscariniques et nicotiques. Son action sur les vaisseaux passe par la production de NO (monoxyde d'azote) par l'endothélium vasculaire. Le NO produit active la guanylate cyclase pour produire à son tour du GMPc. Le GMPc induit par le biais d'autres messagers une vasodilatation.

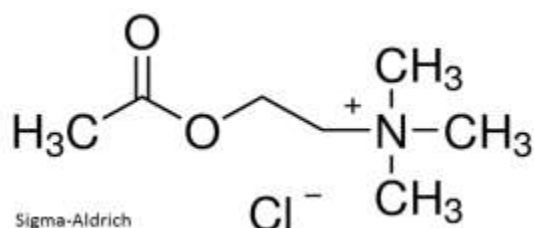


Figure 40 : Schéma moléculaire du chlorure d'Ach

On utilise la poudre de chlorhydrate d'Ach (Figure 40). Les solutions d'Ach sont obtenues à partir de 4,54 mg de poudre dissouts dans 1 ml de ED qui subit lui aussi des dilutions décimales en cascade pour obtenir des concentrations de $2,5 \cdot 10^{-2}$ M à $2,5 \cdot 10^{-8}$ M.

1.3. L-NAME

Le L-NAME ou chlorhydrate de *N*_ω-Nitro-L-arginine méthyl ester (Figure 41) est un analogue de l'arginine qui bloque la synthèse de NO. En effet, c'est un inhibiteur compétitif de la NO-synthase (Figure 42). Son effet est alors de bloquer la vasodilatation endothélium-dépendante par l'inhibition de la libération de NO dans les vaisseaux.

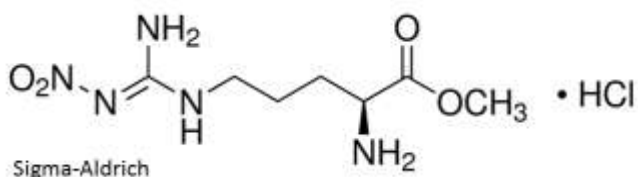


Figure 41 : Schéma moléculaire du L-NAME

De même que les deux autres molécules, il est utilisé en poudre (dissolution de 10^{-2} M) pour obtenir une concentration dans les solutions à 10^{-4} M.

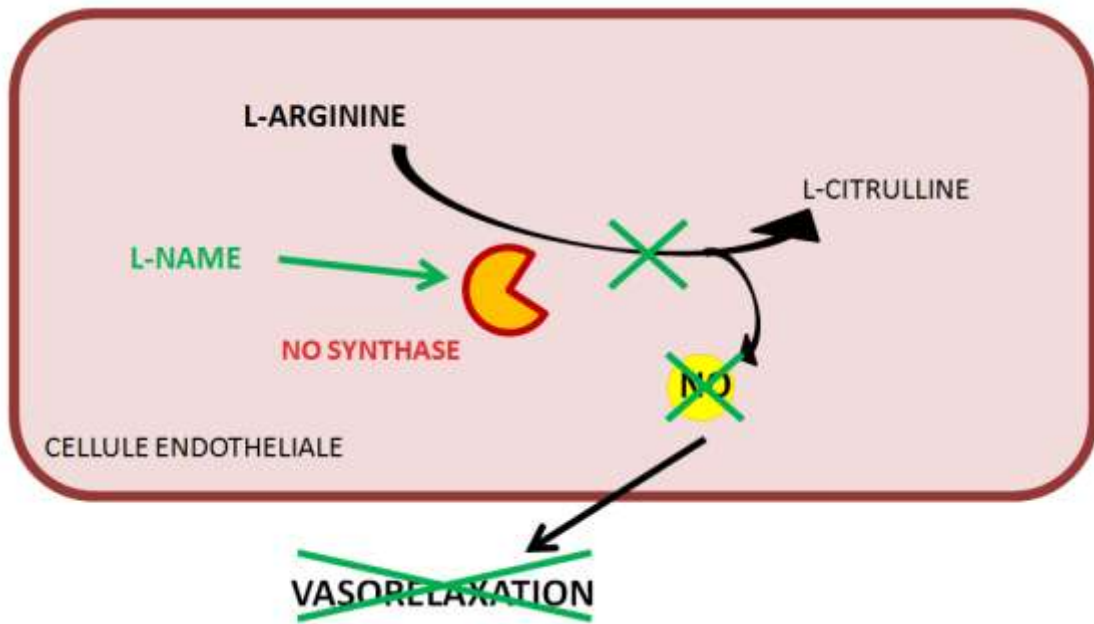


Figure 42 : Schéma du fonctionnement de la NO-synthase

1.4. ODQ

L'ODQ ou 1H-[1,2,4]Oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (Figure 43) est un inhibiteur de la guanylate cyclase. Le NO active la guanylate cyclase qui transforme alors le GTP en GMPC qui induit une vasodilatation. Il inhibe l'effet du NO au niveau cellulaire (Figure 44).

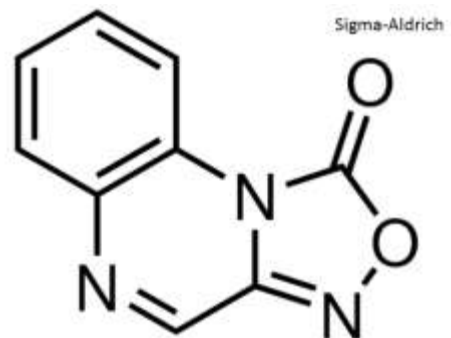


Figure 43 : Schéma moléculaire de l'ODQ

La poudre d'ODQ est dissoute de la même manière. L'ODQ est utilisé à une concentration de 10^{-6} M.

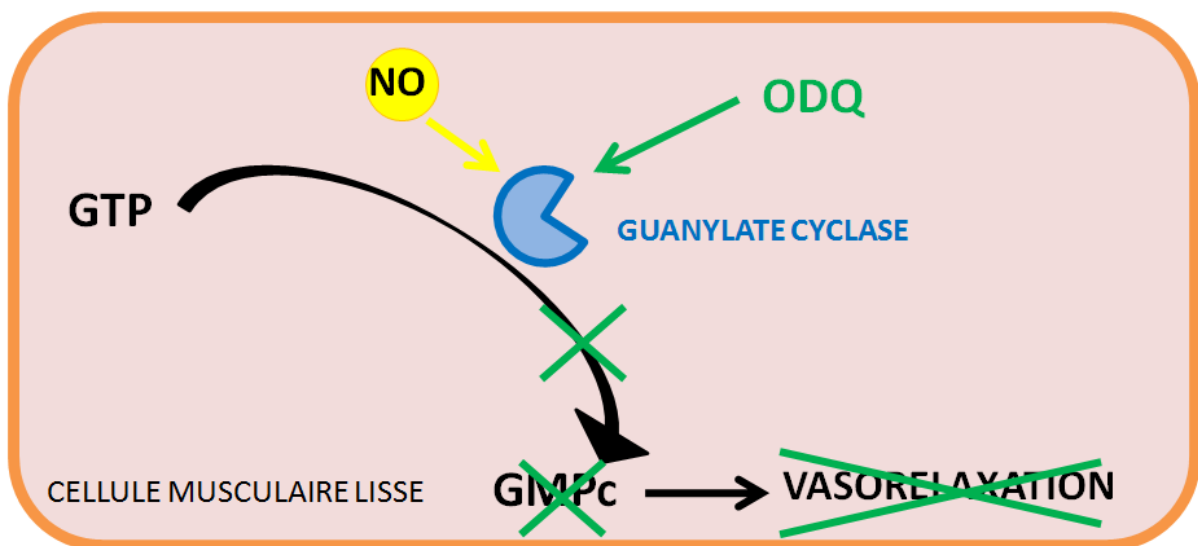


Figure 44 : Schéma du mécanisme d'action cellulaire de l'ODQ

1.5. Homocystéine

L' Homocystéine (Hmc) (Figure 45) est un générateur d'anions, ou de stress oxydant qui altère l'endothélium. C'est un dérivé soufré de la méthionine. Il est rapporté que sa forte concentration plasmatique est un facteur de risque cardiovasculaire.

Elle est utilisée dans les expériences à la concentration de 1 mM afin d'induire un stress oxydant.

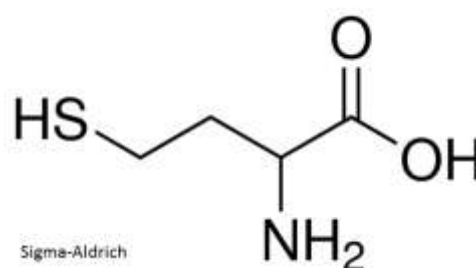


Figure 45 : Schéma moléculaire de l'Hmc

1.6. Tempol

Le tempol est un puissant antioxydant, il joue un rôle mimétique de la SOD (superoxyde dismutase). Il est utilisé dans les expériences à la concentration de 10^{-3} M.

1.7. Vigne rouge

La Vigne rouge (VR) -dont les propriétés sont décrites dans la première partie de ce document- est utilisée sous forme de suspension aqueuse.

L'extrait utilisé est une poudre de feuille de VR issue de l'agriculture biologique et élaborée par les laboratoires Wamine. L'extrait sec sous forme de poudre (EPS en poudre adsorbé sur fibre d'acacia) a été préféré aux EPS liquides qui contiennent des excipients, ce afin d'évaluer uniquement les composés apportés par la plante.

Les suspensions de concentrations 50 mg/ml à 50 ng/ml sont utilisées pour établir des courbes concentration-réponse. La VR est également utilisée en incubation à la concentration de $3 \cdot 10^{-5}$ g/L afin d'évaluer ses effets antioxydants sur des vaisseaux relaxés à l'Ach.

1.8. Ginkgo (GB)

Le GB est utilisé de la même manière que la VR à la concentration de 10^{-4} g/L pour les protocoles nécessitant une période d'incubation et de construction de courbes de relaxation à l'Ach.

1.9. Solution de Krebs

Afin de conserver les vaisseaux et de réaliser les manipulations, une solution de Krebs est élaborée à partir du tableau suivant (Tableau V):

Tableau V : Composition de la solution de Krebs

Substance	Poids moléculaire (en g/mol)	Concentration physiologique (en mM)	Masse à peser pour une solution de Krebs fille de 1L (en g)	Masse à peser pour une solution de Krebs fille de 2L (en g)	Masse à peser pour une solution de Krebs mère de 1L (en g)	Masse à peser pour une solution de Krebs mère de 2L (en g)
NaCl	58,44	118,3	6,91	13,82	69,1	138,2
KCl	74,56	4,7	0,35	0,7	3,5	7
MgSO ₄ ·7H ₂ O	246,47	1,2	0,295	0,59	2,95	5,9
KH ₂ PO ₄	136,09	1,2	0,163	0,326	1,63	3,26
NAHCO ₃	84,01	20	1,68	3,36	16,8	33,6
Glucose	180,16	11,1	2	4		
E.D.T.A.	380,16	0,016	0,00608	0,01216		
CaCl ₂ * (solution 1M)*		2,5	2,5 ml*	5 ml*		

2. Matériel animal

Les manipulations ont utilisé des veines digitales propres palmaires latérale et médiale de chevaux à priori sains, tout venant, abattus dans les abattoirs de Lusignan et de Vendôme à partir de Mars 2016 jusqu'à Janvier 2017. Les vaisseaux ont été uniquement prélevés sur les membres antérieurs immédiatement après l'abattage (étourdissement puis saignée).

3. Dispositif d'étude des organes

Les effets étudiés sont mesurés à l'aide de capteurs isométriques dans un montage de cuves à organes isolés relié à un ordinateur (Figures 46). L'acquisition des données s'est faite grâce au logiciel Acqknowledge (Biopac, Cerom, Paris) (Figure 47).



Figure 46 : Photographie du montage et agrandissement sur les cuves à organes isolés (encadré bleu)

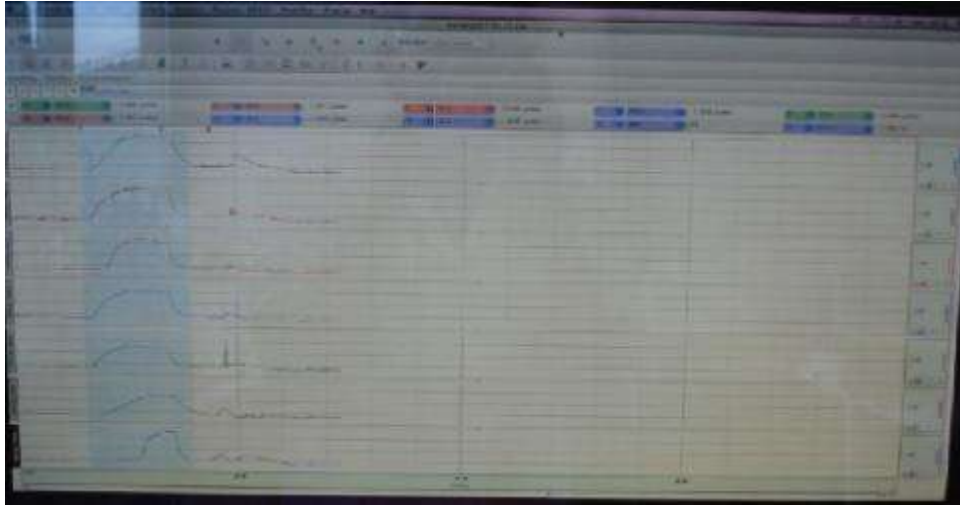


Figure 47 : Photographie de l'acquisition des données par le logiciel Acqknowledge

Les résultats obtenus ont ensuite été traités par le logiciel PRISM (Graph Pad Software, version 5) afin d'obtenir les courbes concentration-réponse cumulées (CCRCs) présentées ici.

III- Méthodes

1. Prélèvement et préparation des vaisseaux

Une fois les animaux abattus (étourdissement puis saignée), les membres antérieurs ont été récupérés et les vaisseaux ont été prélevés sur place. Les veines digitales propres palmaires latérale et médiale du doigt ont été prélevées sur environ 5cm, le plus près possible du bourrelet coronaire.

Les échantillons ont été ensuite placés dans une solution de Krebs et transportés le plus rapidement possible, sous couvert du froid, au laboratoire de pharmacologie de l'école vétérinaire.

Une fois au laboratoire, les vaisseaux ont été disséqués soigneusement dans une boîte de *Pétri* afin d'enlever le maximum de tissu conjonctif (Figure 48), puis découpés en anneaux de 3 à 4 mm d'épaisseur à l'aide d'un scalpel. Enfin, ils ont été mis en place dans le montage. Pour les protocoles nécessitant la désendothélialisation des vaisseaux, les anneaux ont été délicatement roulés à l'aide d'une pince pour réaliser un phénomène d'abrasion mécanique de l'endothélium.



Figure 48 : Veine digitée de cheval après dissection

2. Test endothélial

Le test endothélial a été réalisé de façon systématique de sorte à vérifier l'intégrité (ou son absence) de l'endothélium.

Il a été réalisé après une période de stabilisation des anneaux dans les cuves.

Une contraction à la PE (10^{-7} à 3.10^{-7} M) a été réalisée. Après l'obtention d'un plateau, la relaxation a été obtenue grâce à l'injection d'Ach dans les cuves (10^{-6} M).

Dans les protocoles nécessitant un endothélium intact, seuls les anneaux ayant montré plus de 60% de relaxation ont été conservés. Alors que dans les protocoles avec les vaisseaux dénudés, seuls ceux présentant une relaxation inférieure à 5% ont été conservés.

Une fois le test achevé, les cuves ont été rincées (trois rinçages par intervalle de 10 min) jusqu'à rétablissement de la tension de base.

3. Protocoles expérimentaux : effet vasorelaxant

Afin d'évaluer les effets vasorelaxants de la VR et du GB, des CCRCs ont été réalisées. Des protocoles mettant en jeu des mécanismes endothélium-dépendants ont aussi été effectués afin d'élucider une partie du mécanisme d'action de ces deux plantes.

Après la réalisation du test endothélial, les vaisseaux ont été pré-contractés à l'aide de la PE (10^{-7} à 3.10^{-7} M). Plusieurs protocoles ont été réalisés afin d'obtenir des CCRCs dans différentes conditions :

- Réalisation d'une courbe de référence : relaxation à l'Ach sur les anneaux intacts (10^{-10} à 3.10^{-4} M).
- Relaxation à la VR sur anneaux intacts (10^{-10} à 10^{-3} g/L).
- Relaxation à la VR après une abrasion mécanique de l'endothélium : épreuve de désendothélialisation. Seuls les vaisseaux présentant moins de 5% de relaxation au test endothélial ont été conservés.

- Relaxation à la VR après une incubation avec des inhibiteurs de la voie du NO, soit 30 min avec le L-NAME à la concentration de 10^{-4} M, soit 30 min avec de l'ODQ à 10^{-6} M.
- Relaxation au GB selon les mêmes protocoles que pour la VR (anneaux intacts, dénudés, ou incubés avec le L-NAME et l'ODQ).
- Relaxation à la VR sur des anneaux préalablement incubés pendant 1h avec du GB à la concentration de 3.10^{-5} g/L après la réalisation du test endothélial.

4. Protocoles expérimentaux : effet antioxydant

Après la réalisation du test endothélial, les vaisseaux ont été incubés pendant une heure avec différentes substances selon les protocoles décrits ci-après puis contractés à l'aide de la PE (10^{-7} à 3.10^{-7} M) :

- Réalisation d'une courbe de référence : les anneaux ont été répartis en trois groupes, les témoins, et les anneaux incubés avec de l'Hmc à 1mM seule ou en association avec le tempol à 1 mM. Les anneaux ont ensuite été relaxés avec de l'Ach.
- Relaxation à l'Ach des anneaux témoins, incubés avec l'Hmc à 1 mM seule ou en association avec de la VR à 3.10^{-5} g/L.
- Relaxation à l'Ach des anneaux témoins, incubés avec l'Hmc à 1 mM seule ou en association avec du GB à 10^{-4} g/L.

5. Expression des résultats et analyse statistique

Les données ont été récoltées sous forme de tension en g. Elles ont ensuite été traitées afin d'exprimer la relaxation en pourcentage de la valeur obtenue à la fin de la contraction à la PE.

Les CCRCs obtenues à partir de ces données ont été modélisées grâce au logiciel PRISM d'après un modèle de régression non linéaire selon l'équation de Hill : $E/E_{\max} = CnH / (CnH + (EC50)nH$ avec $nH =$ Hill facteur de pente, $E =$ effet and $C =$ concentration .

Les paramètres, E_{\max} (effet maximal) et l'EC50 (concentration produisant 50% de l'effet maximal) exprimée sous la forme du pD_2 (logarithme négatif de l'EC50), ont été calculés seulement pour les courbes complètes et ont été exprimés sous forme de valeur moyenne \pm SEM (*Standard Error of the Mean*) avec n correspondant au nombre d'anneaux utilisés.

Des analyses de variance (par ANOVA) à deux voies avec mesures répétées ont été réalisées entre les courbes afin de vérifier l'existence ou non d'une différence significative entre les résultats observés.

Enfin, les variations entre les E_{\max} et les pD_2 des différents groupes ont été testées par un test non paramétrique de Mann Whitney.

Le risque d'erreur a été fixé à 5%.

IV- Résultats

1. Etude de l'effet vasorelaxant

1.1. Etude des effets vasorelaxants de la vigne rouge

1.1.1. Effet vasorelaxant de la vigne rouge

La VR a produit une relaxation concentration-dépendante sur les anneaux précontractés à la PE ($E_{\max} = 98,66\% \pm 0,98$; $pD_2 = 5,01 \pm 0,12$; $n=21$).

Sur des anneaux sans endothélium, la relaxation à la VR a été significativement inhibée avec un E_{\max} de $28,23\% \pm 5,74$ ($p < 0,0001$ vs témoin, $n=11$) et un pD_2 de $3,97 \pm 0,37$ ($p < 0,0001$ vs témoin, $n=11$) (Figure 49).

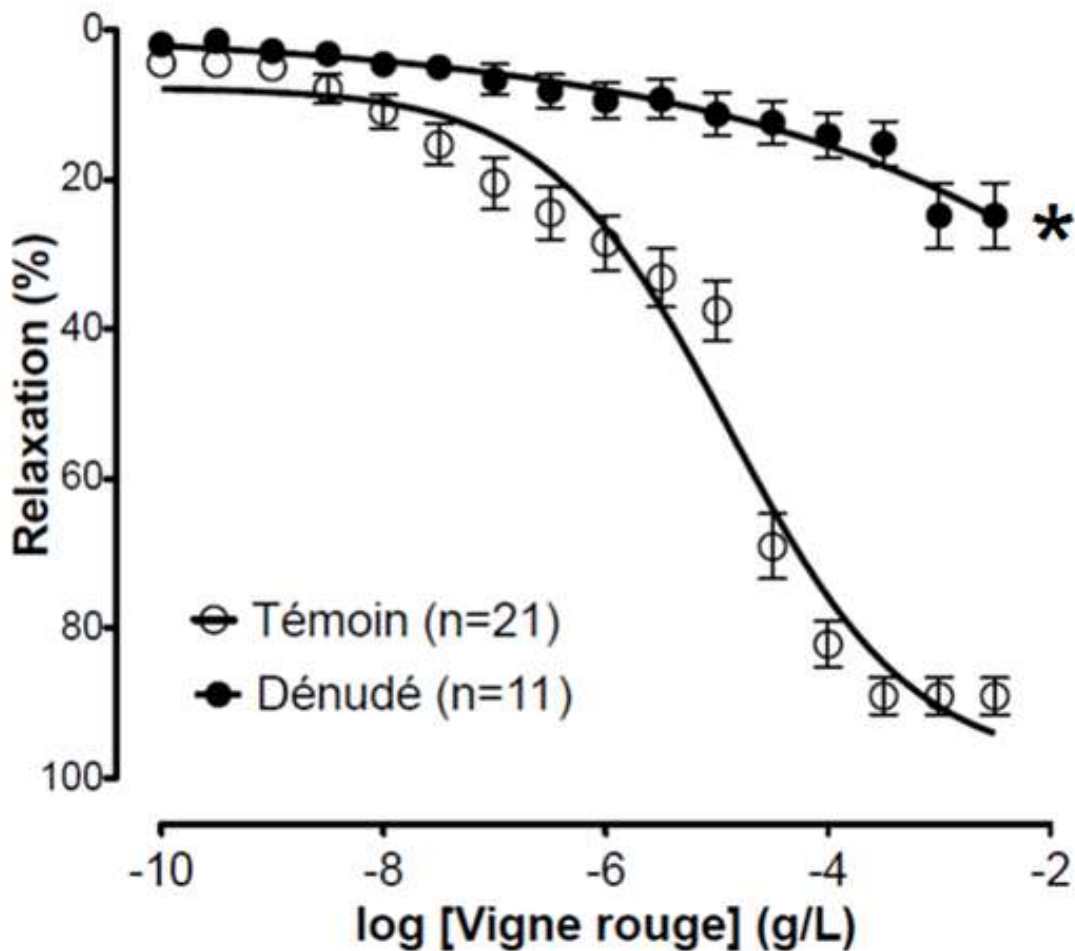


Figure 49 : Courbes concentration-réponse cumulatives à la vigne rouge sur les veines digitées de intacts chevaux (*cercles vides* ; $n=21$) ou dénudées (*cercles pleins* ; $n=11$),

* $p < 0,0001$ vs témoin déterminé par ANOVA

1.1.2. Effets de l'inhibition des NO-synthase et guanylate cyclase

Sur les anneaux incubés avec le L-NAME, la relaxation induite par la VR a été significativement inhibée avec un E_{max} de $52,48\% \pm 11,92$ ($p=0,0056$ vs témoin, $n=13$) et un pD_2 de $4,60 \pm 0,47$ ($p<0,001$ vs témoin, $n=13$).

Sur les anneaux incubés avec l'ODQ, la relaxation induite par la VR a été significativement inhibée avec un E_{max} de $67,92\% \pm 9,61$ ($p=0,0027$ vs témoin, $n=21$) et un pD_2 de $4,26 \pm 0,2$ ($p<0,0001$ vs témoin, $n=21$) (Figure 50).

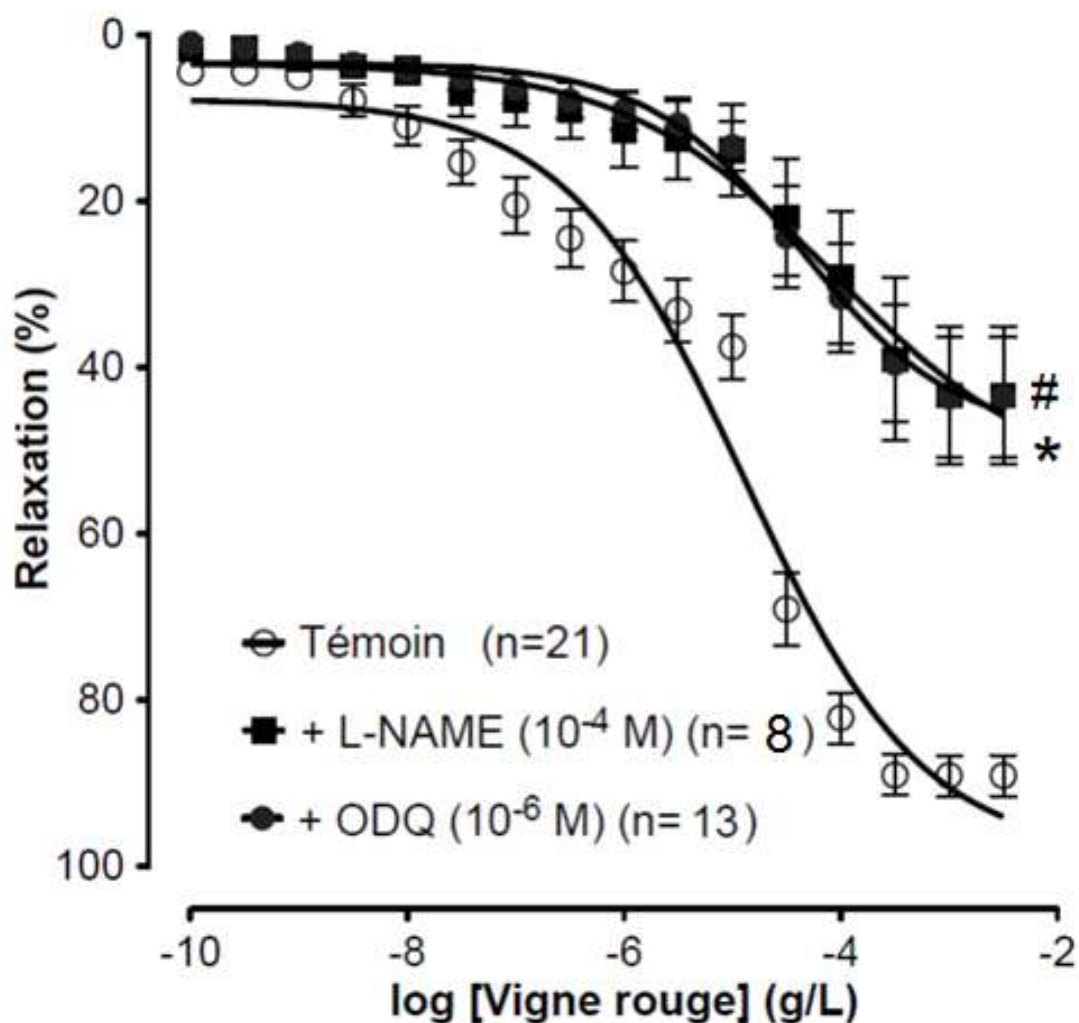


Figure 50 : Courbes concentration-réponse cumulatives à la vigne rouge sur les veines digitées de chevaux préalablement traitées ou non (cercles vides ; $n=21$) avec du L-NAME à 10^{-4} M (carrés; $n=8$) ou de l'ODQ à 10^{-6} M (cercles pleins noirs; $n=13$), * $p<0,0001$ vs témoin déterminé par ANOVA, # $p<0,01$ vs témoin déterminé par ANOVA

1.1.3. Interaction entre la VR et le GB sur les veines digitées de chevaux

Il n'y a pas eu de différence significative entre les anneaux témoins ($n=21$) et ceux incubés en présence du GB à la concentration de 3.10^{-5} g/L. La relaxation induite par la VR a

atteint un E_{\max} de $85,54\% \pm 11,30$ ($n=9$) et un pD_2 de $5,61 \pm 0,49$ ($n=9$) ($p= 0,5002$ vs témoin, $n=9$) (Figure 51).

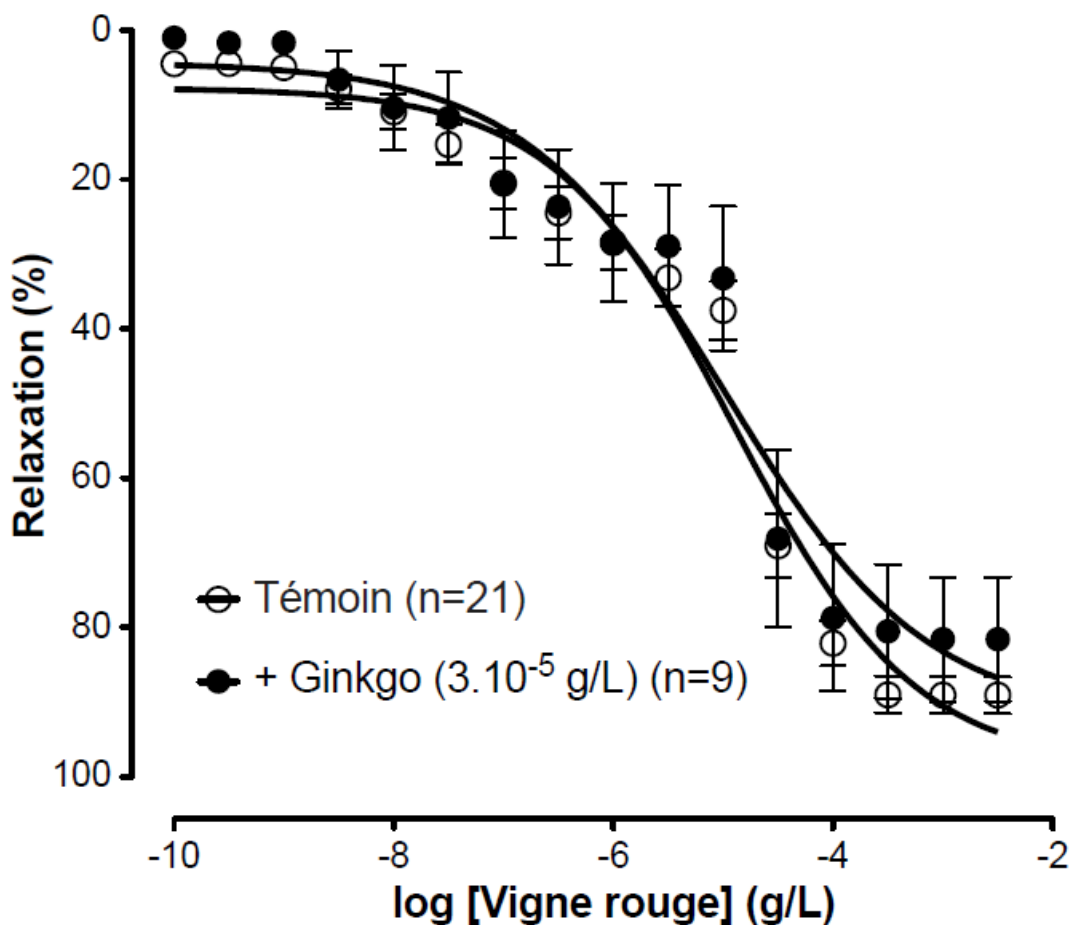


Figure 51 : Courbes concentration-réponse cumulatives à la vigne rouge sur les veines digitées de chevaux témoins (*cercles vides*; $n=21$) ou incubées avec du GB (3.10^{-5} g/L) (*cercles pleins* ; $n=9$)

1.2. Etude des effets vasorelaxants du *Ginkgo biloba*

1.2.1. Effet vasorelaxant du ginkgo

Le GB a produit une relaxation concentration-dépendante sur les anneaux précontractés à la PE ($E_{\max} = 92,72\% \pm 6,25$ et $pD_2 = 4,55 \pm 0,22$; $n=28$). La relaxation produite par le GB sur les vaisseaux dénudés a présenté une courbe incomplète dont les valeurs E_{\max} et pD_2 n'ont pas été calculées. L'analyse de variance n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux courbes ($p=0,1872$; $n=12$) (Figure 52).

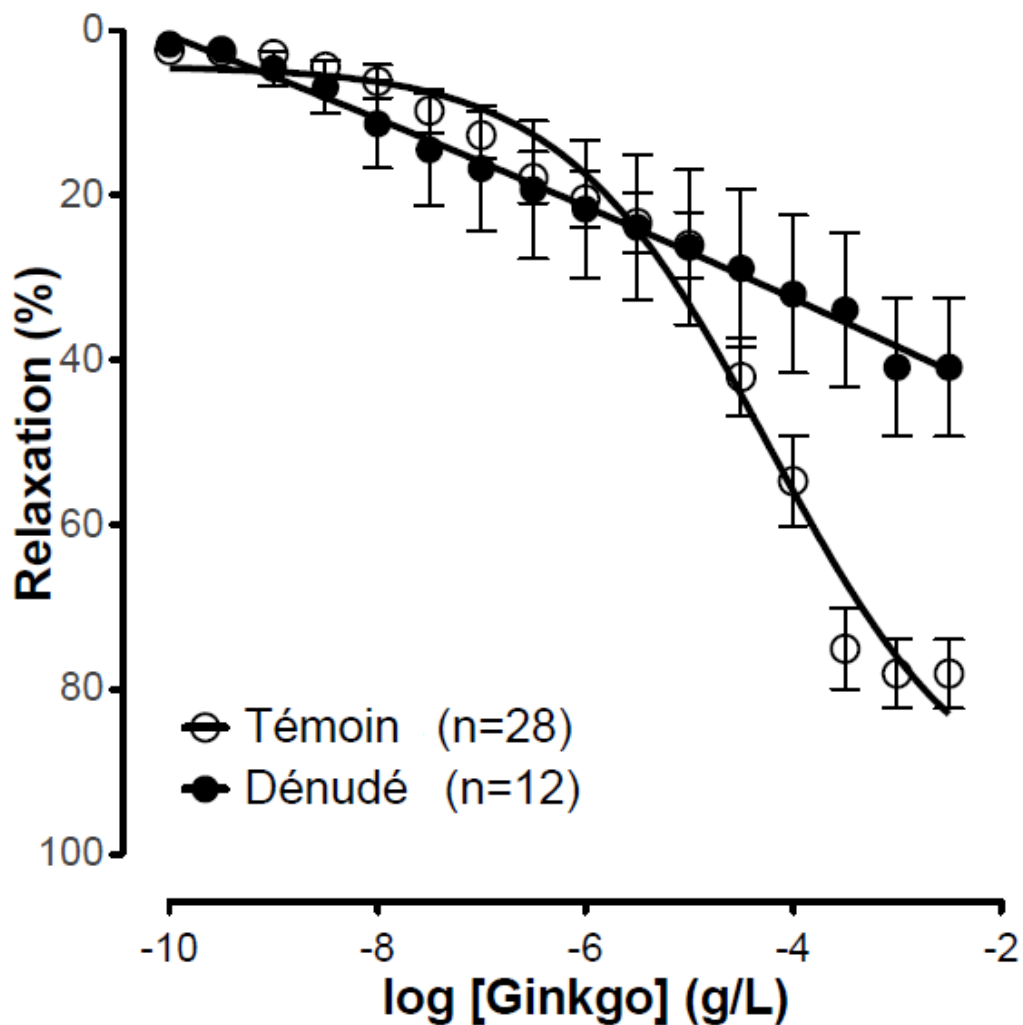


Figure 52 : Courbes concentration-réponse cumulatives au ginkgo sur les veines digitées intactes de chevaux (*cercles vides*, n=28) ou dénudées (*cercles pleins*, n=12).

1.2.2. Effet de l'inhibition de la NO-synthase et de la guanylate cyclase

L'effet vasorelaxant induit par le GB n'a pas été significativement modifié par la présence de L-NAME ($E_{\max} = 66,04\% \pm 9,94$; $pD_2 = 4,72 \pm 0,19$; n=12) ($p=0,1872$) et l'ODQ ($E_{\max} = 65,03\% \pm 9,55$; $pD_2 = 4,78 \pm 0,30$; n=11) ($p=0,2418$) (Figure 53).

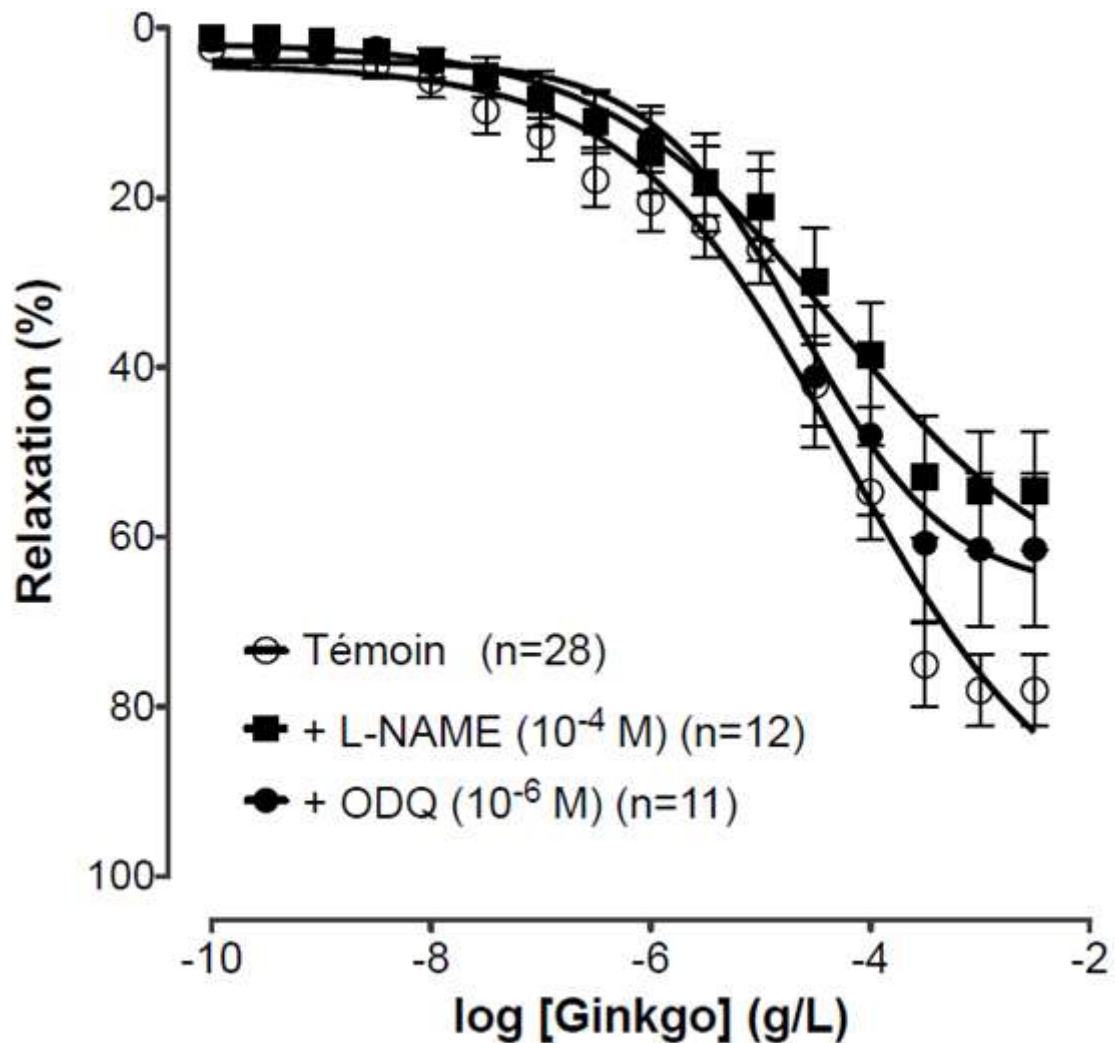


Figure 53 : Courbes concentration-réponse cumulatives au ginkgo sur les veines digitées de chevaux préalablement traitées ou non (*cercles vides* ; n=28) avec du L-NAME (10^{-4} M) (*carrés* ; n=12) ou de l'ODQ (10^{-6} M) (*cercles pleins noirs* ; n=11)

1.3. Comparaison des effets vasorelaxants de la vigne rouge et du ginkgo

Les relaxations induites par la VR et le GB ont été significativement différentes ($p=0,0111$ déterminé par ANOVA). Par ailleurs, il est observé un écart entre les valeurs de pD_2 ($p<0,0001$) alors que les E_{max} ont été sensiblement les mêmes ($p=0,6681$) (Figure 54).

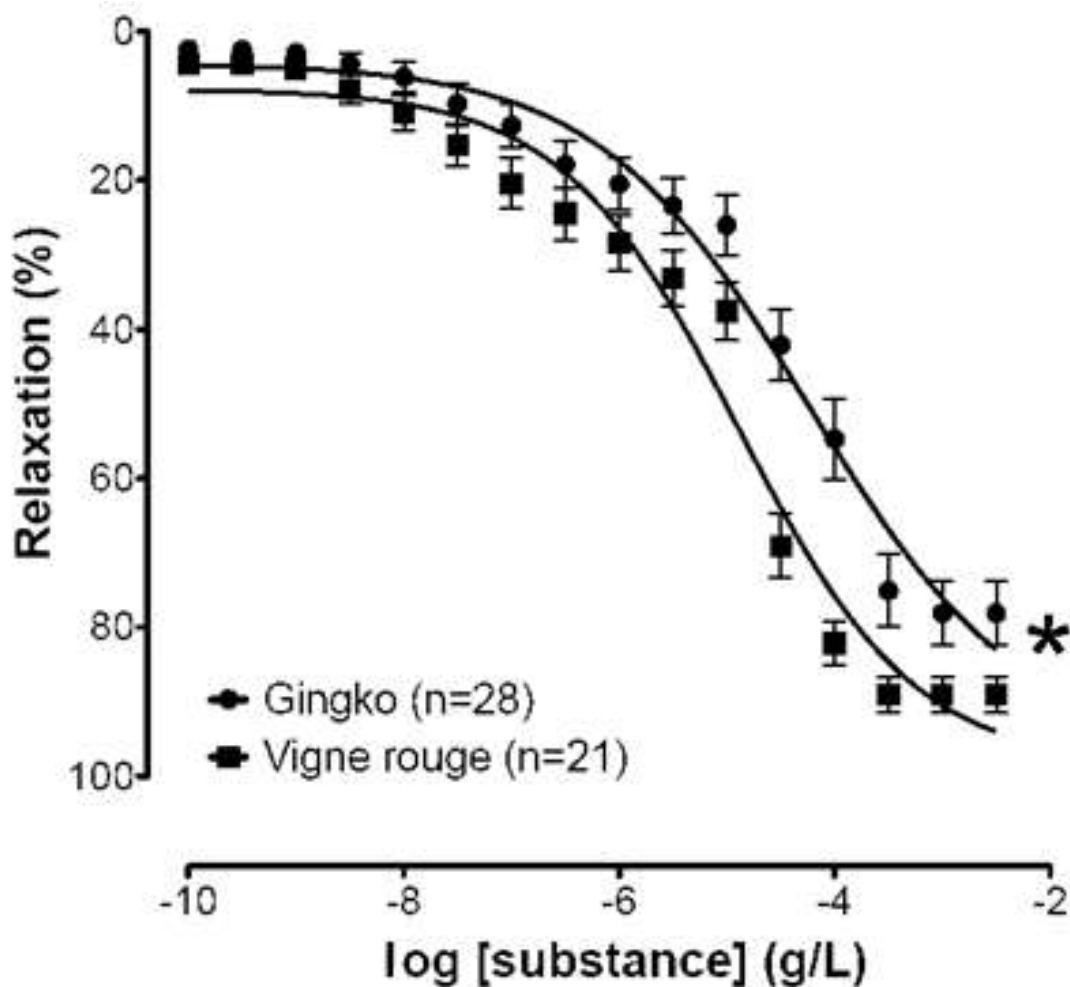


Figure 54 : Courbes concentration-réponse cumulatives au ginkgo (*cercles* ; n=28) et à la vigne rouge (*carrés* ; n=21) sur les veines digitées de chevaux, *p=0,011 vs VR déterminé par ANOVA

2. Etude des effets antioxydants

2.1. Etablissement des courbes de référence en présence de tempol

L'Ach a induit une vasorelaxation sur les anneaux témoins précontractés à la PE ($E_{\max} = 93,98\% \pm 1,48$; $pD_2 = 7,54 \pm 0,08$; n=13). La réponse à l'Ach a été partiellement altérée dans les vaisseaux ayant été traités avec de l'Hmc (1 mM), un générateur de radicaux libres ($E_{\max} = 72,41\% \pm 2,49$ (p<0,0001) ; $pD_2 = 7,42 \pm 0,20$ (p=0,0273) ; n=14).

La relaxation a été restaurée en présence de tempol (1 mM), une molécule antioxydante, ($E_{\max} = 98,83\% \pm 1,32$ (p=0,0006) ; $pD_2 = 7,66 \pm 0,21$ (p=0,1266) ; n=6).

Il n'y a pas de différence significative entre les anneaux témoins et ceux ayant été incubés avec l'Hmc (1 mM) combinée au tempol à 1 mM (p=0,4047) (Figure 55).

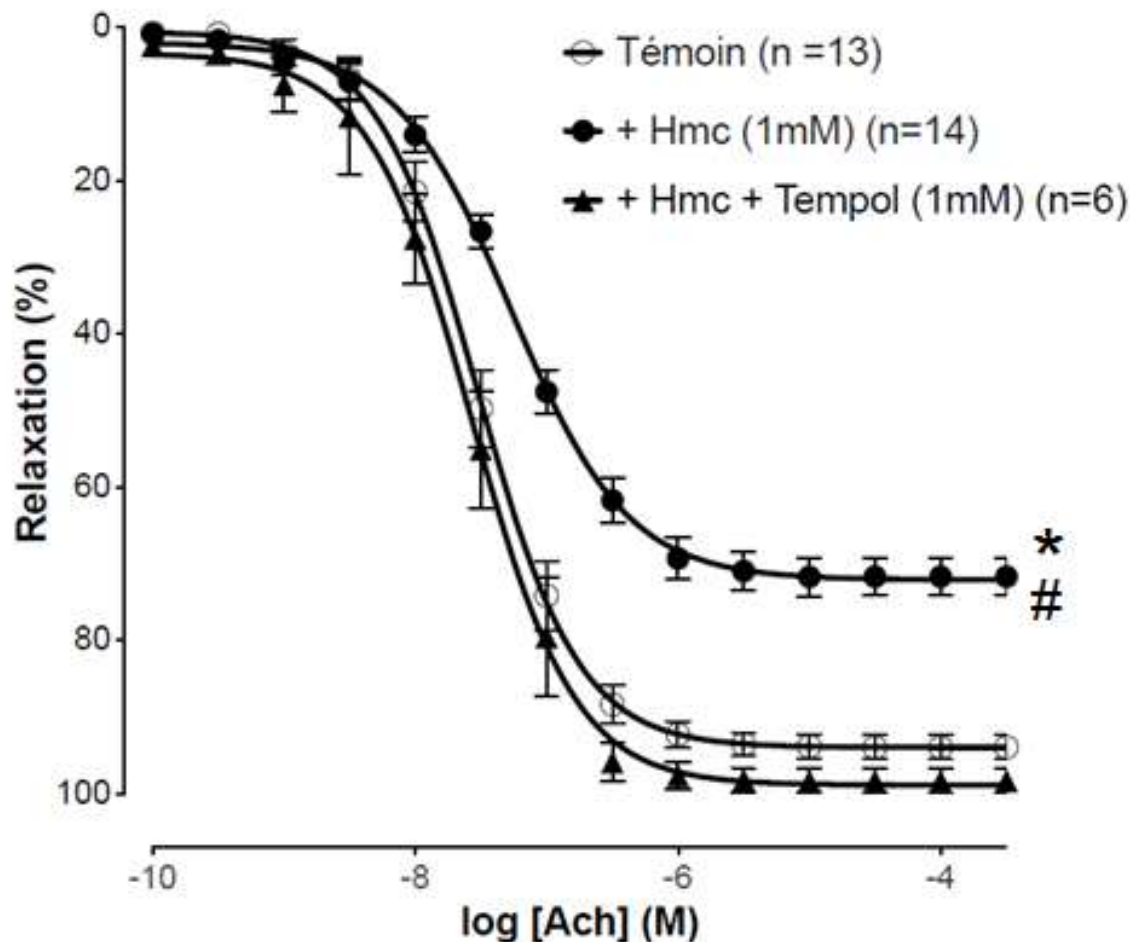


Figure 55 : Courbes concentration-réponse cumulatives à l'Ach sur des veines digitées provenant de chevaux témoins (*cercles vides* ; n=13), ou traitées par l'Hmc (1 mM) (*cercles pleins* ; n=14), ou par l'Hmc + tempol (1 mM) (*triangles* ; n=6), *p<0,0001 vs témoin déterminé par ANOVA, #p<0,001 vs tempol déterminé par ANOVA

2.2. Etude de l'effet antioxydant de la VR

La réponse vasorelaxante de l'Ach a été altérée après incubation des anneaux de veines digitées avec l'Hmc avec un E_{max} de $72,41\% \pm 2,49$ ($p < 0,0001$; n=14) et un pD_2 de $7,42 \pm 0,20$ ($p = 0,0273$; n=14) ($p < 0,0001$). Cette réponse a été restaurée de façon significative en présence de VR ($E_{max} = 83,69\% \pm 2,57$ ($p < 0,03$) ; $pD_2 = 7,36 \pm 0,10$ ($p = 0,5745$) ; n=14). La différence observée provient donc d'un écart entre les effets maximums obtenus pour les concentrations de VR appliquées, plus grand en présence de VR, sans changement de la puissance.

Le même phénomène a été observé entre les groupes témoin et traité avec Hmc + VR, avec un E_{max} plus important chez le groupe témoin ($p = 0,0091$) sans différence des valeurs de pD_2 ($p = 0,1095$) (Figure 56).

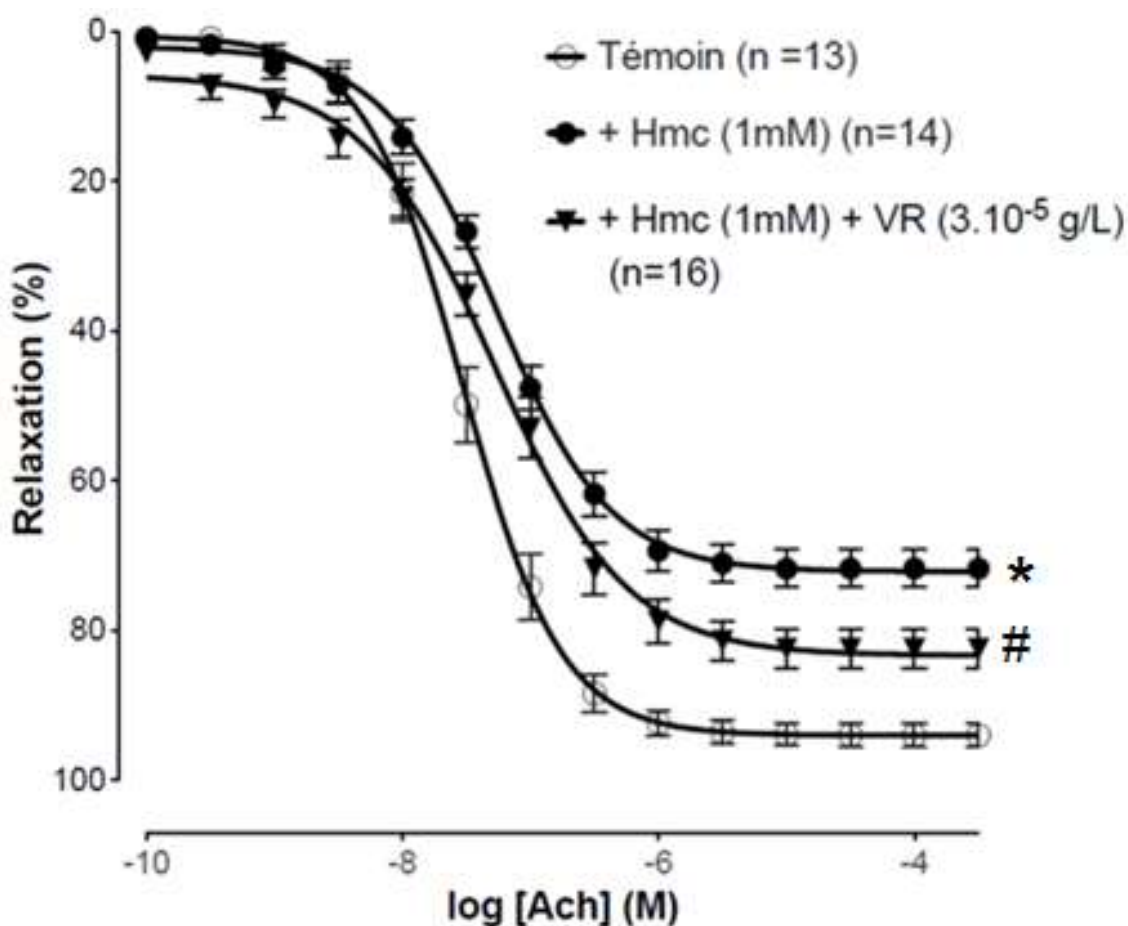


Figure 56 : Courbes concentration-réponse cumulatives à l'Ach sur les veines digitées de chevaux témoins (*cercles vides* ; n=13) ou traitées par l'Hmc (1 mM) (*cercles pleins* ; n=14), ou par l'Hmc (1 mM) + VR ($3 \cdot 10^{-5}$ g/L) (*triangles* ; n=16), * $p < 0,0001$ vs témoin déterminé par ANOVA, # $p < 0,004$ vs Hmc déterminé par ANOVA

2.3. Etude de l'effet du GB sur la réactivité des veines de chevaux ayant subi un stress oxydant

La réponse vasorelaxante de l'Ach a été altérée lors de l'incubation avec l'Hmc avec un E_{max} de $72,41\% \pm 2,49$ ($p < 0,0001$; n=14) et un pD_2 de $7,42 \pm 0,20$ ($p = 0,0273$; n=14) ($p < 0,0001$). Cette réponse a été partiellement restaurée de façon significative en présence de GB ($E_{max} = 83,57\% \pm 3,25$ ($p < 0,03$) ; $pD_2 = 7,57 \pm 0,16$ ($p = 0,1074$) ; n=6). De même que pour la VR, on observe une augmentation de l'effet maximal sans changement de la valeur de pD_2 chez le groupe traité par l'Hmc + GB par rapport au groupe traité par l'Hmc seule (Figure 57).

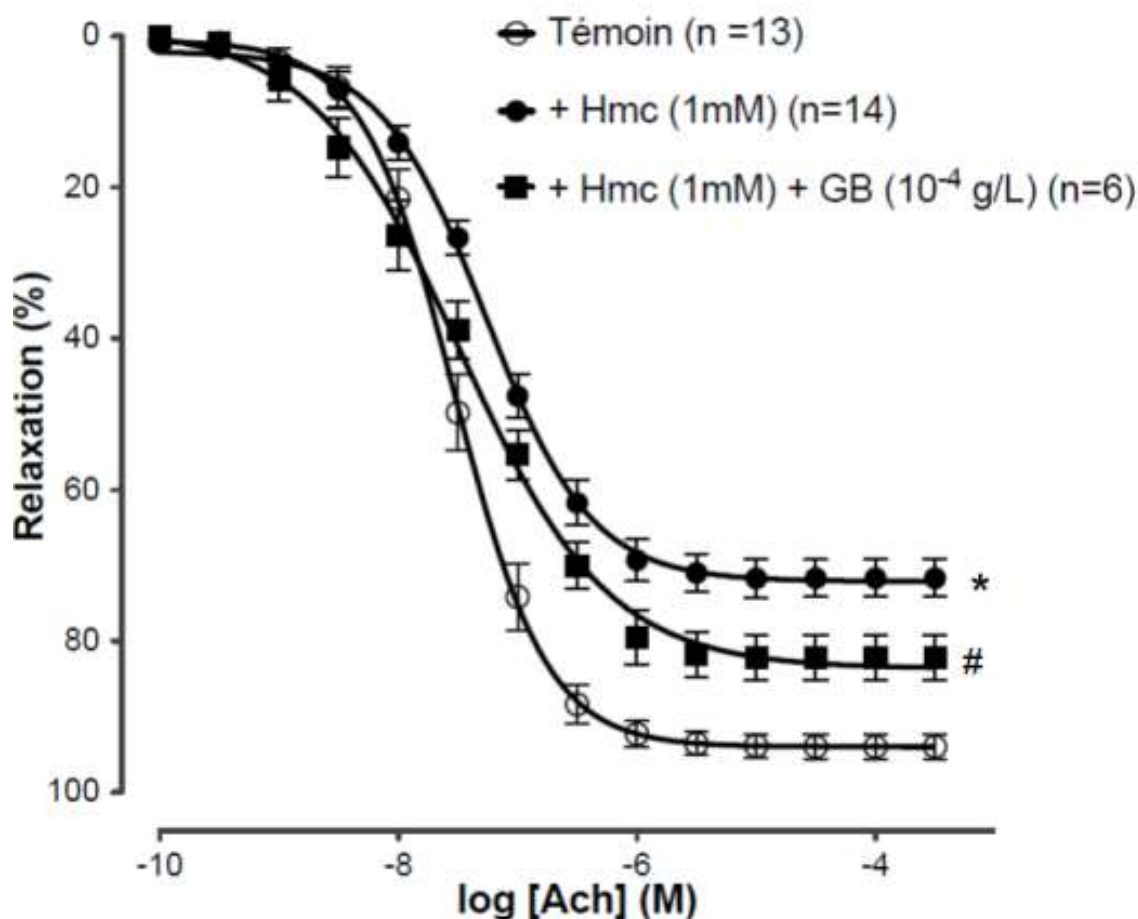


Figure 57 : Courbes concentration-réponse cumulatives à l'Ach sur les veines digitées de chevaux témoins (*cercles vides* ; n=13) ou traitées par l'Hmc (1 mM) (*cercles pleins* ; n=14), ou par l'Hmc (1 mM) + GB (10^{-4} g/L) (*carrés* ; n=6), * $p < 0,0001$ vs témoin déterminé par ANOVA, # $p < 0,01$ vs Hmc déterminé par ANOVA

V- Discussion

La VR et le GB sont traditionnellement utilisés chez l'Homme et l'animal pour leurs propriétés bénéfiques sur la vasomotricité. En effet, l'utilisation de l'extrait de la VR a été décrite dans les cas d'insuffisance veineuse chronique, et celle de l'extrait du GB dans l'amélioration de la perfusion tissulaire, notamment au niveau de l'encéphale. Chez le cheval, les deux plantes sont indiquées de manière empirique dans le traitement des œdèmes périphériques, des troubles de la vascularisation, et notamment les phénomènes vasculaires dégénératifs et les troubles cognitifs liés à l'âge pour le GB. La VR, elle, pourrait être utilisée dans tous les troubles circulatoires. Cependant, l'utilisation de ces plantes dans le traitement ou la prévention des affections à composante vasculaire -comme la fourbure- n'est pas couramment décrite. Pourtant, les propriétés de la VR et du GB sembleraient susceptibles d'agir sur les mécanismes pathogéniques impliqués dans cette maladie (hypoperfusion podale, stress oxydant). Ces plantes pourraient apporter de nouvelles solutions dans le traitement compliqué des affections telle que la fourbure puisqu'elles pourraient agir de façon simultanée sur au moins deux des mécanismes de formation. Mais peu de travaux

expérimentaux ont jusqu'à présent démontré leurs effets sur la réactivité des vaisseaux digités des chevaux.

Le but de ce travail a donc été d'évaluer les propriétés vasorelaxantes et antioxydantes de chacune des ces plantes sur des veines digitées de chevaux *a priori* sains.

1. Effets vasorelaxants

Le premier axe de recherche de ce travail a consisté à démontrer l'existence des effets vasorelaxants de la VR d'une part, et du GB d'autre part.

Les cellules endothéliales sont le siège d'une grande part du mécanisme de vasodilatation, et surtout le lieu de synthèse et de libération du NO. L'Ach, par exemple, est un neuromédiateur parasympathique qui a un effet vasodilatateur important par fixation sur les récepteurs muscariniques (M3) de l'endothélium. La fixation à ce récepteur aboutit à la formation de NO, qui conduit lui-même à la relaxation des fibres lisses des vaisseaux. L'Ach possède donc une action vasorelaxante endothélium-dépendante (Figure 58).

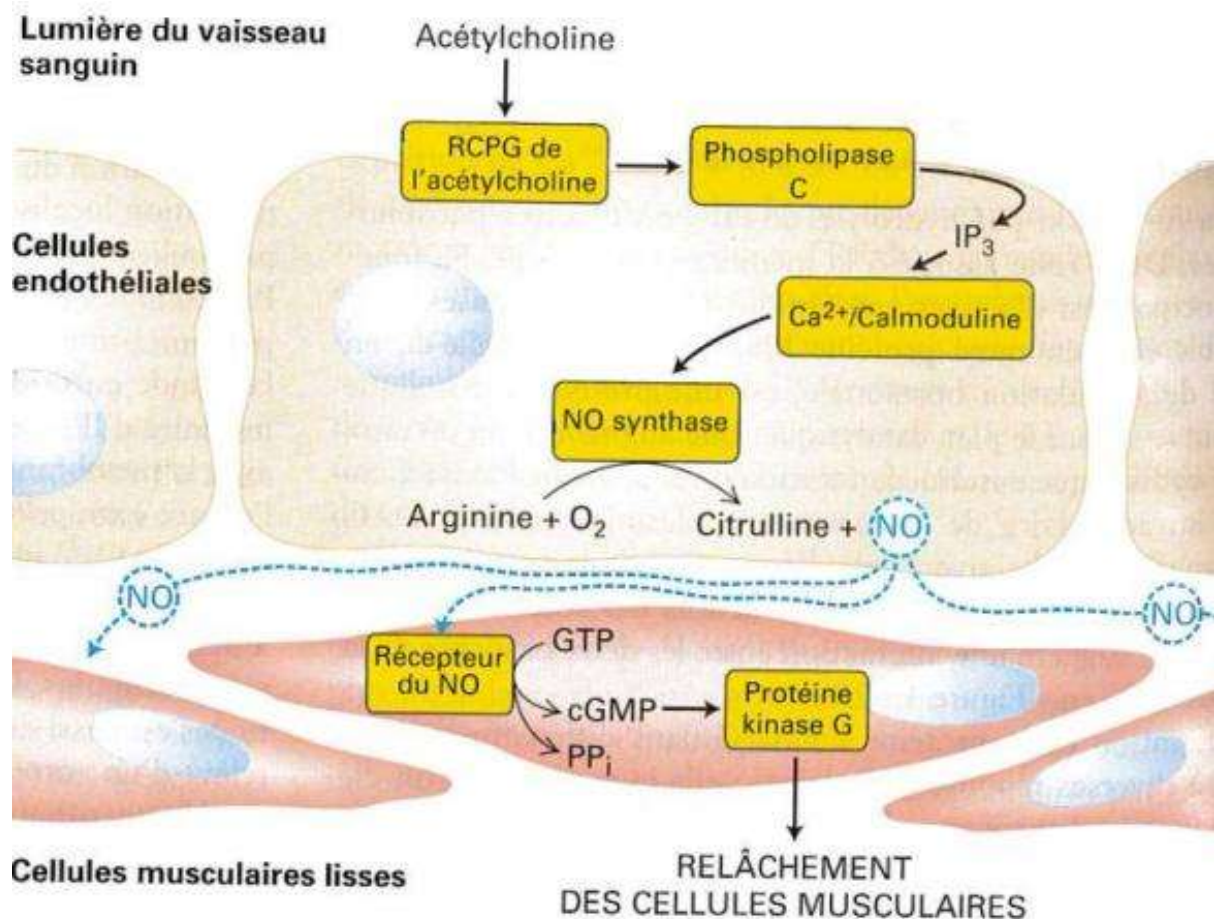


Figure 58 : Schéma illustratif de la voie de signalisation cellulaire après fixation de l'Ach à son récepteur, conduisant à la relaxation des cellules musculaires lisses (Lodish, 2005)

1.1. L'effet vasorelaxant de la VR

Les résultats obtenus par les épreuves de désendothélialisation montrent que la VR possède, comme l'Ach, une action vasorelaxante endothélium-dépendante.

Afin d'aller plus loin dans les mécanismes d'action de la VR, des protocoles utilisant des inhibiteurs de la synthèse du NO (L-NAME et ODQ) ont été réalisés. Ces molécules sont le L-NAME, -un analogue de la L-arginine qui se fixe à sa place sur la NO-synthase et inhibe la formation du NO-, et l'ODQ, -un inhibiteur de la guanylate cyclase, qui inhibe la voie effectrice du NO en empêchant la transformation du GTP en GMPc et ainsi inhibe la relaxation des muscles lisses-. Les expérimentations réalisées au cours de ce travail ont montré une diminution de la relaxation induite par la VR (diminution à la fois de la puissance et de l'efficacité de la plante).

Ce qui montre qu'une des voies de relaxation des muscles lisses induite par la VR passe par la voie du NO. Ceci est cohérent avec les données de la littérature, et notamment avec les travaux de l'équipe d'*Aldini* en 2003. Cette équipe avait étudié l'effet vasorelaxant de la procyanidine (composé dominant contenu dans la VR) sur des cellules endothéliales ombilicales humaines, et l'impact d'une désendothélialisation, ou de l'incubation avec du L-NAME ou de l'ODQ. Les anneaux témoins pré-contractés à la PE présentaient une relaxation maximale de $85 \pm 9\%$ à la procyanidine ($50 \mu\text{M}$). Cette relaxation était diminuée avec la désendothélialisation ou l'incubation avec le L-NAME (10^{-5} M) ou l'ODQ (10^{-6} M).

Une autre équipe a étudié l'effet de l'extrait AS195 (extrait standardisé de feuille de VR contenu dans *Antistax*®, Boehringer Ingelheim) sur la modification de la concentration en NO dans les veines ombilicales et hématies humaines. Ces cellules ont été incubées avec 10^{-4} M de AS195 et la production de NO a été évaluée par la mesure de la concentration en nitrite (marqueur de la production de NO). Cette concentration était augmentée dans les cellules endothéliales ombilicales, mais pas dans les hématies (possible capture du nitrite par les flavonoïdes) après 24h de traitement (*Grau, 2016*).

La cinétique d'apparition de l'effet relaxant de la VR obtenu dans nos expériences est en faveur d'une action rapide et NO-dépendante de la VR. Il est alors possible d'imaginer plusieurs voies d'action acceptables pour les molécules contenues dans l'extrait de VR. Ces voies pourraient passer par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, comme par exemple un récepteur canal ou un récepteur protéique ; ou alors par le passage d'une molécule liposoluble à travers la membrane de la cellule endothéliale qui agirait comme un activateur direct d'une des enzymes impliquées dans la voie de synthèse ou d'action du NO (Figure 59).

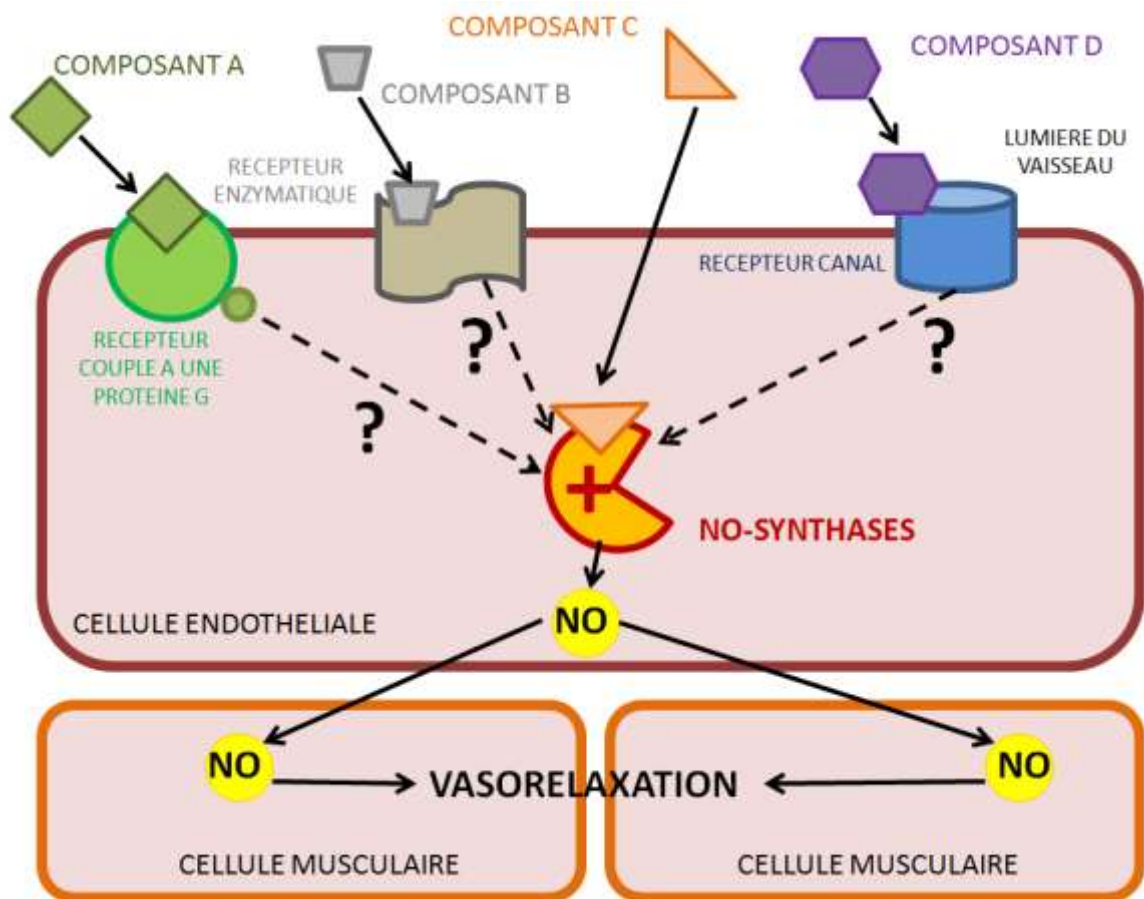


Figure 59 : Schéma proposant plusieurs mécanismes d'action possibles des composants de la VR (composants A, B, C et D), soit par l'intermédiaire d'un récepteur enzymatique ou couplé à une protéine G, soit via un récepteur canal, ou par l'activation directe des NO-synthases conduisant à la libération de NO ainsi qu'à la relaxation des vaisseaux

1.2. L'effet vasorelaxant du ginkgo

En ce qui concerne le GB, même si un effet vasorelaxant a été mis en évidence, de telles différences lors de la désendothélialisation ou lors de l'incubation avec le L-NAME ou l'ODQ n'ont pas été observées.

Tout d'abord, il est à noter que les manipulations avec les anneaux dénudés n'ont pas permis de modéliser une courbe complète et donc les valeurs d' E_{max} et de pD_2 n'ont pas pu être calculées, ni comparées aux valeurs de la courbe témoin. Mais l'analyse de variance n'a cependant pas dénoté de différence significative entre les deux courbes aux concentrations appliquées.

Ensuite, après l'incubation avec le L-NAME ou l'ODQ, l'étendue des écart-types des différents groupes ne permettait pas de conclure au même résultat que pour la VR. Ces résultats vont à l'encontre de ceux présentés par l'équipe de *Nishida* en 2003. Dans cette étude, les effets vasorelaxants d'un composé présent dans l'extrait de GB (0,03 à 3 mg/ml), le bilobalide (0,1 à 100 μ M), ont été mis en évidence sur l'aorte isolée de rat. Lors de l'incubation avec le L-NAME à la même concentration, la relaxation induite par le bilobalide

était à $57,6 \pm 2,5\%$ au lieu de $70 \pm 4,5\%$ sur les vaisseaux témoins avec l'extrait de GB. La différence de résultat par rapport à nos travaux peut être expliquée par le type de molécule ou d'extrait utilisé. Dans cet article, l'équipe a utilisé le bilobalide seul (molécule isolée) lors de la relaxation après incubation avec le L-NAME, alors que dans les protocoles de notre travail, seul l'extrait complet en poudre de GB a été utilisé.

Une autre étude utilisant l'extrait EGb761 (extrait de feuille de GB concentré et standardisé), a étudié l'effet relaxant de l'extrait sur des anneaux d'aorte isolée de rat. Lors de la désendothélialisation, l'effet relaxant était réduit significativement par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$ versus témoin) ainsi qu'après 30 min d'incubation avec le L-NAME (4 mg/L ; $p < 0,05$ versus témoin). Cette étude a montré l'implication du NO dans le mécanisme d'action du GB dans la relaxation de l'aorte de rat, et l'existence d'une voie de stimulation de la NO-synthase endothéliale par les principes actifs contenus dans l'EGb761 (Koltermann, 2007). La différence de résultats entre nos expériences et les leurs peut aussi s'expliquer par la différence de concentration et d'extrait utilisé. En effet, l'EGb761 est un extrait de GB standardisé, plus concentré en principes actifs et dont la concentration maximale (200 mg/L) est plus élevée que dans celle de notre protocole (3 mg/L).

En outre, la méthode statistique utilisée a varié selon les études : analyse de variance par ANOVA et tests *t* de Student par l'équipe de Nishida et par notre équipe, alors que Koltermann *et al.* avaient utilisé l'analyse de variance par la méthode de Dunn et du test *t* de Student. Dans tous les cas, le seuil de signifiante statistique a été fixé à 5%.

De plus, il se peut que les conditions expérimentales n'aient été optimales. Ainsi, un nombre trop faible d'échantillons étudiés peut être la cause d'une non conclusion quant au mécanisme de relaxation engendré par ces plantes

De la même manière que pour la VR, la cinétique d'action du GB est rapide, et on ne peut pas exclure que l'effet vasorelaxant soit médié -au moins en partie- par l'action du NO. Des mécanismes d'action sont proposés dans la figure ci-dessous (Figure 60). Ce schéma illustre de manière non exhaustive certaines voies d'actions possibles du GB sur la relaxation vasculaire. Parmi ces voies, on retrouve les voies médiées par le NO, mais il n'est pas possible d'écarter une voie d'action directe sur la cellule musculaire, avec par exemple une interférence avec les canaux calciques membranaires ou réticulaires.

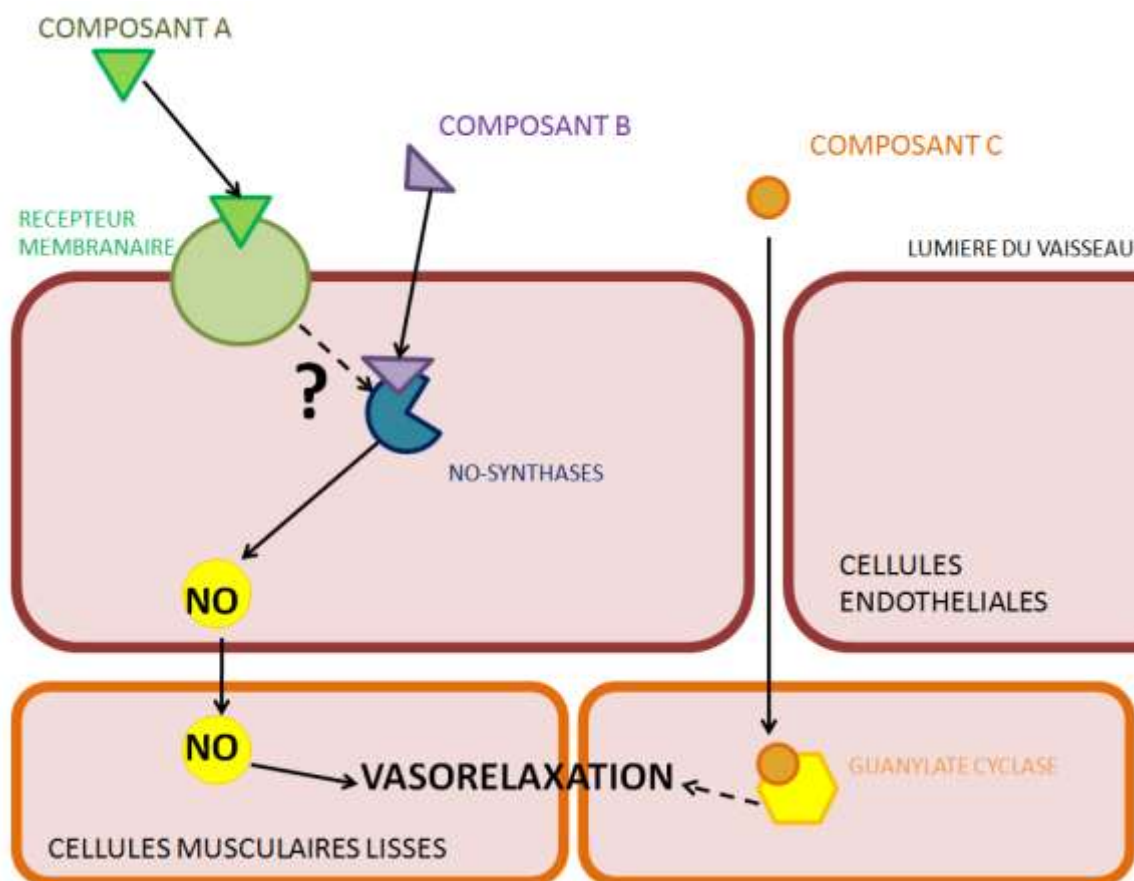


Figure 60 : Schéma proposant des mécanismes d'action du GB sur les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses, conduisant à leur relaxation

1.3. Interaction et comparaison de l'efficacité des deux plantes

Afin d'explorer une éventuelle interaction entre les molécules contenues dans l'extrait de VR et celui de GB, un protocole avec une incubation préalable des anneaux avec du GB (concentration à 3.10^{-5} g/L pendant 1h) puis une relaxation à la VR a été réalisé.

Cependant, aucune différence entre les anneaux témoins ou traités avec le GB n'a pas été mise en évidence par le protocole effectué. Il est possible que l'approche expérimentale choisie n'ait pas été adaptée (concentration appliquée et temps d'incubation) pour évaluer de façon significative l'existence d'un effet potentialisateur de la VR par le GB. Mais, pour des raisons logistiques, d'autres manipulations utilisant des concentrations plus fortes ou des temps d'incubation plus longs n'ont pu être réalisées dans le cadre de ce travail. Il serait toutefois intéressant de les réaliser car, à ce jour, il n'existe pas d'études dans la littérature recherchant ce type d'interaction (que ce soit un effet potentialisateur ou synergique) entre la VR et GB, ou avec d'autres plantes vasoactives.

Par ailleurs, une comparaison de l'effet vasorelaxant des deux plantes a été réalisée à l'aide des résultats obtenus dans les expériences précédentes. Bien que l'effet relaxant maximal ne soit pas significativement différent entre les deux plantes, une différence significative de puissance (pD_2) a été identifiée. En effet, dans les conditions présentes, la VR

semble avoir une concentration relaxante efficace 50 fois plus faible que celle observée avec le GB.

2. Effets antioxydants

Le deuxième axe de recherche de cette étude était de déterminer l'existence ou non des propriétés antioxydantes des plantes testées. Ces propriétés ont été mises en évidence en construisant des CCRCs à l'Ach sur des anneaux répartis en trois groupes pour chaque expérimentation : les anneaux témoins, les anneaux incubés avec de l'Hmc, ou avec de l'Hmc et la molécule testée. Les effets antioxydants obtenus pour la VR et le GB étant très similaires, la discussion sur ces effets est commune aux 2 plantes.

L'Hmc est utilisée ici en tant que générateur de stress oxydatif. En effet, cette molécule est connue pour ses propriétés d'altération de l'endothélium par augmentation de la libération d'anions superoxydes (*de Andrade, 2010*).

Le tempol, quant à lui, est une molécule mimétique de la SOD, il joue donc le rôle de substance antioxydante de référence.

Les ERO générées par l'Hmc inhibent l'action du NO produit par la VR ou le GB et par conséquent, altèrent ensuite la relaxation des fibres musculaires lisses. En effet, les anions superoxydes engendrés par l'Hmc transforment le NO en peroxynitrite et l'empêchent d'exercer son effet vasodilatateur. En raison de son effet vasodilatateur dépendant du NO, c'est l'Ach qui a été utilisé dans nos expériences pour évaluer l'effet antioxydant des plantes.

La première étape a consisté en la construction d'une courbe de référence, ce afin d'établir que la réponse à l'Ach est significativement réduite par l'Hmc, puis que celle-ci est restaurée par l'antioxydant de référence, le tempol. Cet antioxydant est considéré comme un radical libre stable agissant en tant que mimétique de la superoxyde dismutase, ce qui lui confère un puissant pouvoir antioxydant. Nos résultats montrent que la réponse à l'Ach est totalement restaurée en présence de tempol, ce qui prouve l'implication des anions superoxydes dans l'altération de la réponse à l'Ach par le de stress oxydatif des veines digitées générés par l'Hmc. L'action des anions superoxydes réduirait ainsi la quantité de NO produits par l'endothélium ainsi que sa disponibilité pour le relâchement des cellules musculaires lisses.

Ensuite, dans certaines expériences, les anneaux de veines ont été incubés en présence de VR ou de GB. Les résultats obtenus montrent une restauration partielle de la réponse à l'Ach pour les deux plantes. Dans les deux cas, l'efficacité reste la même mais l'effet relaxant maximal observé à l'Ach est diminué par rapport au groupe témoin. Compte tenu de la construction du protocole (1h d'incubation donc observation des effets à court-terme), ces résultats nous orientent plutôt vers une neutralisation partielle des anions superoxydes générés par l'Hmc. Mais nous ne pouvons pas exclure que ces plantes aient un autre mécanisme d'action sur le long-terme, comme par exemple la modification d'expression ou de fonctionnement des enzymes impliquées dans la protection cellulaire contre les radicaux

libres lors d'administration au long cours. Le mécanisme d'action de la VR, aussi bien que celui du GB, nécessiterait une exploration plus approfondie.

Contrairement aux travaux antérieurs ayant été effectués dans le même laboratoire et avec des vaisseaux digités de chevaux (*Lapo, 2014*), des difficultés ont été rencontrées lors de l'induction du stress oxydatif sur les anneaux. En effet, par rapport aux concentrations utilisées dans l'étude de *Lapo et al. (2014)*, nos vaisseaux ne présentaient aucune altération de leur réponse vasodilatatrice (après incubation avec le pyrogallol à la concentration de $3 \cdot 10^{-5}$ M pendant 45 min ou avec l'Hmc à la concentration de 10^{-3} M pendant 45 min). Les concentrations et le temps d'incubation ont dû être augmentés (multiplication de la concentration d'Hmc par 50, et allongement du temps d'incubation de 15 min) afin d'obtenir une diminution significative de la réponse relaxante.

Cependant, le tempol utilisé à la concentration antérieure a suffi pour restaurer complètement la réponse à l'Ach.

L'écart du nombre d'anneaux testés entre les deux groupes (VR et GB) s'explique par la plus grande variabilité des réponses obtenues pour les anneaux traités avec de la VR qu'avec le GB.

D'autres études ont mesuré la concentration de Cu^{2+} à l'état réduit dans des veines ombilicales humaines traitées avec de l'extrait AS195 (10^{-4} M) ainsi que la détection des ERO par fluorescence montrant une diminution du stress oxydatif induit par le tert-butylhydroperoxide (1mM) (*Grau, 2016*).

Il semblerait que le pouvoir antioxydant de la VR réside dans sa composition en polyphénols, et plus particulièrement les tanins, tels que les proanthocyanides (*Aldini, 2003 ; Song, 2012*). Celui du GB serait dû aux flavonoïdes (*Tulskar, 2012*).

3. Validité des résultats et limites de l'expérimentation

Certains éléments, notamment concernant la méthode d'échantillonnage, pourraient impacter la validité des résultats.

Premièrement, la population étudiée dans nos travaux correspond à la population de chevaux tout-venant qui arrivent aux abattoirs. Cette population est *a priori* saine mais, lors des sorties à l'abattoir que j'ai effectuées, j'ai pu constater que les chevaux abattus étaient plutôt soit de vieux chevaux en état parfois moyen avec des pieds peu entretenus, soit plus rarement de très jeunes chevaux, dont certains reformés des courses (âgés pour la plupart de moins de trois ans).

De plus, la grande majorité des chevaux présentaient des pieds en mauvais état soit à cause d'un parage insuffisant, soit du fait d'une croissance de la corne altérée, ou encore une forte suspicion d'abcès de pieds. Il n'a pas été possible de connaître l'historique des chevaux ni de faire une quelconque investigation sur les troubles observés. Il aurait été très informatif de pouvoir avoir l'historique (anamnèse et traitements reçus) des animaux. Et théoriquement, un examen orthopédique focalisé sur les atteintes podales (tests à la pince, examen dynamique) accompagné de radiographies de pieds aurait pu permettre d'exclure l'existence d'une fourbure, ou autre maladie de pied sous-jacente (abcès), pouvant avoir biaisé certains

résultats. Faute de temps et de moyens pour la réalisation de mon étude, je n'ai malheureusement pu approfondir l'historique des données que j'ai pu collecter en abattoir.

Cette population ne correspond donc pas réellement à la population générale de chevaux, mais elle se rapproche toutefois de la population atteinte de troubles métaboliques, tels que le syndrome de Cushing ou le syndrome métabolique équin. Syndrome nous intéressant notamment dans les cas de fourbure chronique. Cela pourrait être à l'origine d'un biais de sélection dans cette étude.

Par ailleurs, un autre facteur de biais entre en jeu lors de nos expérimentations : le niveau d'exposition des vaisseaux aux extraits de plantes. En effet, dans notre montage, lors des expérimentations, toutes les molécules d'intérêt ont été mises en contact direct avec les cellules des vaisseaux sans aucune modification, alors que lors d'une administration par voie orale, certaines molécules ne sont pas absorbées, certaines sont transformées par l'organisme en métaboliques actifs ou inactifs -et notamment par le passage hépatique ou par la flore intestinale – là où d'autres vont rester inchangées. Le « cocktail » qui arrive par voie sanguine aux cellules dans l'organisme vivant est donc différent de celui appliqué dans nos protocoles (Wynn, 2007) (Figure 61).

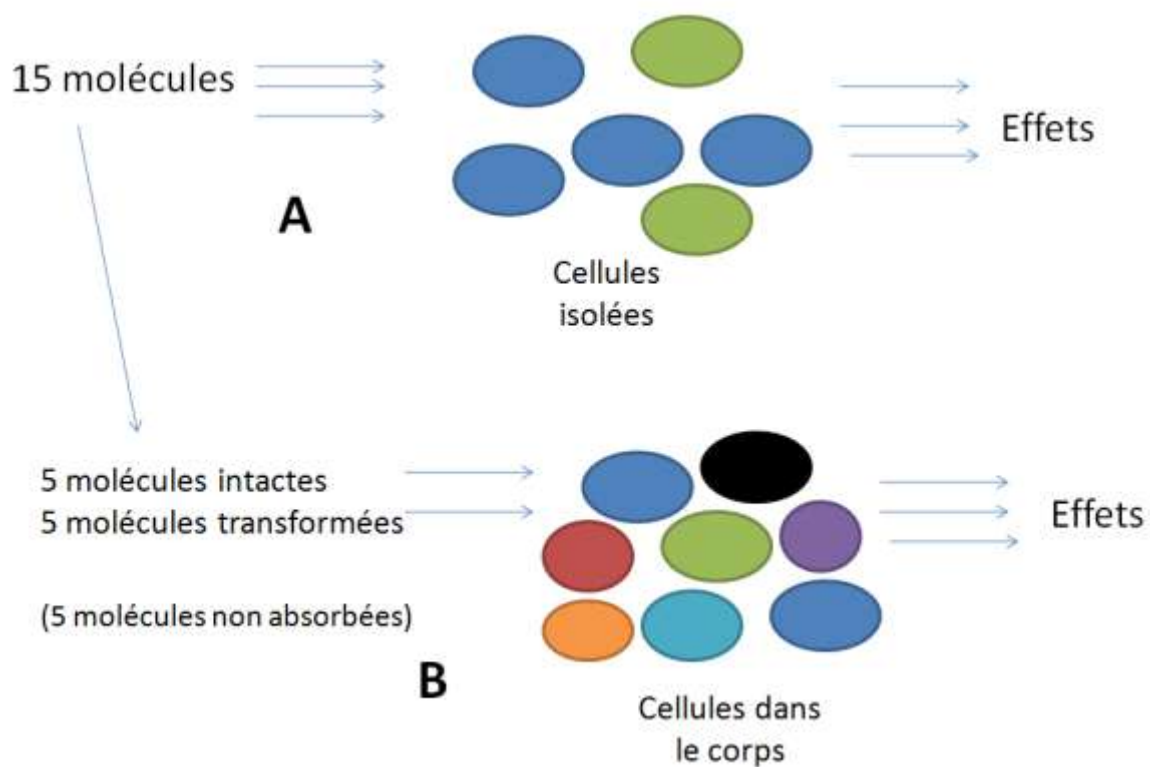


Figure 61 : Diagramme représentant un ensemble de molécule lors d'un test in-vitro (A) ou lors de l'exposition cellulaire après ingestion orale (B) d'un extrait de plantes (d'après Wynn, 2007, adapté)

4. Implication du travail dans le traitement de la fourbure et perspectives

Les résultats obtenus dans cette étude sont très encourageants, aussi bien pour les effets vasorelaxants que pour les effets antioxydants des deux plantes testées. Cependant, ces résultats sont obtenus dans des conditions expérimentales. On peut raisonnablement se demander si ces effets peuvent être reproduits cliniquement.

Tout d'abord, les protocoles testés ne sont pas exhaustifs de tout le métabolisme cellulaire. En effet, dans cette étude, nous n'avons investigué qu'une partie des mécanismes vasorelaxants des deux plantes d'intérêt. Et nous n'avons pas éclairci par quel mécanisme exact les extraits présentaient un effet protecteur des cellules vis-à-vis du stress oxydant (produit dans ce cas par l'Hmc). Des nouvelles études sont nécessaires pour élucider de manière plus précise les mécanismes antioxydants.

Par ailleurs, les concentrations efficaces atteintes dans les cuves à organes isolés ne sont peut être pas atteignables au niveau plasmatique chez les individus traités. Compte tenu de la nature des extraits de plantes, il semble difficile d'isoler un principe actif en particulier qui soit représentatif de tous les principes actifs contenus dans les plantes afin de pouvoir réaliser un dosage valable. Il est tout de même possible de calculer une dose administrable de sorte à obtenir une concentration plasmatique équivalente aux concentrations que nous avons utilisées dans l'hypothèse théorique où la biodisponibilité des plantes administrées par voie orale serait de 100%. On considère que la volémie normale d'un cheval de 500 kg est de 38 L environ. Ainsi, pour obtenir des concentrations de l'ordre de 0,03 à 0,1 mg/L, il faudrait administrer entre 4 et 12 mg d'extrait de plantes. Sachant que dans lors d'un traitement les plantes ne sont pas utilisées seules mais en association avec au moins une voire trois plantes, et que la posologie d'un traitement à l'aide d'EPS liquide est de 20 ml par prise pour un cheval de 450 kg (dose préconisée par le laboratoire Wamine), on peut calculer la dose d'extrait à administrer à un cheval. La dose minimale contenue dans une prise est ainsi d'environ 200 mg d'extrait, soit 16 à 50 fois la dose nécessaire calculée précédemment (4 à 12 mg d'extrait).

De plus, la standardisation des extraits est difficile compliquant le calcul de la dose. En effet, il est extrêmement coûteux de réaliser des analyses qualitatives et quantitatives sur l'ensemble des échantillons récoltés afin d'obtenir des extraits comparables entre eux. Néanmoins, les extraits (EPS) du laboratoire Wamine sont standardisés sur la base de la concentration d'un traceur. Ce dernier, qui est le pyrogallol triacétylate tertiaire (composé de l'acide gallique) pour la VR doit être compris en 10 et 18 mg/ml ; et les polyphénols totaux pour le GB doivent, eux, être compris entre 1,20 et 1,80 mg/ml. Ils ne représentent donc pas la composition totale des échantillons utilisés.

La biodisponibilité des principes actifs dominants de la plante pose également question. En effet, les produits de phytothérapie sont utilisés uniquement par voie orale ou locale (plus rarement). Les produits testés ici, des extraits de poudre de feuilles sans excipient, diffèrent des EPS, extraits couramment employés chez le cheval. Dans les EPS, les extraits de

plantes sont obtenus par différents mécanismes et mis en solution dans la glycérine. On peut donc se demander si la présentation galénique différant entre l'expérimentation et la clinique ne jouerait pas un rôle important dans la disponibilité des principaux composants actifs à l'origine des effets de chacune des plantes étudiées dans nos travaux.

Une autre conséquence de cette administration orale est l'existence des transformations des molécules au cours de la digestion (digestion enzymatique, effet du passage hépatique, fermentations...).

De plus, il a été rapporté dans la littérature que certains composants, notamment le resvératrol ainsi que d'autres flavonoïdes, avaient une biodisponibilité par voie orale médiocre voire nulle (*Nassiri, 2016*). Or le resvératrol est un des composants actifs majeurs responsable des effets bénéfiques de la VR. Il n'est pas possible d'exclure que de nombreux composants actifs de la VR ou du GB soient dans le même cas. La dose efficace à administrer est de fait bien importante que celle que nous avons pu calculer précédemment.

Ces résultats expérimentaux mériteraient ainsi davantage d'investigations, notamment par le biais d'études cliniques.

Les propriétés de ces deux plantes restent tout de même d'un intérêt majeur dans l'évolution de la gestion des maladies chroniques telles que la fourbure.

En effet, pour l'instant, le traitement de la phase aigue de la fourbure ainsi que la gestion à long-terme des animaux fourbus chroniques représentent des problèmes difficiles à résoudre. Les thérapeutiques disponibles aujourd'hui présentent de nombreux inconvénients et leur efficacité reste très limitée. Les plantes testées présentent l'avantage d'avoir des propriétés multiples intéressantes dans le cas d'affections comme la fourbure puisqu'elles ont les propriétés d'enrayer au moins deux mécanismes d'apparition de celle-ci : soutien vasculaire et limitation de la production de radicaux libres et de leurs conséquences aux niveaux cellulaire et tissulaire.

Dans le cadre de cette thèse, seules deux plantes ont pu être étudiées expérimentalement, avec pour axe de recherche principal le mécanisme d'action renvoyant à l'effet vasodilatateur. De plus, le mécanisme mis en évidence au moins pour la VR est un mécanisme endothélium-dépendant. Dans les cas de fourbure aigue, il est très probable que le stress oxydatif à l'origine d'une altération de l'endothélium soit suffisant pour que les plantes testées, même en quantité suffisante, soient inefficaces pour dilater les vaisseaux digités. En effet, il est aisé d'imaginer que l'efficacité des principes actifs soit diminuée en phase aigue à cause de l'hypoperfusion podale qui réduit la disponibilité en molécules actives ou, à cause de la modification de la réactivité des vaisseaux digités lors de la phase aigue de la fourbure.

Toutefois, on peut concevoir que si les plantes sont utilisées en prévention de la fourbure, une protection des tissus pourrait alors être mise en place contre l'installation du stress oxydatif et de l'hypoperfusion digitale. Il serait aussi intéressant de pouvoir évaluer *in vivo* l'impact du stress oxydatif sur la modification hémodynamique dans le pied (installation de l'hypoperfusion et conséquence de la reperfusion).

Il est donc nécessaire de poursuivre ce travail par des investigations plus poussées. D'une part, dans des études *in-vitro* utilisant d'autres agents oxydants, d'autres antagonistes ou en utilisant séparément les composants majeurs des plantes afin d'élucider plus précisément les mécanismes d'action de celles-ci. Puis d'autre part, dans des études cliniques réalisées dans plusieurs cas de figure, en prévention et en phase aigue plus particulièrement.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les expérimentations *in-vitro* conduites dans le cadre de ce travail ont montré les propriétés vasodilatatrices impliquant la voie du NO dans le cas de la VR. Pour le GB, mêmes si les conditions expérimentales n'ont pas permis de révéler un tel mécanisme d'action, cette plante a toutefois un effet vasodilatateur.

Dans un deuxième temps, des protocoles visant à vérifier les éventuelles propriétés antioxydantes des plantes testées ont mis en évidence une action antioxydante au moins partielle. La VR et le GB piègeraient au moins en partie les anions superoxydes formés lors du stress oxydatif engendré dans ces conditions expérimentales par l'application de l'Hmc.

Beaucoup de questions demeurant aujourd'hui encore sans réponse, une investigation plus approfondie mériterait d'être menée, notamment en ce qui concerne les réponses cliniques à la phytothérapie de chevaux malades.

La fourbure est une affection très complexe tant via ses mécanismes d'apparition et dans les solutions de traitement. En effet, l'arsenal thérapeutique disponible tend à pallier aux signes cliniques et à éviter l'aggravation des lésions, mais il présente des effets rapidement limités ainsi que des effets indésirables fréquents.

Dans ce cadre, la phytothérapie pourrait trouver toute sa place dans le traitement ou encore la prévention d'affections multifactorielles comme la fourbure.

Des plantes telles que la VR et le GB pourraient apporter à l'avenir des solutions complémentaires dans la gestion compliquée des épisodes de fourbure aigue, ou lors du traitement à long-terme de la phase chronique ainsi que dans leur prévention chez les animaux à risques.

Bien que les résultats obtenus dans notre étude soient encore insuffisants pour être extrapolables à des situations cliniques, ils laissent néanmoins supposer un réel bénéfice lors de l'usage de ces plantes sur le terrain. Leurs propriétés vasodilatatrices permettraient de maintenir une perfusion podale suffisante et, grâce à leurs propriétés antioxydantes, elles pourraient également aider à préserver l'intégrité des tissus. Des études cliniques supplémentaires sont cependant nécessaires de sorte à éclaircir certaines inconnues, telle la biodisponibilité des composants par voie orale, ou encore le rapport bénéfice - risque réel du recours aux plantes lors de cas cliniques avérés.

BIBLIOGRAPHIE

- Al-Khamees, W.A. et al., 2011. Status epilepticus associated with borage oil ingestion. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 7(2), pp.154–157.
- Akhtar, N. M., Naseer, R., Farooqi, A. Z., Aziz, W. and Nazir, M. (2004) ‘Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee – a double-blind prospective randomized study’, *Clinical Rheumatology*, 23(5), pp. 410–415
- Aldini, G. et al., 2003. Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardio-protection. *Life Sciences*, 73(22), pp.2883–2898.
- Amieva, H. et al., 2013. *Ginkgo biloba* extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PloS One*, 8(1), p.e52755.
- Anon, 2012. Conseils d’utilisation des plantes en phytothérapie équine, extraits fluides de plantes fraîches.
- Anon, 2013. Toxicology and carcinogenesis studies of *Ginkgo biloba* extract (CAS No. 90045-36-6) in F344/N rats and B6C3F1/N mice (Gavage studies), National Toxicology Program.
- de Andrade, C.R. et al., 2010. Adult rats are more sensitive to the vascular effects induced by hyperhomocysteinemia than young rats. *Vascular Pharmacology*, 53(3-4), pp.99–106.
- Bailey, S.R., Marr, C.M. & Elliott, J., 2004. Current research and theories on the pathogenesis of acute laminitis in the horse. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 167(2), pp.129–142.
- Belknap, J.K., 2010. The pharmacologic basis for the treatment of developmental and acute laminitis. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 26(1), pp.115–124.
- Belknap, J.K. et al., 2009. Update on equine acute laminitis. In *Proceedings of the 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association*. Update on equine acute laminitis. pp. pp. 24–27.
- Boucheny, 1989. La feuille de vigne rouge (*Vitis vinifera* L. var. « tinctoria ») mise au point bibliographique et contribution analytique. Thèse de docteur en pharmacie. Université René Descartes (Paris V).
- Bras, R.J., 2016. Practical approaches for equine laminitis. In *NAVC Conference 2016*.
- Brondino, N. et al., 2013. A Systematic Review and Meta-Analysis of *Ginkgo biloba* in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2013, p.915691.

- Bruneton, J., 2009. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 4^e édition, Lavoisier. p.1292
- Burns, T.A. et al., 2015. Laminar inflammatory events in lean and obese ponies subjected to high carbohydrate feeding: Implications for pasture-associated laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 47(4), pp.489–493.
- Burns, T.A. et al., 2011. Role of oxidative tissue injury in the pathophysiology of experimentally induced equine laminitis: a comparison of 2 models. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), pp.540–548.
- Busser, 2017. Plantago. *Plantago*. Available at: www.plantago.fr. [Accessed March 23, 2017]
- Chan, P.-C., Xia, Q. & Fu, P.P., 2007. Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 25(3), pp.211–244.
- Cornelisse, C.J. & Robinson, N.E., 2013. Glucocorticoid therapy and the risk of equine laminitis. *Equine Veterinary Education*, 25(1), pp.39–46.
- De-Moffarts, B. et al., 2005. Impact physiologique et pathologique du stress oxydant chez le cheval. *Annales de Medecine Veterinaire*, 149(1), pp.1–9.
- Denoix, J.M., 2000. *The Equine Distal Limb: An Atlas of Clinical Anatomy and Comparative Imaging*, Manson Publishing- The veterinary press, p. 390.
- Diamond, B.J. & Bailey, M.R., 2013. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *The Psychiatric Clinics of North America*, 36(1), pp.73–83.
- Divers, T.J., 2010. Clinical Application of Current Research Findings Toward the Prevention and Treatment of Acute Laminitis in Horses With Systemic Inflammatory Diseases: An Internist's Perspective. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30(9), pp.517–524.
- Donno, D. et al., 2016. Biomolecules and Natural Medicine Preparations: Analysis of New Sources of Bioactive Compounds from Ribes and Rubus spp. Buds. *Pharmaceuticals*, 9(1), p.7.
- Dryden, V.C., 2016. Adjunctive use of stem cells for equine laminitis. In *NAVC Conference 2016*.
- de Laat, M.A. et al., 2013. Histological and morphometric lesions in the pre-clinical, developmental phase of insulin-induced laminitis in Standardbred horses. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 195(3), pp.305–312.
- de la Rebière de Pouyade, G. & Serateyn, D., 2011. The role of activated neutrophils in the early stage of equine laminitis. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 189(1), pp.27–33.
- Dryden, V.C., 2016. An overview of equine laminitis from a podiatry standpoint. In *NAVC Conference 2016*.

- Dugoua, J.-J. et al., 2006. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien De Pharmacologie Clinique*, 13(3), pp.e277–284.
- Eades, S.C., 2010. Overview of What We Know About the Pathophysiology of Laminitis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30(2), pp.83–86.
- Eckert, A., 2012. Mitochondrial effects of *Ginkgo biloba* extract. *International Psychogeriatrics*, 24 Suppl 1, pp.S18–20.
- Engwerda, C. R., Andrew, D., Murphy, M. and Mynott, T. L. (2001) ‘Bromelain activates murine macrophages and natural killer cells in vitro’, *Cellular Immunology*, 210(1), pp. 5–10.
- Esperester, A. et al., 2003. *U.S. Patent Application No. 10/743,170*.
- Faleiros, R.R., Johnson, P.J., et al., 2011. Laminar leukocyte accumulation in horses with carbohydrate overload-induced laminitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), pp.107–115.
- Faleiros, R.R., Nuovo, G.J., et al., 2011. Presence of mononuclear cells in normal and affected laminae from the black walnut extract model of laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 43(1), pp.45–53.
- Ferlemi, A.-V. & Lamari, F.N., 2016. Berry leaves: an alternative source of bioactive natural products of nutritional and medicinal value. *Antioxidants*, 5(2), p.17.
- Ferreira, T.S. et al., 2014. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 16(2), pp.290–298.
- Fitzhugh, D. J., Shan, S., Dewhirst, M. W. and Hale, L. P. (2008) ‘Bromelain treatment decreases neutrophil migration to sites of inflammation’, *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 128(1), pp. 66–74.
- Fonts, N. et al., 2014. PKP-002 Severe hepatotoxicity in a patient treated with chemotherapy and phytotherapy: a case report. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 21(Suppl 1), pp.A137–A137.
- Gauff, F., Patan-Zugaj, B. & Licka, T.F., 2013. Hyperinsulinaemia increases vascular resistance and endothelin-1 expression in the equine digit. *Equine Veterinary Journal*, 45(5), pp.613–618.
- Gonçalves, C. a. P. et al., 2013. Efeito de anti-inflamatórios não esteroidais na apoptose de células epidermais lamelares de equinos com laminite. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 65(5), pp.1409–1418.
- Goraya, K. et al., 2013. Diversity of flora used for the cure of equine diseases in selected peri-urban areas of Punjab, Pakistan. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 9(1), p.70.
- Grau, M. et al., 2016. The red-vine-leaf extract AS195 increases nitric oxide synthase-dependent nitric oxide generation and decreases oxidative stress in endothelial and red blood cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 4(1), p.e00213.

- Guedes, A.G.P., Matthews, N.S. & Hood, D.M., 2012. Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. *American Journal of Veterinary Research*, 73(5), pp.610–619.
- Haines, D.D. et al., 2011. Summative interaction between astaxanthin, Ginkgo biloba extract (EGb761) and vitamin C in suppression of respiratory inflammation: a comparison with ibuprofen. *Phytotherapy research: PTR*, 25(1), pp.128–136.
- Heitz, F., 2014. La bible des soins naturels pour le cheval, le poney et l'âne, Ulmer, p.191.
- Heymering, H.W., 2010. 80 causes, predispositions, and pathways of laminitis. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 26(1), pp.13–19.
- Hood, D.M. et al., 1993a. The role of vascular mechanisms in the development of acute equine laminitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(4), pp.228–234.
- Hood, D.M., Grosenbaugh, D.A. & Slater, M.R., 1994b. Vascular perfusion in horses with chronic laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 26(3), pp.191–196.
- Katanić, J. et al., 2015. Bioactivity, stability and phenolic characterization of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. , 6(4), pp.1164–1175.
- Katz, L.M. & Bailey, S.R., 2012. A review of recent advances and current hypotheses on the pathogenesis of acute laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 44(6), pp.752–761.
- Kiesewetter et al., 2000. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (*folia vitis viniferae*) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 50(2), pp.109–117.
- Korber, H.-D., 1999. Le pied du cheval. Sabots, Ferrures, Maladies, Vigot Maloines, p.196.
- Lapo, 2014. Etude des effets antioxydants sur la vascularisation laminaire du pied du cheval sain et dans un modèle de fourbure expérimentale. Thèse de doctorat en Sciences de la Nature. Université Nangui Abrogoua, Cote d'Ivoire.
- Laskoski, L.M. et al., 2016. An update on equine laminitis. *Ciencia rural, Santa Maria*, 46(3), pp.547–553.
- Lodish, M. H., Berk, M. A., Matsudaira, P., & Darnell, J., 2005. *Biologie moléculaire de la cellule*, 3^e édition, De Boeck Supérieur, p. 973.
- Loftus, J.P. et al., 2007. Laminar xanthine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in the prodromal stage of black-walnut induced equine laminitis. *Equine veterinary journal*, 39(1), pp.48–53.
- Maerz, S. et al., 2011. Anti-ischaemic effects of bilobalide on neonatal rat cardiomyocytes and the involvement of the platelet-activating factor receptor. *Bioscience Reports*, 31(5), pp.439–447.
- Mahadevan, S. & Park, Y., 2008. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *Journal of Food Science*, 73(1), pp.R14–19.

- Marycz, K. et al., The activity of IL-6 and TNF α in adipose tissue and peripheral blood in horses suffering from equine metabolic syndrome. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(4), pp.493–499.
- May, P., 2014. Guide pratique de phyto-aromatherapie pour les animaux de compagnie, MedCom. Paris, p. 255.
- McGowan, C., Cooper, D. & Ireland, J., 2016. No Evidence That Therapeutic Systemic Corticosteroid Administration is Associated With Laminitis in Adult Horses Without Underlying Endocrine or Severe Systemic Disease. *Veterinary Evidence*, 1(1).
- Medina-Torres, C.E. et al., 2011. Hypoxia and a hypoxia mimetic up-regulate matrix metalloproteinase 2 and 9 in equine laminar keratinocytes. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 190(2), pp.e54–59.
- Mitchell, C.F., Fugler, L.A. & Eades, S.C., 2014. The management of equine acute laminitis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*.
- Monsieur & van Snick, 2006. Action de l'extrait de feuilles de vigne rouge AS 195 dans l'insuffisance veineuse chronique. *Praxis*, 95, pp.187–190.
- Morgan, R.A. et al., 2016. Vascular Dysfunction in Horses with Endocrinopathic Laminitis. *PloS One*, 11(9), p.e0163815.
- Morrison et al., 2014. How to use stem cells in clinical laminitis cases. In *AAEP proceedings*.
- Morrison, S., 2011. Long-term Prognosis Using Deep Digital Flexor Tenotomy and Realignment Shoeing for Treatment of Chronic Laminitis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 31(2), pp.89–96.
- Nassiri-Asl, M. & Hosseinzadeh, H., 2016. Review of the Pharmacological Effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its Bioactive Constituents: An Update. *Phytotherapy research: PTR*, 30(9), pp.1392–1403.
- Nishida, S. & Satoh, H., 2003. Mechanisms for the vasodilations induced by Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta. *Life Sciences*, 72(23), pp.2659–2667.
- Orsini, J., Galantino-Homer, H. & Pollitt, C.C., 2009. Laminitis in Horses: Through the Lens of Systems Theory. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(2), pp.105–114.
- Orsini, J.A., Wrigley, J. & Riley, P., 2010. Home care for horses with chronic laminitis. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 26(1), pp.215–223.
- Peker, J. & Issautier, M.-N., 2013. Homéopathie et cheval, Conseils thérapeutiques, Editions Vigot, p.287.
- Pellecuer, Aspects juridiques de la phytothérapie en France.
- Peroni, J.F. et al., 2006. Predisposition for venoconstriction in the equine laminar dermis: implications in equine laminitis. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 100(3), pp.759–763.

- Pollitt, C.C., 2004. Equine laminitis. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 3(1), pp.34–44.
- Pollitt, C. C. (2007) ‘Chapter 6 - Microscopic Anatomy and Physiology of the Hoof’, in Floyd, A. E. and Mansmann, R. A. (eds) *Equine Podiatry*. Saint Louis: W.B. Saunders, pp. 90–101.
- Pukalskienė, M., Venskutonis, P.R. & Pukalskas, A., 2015. Phytochemical composition and antioxidant properties of *Filipendula vulgaris* as a source of healthy functional ingredients. *Journal of Functional Foods*, 15, pp.233–242.
- Raynor, M., 2006. *Anatomie du cheval à colorier*, Editions Vigot., p. 135.
- Rocher, M.-N. et al., 2011. Long-term treatment with standardized Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates cognitive deficits and hippocampal neuron loss in a gerbil model of vascular dementia. *Fitoterapia*, 82(7), pp.1075–1080.
- Rucker, A., 2010. Chronic laminitis: strategic hoof wall resection. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 26(1), pp.197–205.
- Schoen, A.M., 2001. *Veterinary Acupuncture: Ancient Art to Modern Medicine*, Mosby, p.648
- Senné, 2005. *Acupuncture et fourbure chez le cheval*. Thèse de docteur vétérinaire. Ecole Vétérinaire de Lyon.
- Seo, K. et al., 2001. Effects of leucocyanidines on activities of metabolizing enzymes and antioxidant enzymes. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 24(5), pp.592–593.
- Shirwaikar, Verma & Lobo, 2009. Phytotherapy – safety aspects. *Natural product radiance*, 8(1), pp.55–63.
- Siard, M.H., McMurry, K.E. & Adams, A.A., 2016. Effects of polyphenols including curcuminoids, resveratrol, quercetin, pterostilbene, and hydroxypterostilbene on lymphocyte pro-inflammatory cytokine production of senior horses in vitro. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 173, pp.50–59.
- Simonetti, P. et al., 2002. Procyanidins from *Vitis vinifera* seeds: in vivo effects on oxidative stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(21), pp.6217–6221.
- Song, X. et al., 2012. Protective effect of grape seed proanthocyanidins against liver ischemic reperfusion injury: particularly in diet-induced obese mice. *International Journal of Biological Sciences*, 8(10), pp.1345–1362.
- Stanger, M.J. et al., 2012. Anticoagulant activity of select dietary supplements. *Nutrition Reviews*, 70(2), pp.107–117.
- Taki, Y. et al., 2012. Ginkgo biloba extract attenuates warfarin-mediated anticoagulation through induction of hepatic cytochrome P450 enzymes by bilobalide in mice. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 19(2), pp.177–182.

- Teixeira, A. et al., 2014. Natural bioactive compounds from winery by-products as health promoters: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(9), pp.15638–15678.
- Tenore, G.C. et al., 2012. Antioxidant profile and in vitro cardiac radical-scavenging versus pro-oxidant effects of commercial red grape juices (*Vitis vinifera* L. cv. Aglianico N.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(38), pp.9680–9687.
- Tulsulkar, J. & Shah, Z.A., 2013. Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochemistry International*, 62(2), pp.189–197.
- van Eps, A.W., 2010a. Acute laminitis: medical and supportive therapy. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 26(1), pp.103–114.
- van Eps, A., Collins, S.N. & Pollitt, C.C., 2010b. Supporting limb laminitis. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 26(2), pp.287–302.
- Van Wyk, B.-E., de Wet, H. & Van Heerden, F.R., 2008. An ethnobotanical survey of medicinal plants in the southeastern Karoo, South Africa. *South African Journal of Botany*, 74(4), pp.696–704.
- Veskoukis, A.S. et al., 2012. The antioxidant effects of a polyphenol-rich grape pomace extract in vitro do not correspond in vivo using exercise as an oxidant stimulus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, p.185867.
- Weckerle, C.S. et al., 2009. Mao's heritage: medicinal plant knowledge among the Bai in Shaxi, China, at a crossroads between distinct local and common widespread practice. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(2), pp.213–228.
- Weinmann, S. et al., 2010. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 10, p.14.
- Wooldridge, A.A. et al., 2014. Vasorelaxation responses to insulin in laminar vessel rings from healthy, lean horses. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 202(1), pp.83–88.
- Wu, Y. et al., 2008. Ginkgo biloba extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 15(3), pp.164–169.
- Wynn, S. G., Fougère, B. J., 2007. *Veterinary Herbal Medicine*. Elsevier Health Sciences, p. 714.
- Wyllie, 2006. A groundswell for phytotherapy? *BJU international*, 97(6), pp.1345–1346.
- Zeppa, P., 2014. Comment intégrer la phytothérapie à sa pratique quotidienne? *Le Point Vétérinaire*, 349.

EVALUATION DES EFFETS VASODILATATEURS ET ANTIOXYDANTS DE LA VIGNE ROUGE ET DU GINKGO BILOBA SUR LES VEINES DIGITEES DE CHEVAUX SAINS

RESUME

La fourbure est une maladie très fréquente chez les équidés qui se révèle rapidement grave. Son mécanisme d'apparition complexe rend la prise en charge très difficile. De nombreux traitements allopathiques sont utilisés pour freiner les lésions tissulaires et réduire les signes cliniques, mais tous présentent rapidement des limites (efficacité, toxicité...). Ce travail étudie les effets vasorelaxants et antioxydants de deux plantes utilisées couramment en phytothérapie, la vigne rouge et le ginkgo, sur des veines digitées isolées provenant de chevaux sains.

Les résultats obtenus montrent l'existence d'un effet vasorelaxant dépendant de l'endothélium et médié par le monoxyde d'azote pour la vigne rouge. Pour le ginkgo, un effet vasorelaxant a été mis en évidence mais l'implication du monoxyde d'azote endothélial n'a pas pu être observée dans notre travail. Une action antioxydante lors de l'application d'un stress oxydatif par génération d'anions superoxydes a été constatée pour les deux plantes.

Ces effets observés *in-vitro* semblent prometteurs pour la gestion de la fourbure équine. En effet, la vigne rouge et le ginkgo pourraient toutes deux apporter de nouvelles solutions au traitement de la fourbure, en permettant notamment de maintenir la perfusion podale et de limiter les lésions tissulaires par leurs actions vasorelaxante et antioxydante. Néanmoins avant de pouvoir affirmer leur utilité dans le cadre pratique, il est nécessaire d'évaluer de manière plus approfondie leurs propriétés pharmacocinétiques (absorption, transformation...) ainsi que leurs valences bénéfiques – risques.

MOTS CLES

- | | |
|-----------------|------------------|
| - Phytothérapie | - Vasorelaxation |
| - Fourbure | - Antioxydant |
| - Cheval | - Vigne rouge |
| - Veine digitée | - Ginkgo |

JURY

- Président : Monsieur Patrick Lustenberger, Professeur à la faculté de médecine de Nantes
- Rapporteur : Monsieur Yassine Mallem, Maître de conférences de Pharmacologie et Thérapeutique à Oniris
- Assesseur : Madame Martine Kammerer, Professeur de Toxicologie à Oniris
- Membre invité, Monsieur Claude Faivre, Docteur vétérinaire chez Wamine

ADRESSE DE L'AUTEUR

45 RUE DE NOIRMOUTIER
78310 MAUREPAS

Imprimeur : COREP