



Open Archive Toulouse Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of some Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/20438>

Official URL: <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1155-7>

To cite this version:

Deyra, B. and Guinobert, I. and Feuillel, C. and Haddioui, L. and Roques, Christine and Brochot, A. Effet antimicrobien et sur le mal de gorge d'un spray à base d'extraits de sauge et de sureau, d'huile essentielle de menthe poivrée, de miel et de zinc. (2017) *Phytothérapie*, 15 (4). 203-210. ISSN 1624-8597

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator:

tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

Effet antimicrobien et sur le mal de gorge d'un spray à base d'extraits de sauge et de sureau, d'huile essentielle de menthe poivrée, de miel et de zinc

Antimicrobial Effect and on Sore Throat Symptoms of a Spray Containing Sage and Elder Extracts, Peppermint Essential Oil, Honey and Zinc

B. Deyra · I. Guinobert · C. Feuillolay · L. Haddioui · C. Roques · A. Brochot

Résumé Le mal de gorge est un des motifs de consultation en médecine générale les plus fréquents. Pour le soulager, outre les traitements allopathiques usuels, la prise de produits de phytothérapie peut être envisagée. L'intérêt d'un produit de phytothérapie associant des extraits de sauge et de sureau, de l'huile essentielle de menthe poivrée, du miel et du zinc dans la prise en charge du mal de gorge a été évalué *in vitro* en mesurant son activité sur les principaux pathogènes impliqués dans les angines (microméthode en milieu liquide) et au cours d'une enquête observationnelle prospective conduite en pharmacie d'officine. Une activité bactéricide a été observée à la fois sur les bactéries à Gram négatif (*Branhamella catarrhalis*, *Fusobacterium nucleatum* et *Haemophilus influenzae*) et à Gram positif (*Streptococcus pyogenes*) étudiées ainsi qu'une activité antivirale vis-à-vis du virus para-*influenzae* de type 3. Cette activité a été maintenue après dilution du produit au 1/64. Les données recueillies au cours de l'étude observationnelle suggèrent que le produit de phytothérapie peut soulager le mal de gorge et les symptômes associés en particulier la sensation de gorge sèche et l'érythème dans un délai de 17 minutes en moyenne après pulvérisation du produit. Tout en éliminant les éventuels pathogènes impliqués, le produit de phytothérapie pourrait donc soulager la douleur et les symptômes

associés au mal de gorge. Ces résultats devront être confirmés au cours d'une étude clinique.

Mots clés Mal de gorge · Sage · Sureau · Menthe poivrée · Zinc · Antimicrobien

Abstract Sore throat is one of the most common reasons for consultation in general medicine. Besides the usual allopathic drugs, phytotherapy can be envisaged for its management. To assess the relevance of a product combining extracts of sage and elder, peppermint essential oil, honey and zinc for the management of sore throat, its effect was evaluated *in vitro* against the main pathogens involved in sore throat (broth microdilution method) and in a prospective observational study carried out in pharmacies. Bactericidal activity was observed against all Gram-negative (*Branhamella catarrhalis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Haemophilus influenzae*) and Gram-positive (*Streptococcus pyogenes*) bacteria strains; antiviral activity was also tested against type 3 para-*influenzae* virus. Product activity was maintained at 1:64 dilution ratio. Data collected during the observational study suggest that the product can relieve pain and other symptoms such as dry throat sensation and erythema within 17 minutes on average after spraying. While eliminating possible pathogens involved, the product could relieve pain and symptoms associated with sore throat. These results will have to be confirmed in a clinical trial.

Keywords Sore throat · Sage · Elder · Peppermint · Zinc · Antimicrobial

B. Deyra · I. Guinobert · A. Brochot (✉)
PiLeJe laboratoire, 37, quai de Grenelle,
F-75015 Paris cedex 15, France
e-mail : a.brochot@pileje.com

C. Feuillolay · L. Haddioui · C. Roques
Fonderephar, 35, chemin des Maraîchers,
F-31062 Toulouse cedex 09, France

C. Roques
Laboratoire de génie chimique UMR 5503,
faculté des sciences pharmaceutiques,
université Paul-Sabatier,
F-31062 Toulouse, France

Introduction

Le mal de gorge, symptôme commun à différentes pathologies comme l'angine, la rhinopharyngite et la grippe, est un

des motifs de consultation les plus fréquents en médecine générale [1–3]. Il se traduit par des picotements et une sensation de brûlure associés à d'autres symptômes (dysphagie, fièvre, écoulement nasal, érythème, toux, etc.). Le mal de gorge peut avoir une origine non infectieuse, apparaître par exemple après inhalation de substances irritantes, une exposition à un air sec et froid, ou une prise de parole prolongée. Il peut également avoir une origine infectieuse. Dans la majorité des cas, l'origine est virale [4,5]. L'agent impliqué peut alors être un rhinovirus, le virus respiratoire syncytial ou un adénovirus *influenzae* ou *para-influenzae*. Lorsque l'origine est bactérienne, le pathogène le plus fréquemment impliqué est *Streptococcus pyogenes*, encore appelé streptocoque β -hémolytique du groupe A, mais des streptocoques β -hémolytiques du groupe C et G ainsi que d'autres bactéries, comme *Branhamella catarrhalis*, *Fusobacterium nucleatum* et *Haemophilus influenzae*, ont également été associés aux angines et aux rhinopharyngites [4,5].

Pour soulager un mal de gorge, les analgésiques, anti-inflammatoires (paracétamol, ibuprofène, diclofénac et acide acétylsalicylique) et anesthésiques locaux (lidocaïne) sont souvent conseillés [6]. Le traitement des infections virales et bactériennes fait généralement appel à des antiseptiques comme la chlorhexidine, en raison de son large spectre d'action, les infections bactériennes pouvant être traitées par antibiotiques [7,8]. La prise de produits de phytothérapie et de compléments alimentaires peut également être envisagée pour soulager le mal de gorge et les symptômes associés. Des études précliniques et cliniques ont validé l'usage traditionnel de plusieurs plantes pour soulager le mal de gorge. La sauge (*Salvia officinalis*) bénéficie d'un usage traditionnel reconnu pour son effet anti-inflammatoire au niveau des muqueuses de la gorge avec un effet antalgique cliniquement documenté [9–12]. Les autorités de santé (EMA et OMS) ont reconnu l'usage de la fleur de sureau (*Sambucus nigra*) pour ses effets anti-inflammatoires en gargarisme ainsi que comme stimulant des sécrétions bronchiques [13–15]. Certaines huiles essentielles, comme celle de menthe poivrée (*Mentha piperita*), sont également reconnues en usage traditionnel pour diminuer l'inflammation de la gorge [16], soulager la toux et le rhume [17] et présenter une activité antimicrobienne [18,19]. Des vitamines et des minéraux sont documentés pour leurs propriétés antimicrobiennes et leur contribution au bon fonctionnement du système immunitaire [20]. C'est le cas du zinc qui a un effet antiviral, notamment sur les rhinovirus [21] et un effet antibactérien sur *Streptococcus pyogenes* [22], par exemple. Enfin, le miel, utilisé dans de nombreuses médecines, a des propriétés antivirales, antibactériennes (vis-à-vis de *Streptococcus pyogenes*) et anti-inflammatoires [23].

Notre objectif a été d'évaluer l'intérêt d'un produit de phytothérapie associant des extraits de sauge et de sureau, de l'huile essentielle de menthe poivrée, du miel et du zinc

dans la prise en charge du mal de gorge. Pour cela, l'activité du produit sur les principaux pathogènes impliqués dans les angines a été évaluée in vitro, et ses effets sur le mal de gorge ont été évalués au cours d'une enquête observationnelle prospective conduite en pharmacie d'officine.

Matériel et méthodes

Produit de phytothérapie

Le produit de phytothérapie testé contient 300 mg de miel, 200 mg d'extrait sec de feuilles de sauge (*Salvia officinalis* ; extraction par solvant éthanol/eau [70/30], ratio 20:1), 100 mg d'extrait de fleur de sureau (*Sambucus nigra* ; extraction à l'eau, ratio 20:1), 1,5 mg de zinc (sous forme de gluconate) et 0,5 % d'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha piperita*) pour 2 ml, soit 16 pulvérisations (posologie journalière conseillée).

Activité antimicrobienne in vitro

L'effet antibactérien du produit de phytothérapie a été testé sur trois bactéries à Gram négatif, *Branhamella catarrhalis* CIP 7321T, *Fusobacterium nucleatum* CIP 101130T, *Haemophilus influenzae* CIP 102514, et une bactérie à Gram positif, *Streptococcus pyogenes* CIP 5641T (collection de l'Institut Pasteur, Paris, France).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et bactéricides (CMB) ont été déterminées par microméthode en milieu liquide [24]. Après avoir déposé 100 μ l de milieu de culture liquide (bouillon Mueller-Hinton additionné de 10 % de sérum de veau fœtal pour *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pyogenes* ; bouillon Schaedler pour *Fusobacterium nucleatum* ; Biomérieux[®], France) dans chacun des 96 puits d'une microplaque stérile, 100 μ l du produit de phytothérapie pur ou d'amoxicilline (1 000 mg/l ; contrôle positif ; Sigma-Aldrich, France) ont été ajoutés dans un premier puits, et des dilutions de raison 2 ont été réalisées dans les puits suivants. Les puits ont ensuite été inoculés par des suspensions de chaque micro-organisme préparées extemporanément dans du tryptone-sel (Biomérieux[®], France) à une concentration d'environ 10^8 unités formant colonies (UFC)/ml, à l'aide d'un inoculateur multipoint (Denley), soit une concentration finale de 10^6 UFC/ml. Après incubation à 36 ± 1 °C pendant 24 à 48 heures, en conditions aérobies (*Branhamella catarrhalis*), enrichie en CO₂ (*Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pyogenes*) ou anaérobie (*Fusobacterium nucleatum*), les CMI ont été définies comme la dilution la plus élevée avec absence de croissance visible.

Les CMB ont été déterminées par repiquage des microplaques de CMI sur milieu gélosé (gélose Mueller-Hinton

pour *Branhamella catarrhalis* ; gélose Columbia + 5 % de sang de mouton pour *Streptococcus pyogenes* et *Fusobacterium nucleatum* ; gélose chocolat PolyViteX pour *Haemophilus influenzae* ; Biomérieux[®], France). Après incubation dans les conditions précédemment décrites, la CMB a été définie comme la concentration minimale du produit testé pour laquelle 99,9 % des micro-organismes ont été tués. Tous les essais ont été réalisés en duplicata.

Le rapport CMB/CMI a été calculé. Le produit est considéré comme bactéricide absolu lorsque le rapport est égal à 1 et bactériocide lorsqu'il est compris entre 1 et 2.

Les valeurs de CMI et CMB ont été calculées en pourcentages (V/V) du produit soumis à l'essai ainsi qu'en dilutions actives. Pour la référence (amoxicilline), les valeurs sont indiquées en milligramme par litre.

L'effet antiviral du produit de phytothérapie a été testé sur le virus para-*influenzae* de type 3 (ATCC VR-93) selon la méthode de titrage de virus sur cellules en suspension (norme NF EN 14476). Le virus a été mis en contact 5 et 15 minutes à 37 ± 1 °C avec trois concentrations non cytotoxiques du produit (1,56, 0,78 et 0,39 %) pour les cellules réceptrices (VERO ATTC CCL-81). L'activité du produit a été arrêtée par passage sur colonne Séphadex[®] et centrifugation à 2 500 tr/min. Le filtrat récupéré a été mis en contact avec une suspension cellulaire à $2,10^5$ cellules/ml en milieu EMEM additionné de 2 % SVF pendant 72 heures à 37 °C sous 5 % de CO₂. L'effet cytopathique a été déterminé par estimation du nombre d'unités infectieuses (méthode de Spearman-Kärber), en calculant le logarithme négatif du point limite 50 % ($\lg\text{DICT}_{50}$) avec la formule suivante : $\lg\text{DICT}_{50} = \text{logarithme négatif de la plus haute concentration de virus utilisée} - ([\text{somme des \% affectés à chaque dilution}/100 - 0,5] \times [\lg \text{ de dilution}])$. La réduction, exprimée en logarithme, a été calculée par la différence entre le titre logarithmique DICTT de chaque concentration test et le titre logarithmique DICT_{50} de la suspension virale témoin. Un essai en présence de formaldéhyde a été réalisé pour contrôler l'inactivation du virus.

Étude observationnelle prospective

L'étude a été proposée à un échantillon de pharmaciens d'officine répartis dans toute la France. Chaque pharmacien participant pouvait librement proposer l'enquête aux femmes et aux hommes de plus de 18 ans qui avaient choisi le produit de phytothérapie (sur son conseil ou non), car ils souffraient d'un mal de gorge. L'étude était observationnelle ; par définition, elle n'affectait pas la pratique courante du pharmacien (étude non comparative).

Après s'être assuré que les conditions d'inclusion dans l'enquête étaient respectées, le pharmacien remettait un auto-questionnaire aux patients qui étaient invités à le compléter

avant (j0), pendant (j1 à j7) et après l'utilisation du produit (j7) pour évaluer :

- l'évolution de la douleur à la gorge et des symptômes associés (difficulté à avaler, fièvre, gorge sèche, toux grasse, toux sèche, salivation excessive, érythème) pendant sept jours à partir de la première prise à j1 (échelle de Likert ; 0 = pas de symptôme, 1 = symptôme d'intensité faible ou peu gênant, 2 = symptôme d'intensité moyenne ou gênant, 3 = symptôme d'intensité forte ou très gênant) ;
- le retentissement de l'affection sur le quotidien avant (j0) et après complémentation (j7) mesuré sur une échelle analogique (0 [aucun retentissement] à 10 [je ne peux rien faire]) ;
- la satisfaction vis-à-vis du produit.

Les résultats de cette enquête ont été analysés au moyen de statistiques descriptives : moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. Le test de Student (*t-test*) a été utilisé pour comparer les résultats, le seuil de significativité ayant été fixé à $\alpha = 0,05$.

Résultats

Activité antimicrobienne

Les valeurs de CMI/CMB en pourcentages (V/V) ainsi que les dilutions actives (entre parenthèses) sont indiquées dans le Tableau 1. Le produit de phytothérapie a présenté une activité bactériostatique vis-à-vis des trois bactéries à Gram négatif testées, *Branhamella catarrhalis*, *Fusobacterium nucleatum* et *Haemophilus influenzae*, avec respectivement des CMI de 0,39 % (1/256), de 0,78 % (1/128) et de 0,78 % (1/128). La sensibilité de ces souches vis-à-vis du produit de phytothérapie testé était similaire. Vis-à-vis de *Streptococcus pyogenes*, le produit s'est révélé inhibiteur de croissance à 1,56 % (1/64). L'activité antibactérienne du produit a donc été conservée après dilution au 1/64.

Les CMB observées vis-à-vis des souches bactériennes étaient comprises entre 0,39 % pour *Branhamella catarrhalis* et 1,56 % pour *Fusobacterium nucleatum* et *Streptococcus pyogenes* (Tableau 1). Une CMB intermédiaire à 0,78 % a été observée pour *Haemophilus influenzae*. Selon les rapports CMB/CMI, le produit a démontré une activité bactéricide vis-à-vis des trois souches à Gram négatif : *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* et *Fusobacterium nucleatum*, et de la souche à Gram positif, *Streptococcus pyogenes*. L'activité bactéricide du produit a été observée sur l'ensemble des souches après dilution au 1/64.

Les résultats concernant l'activité antivirale du produit vis-à-vis du virus para-*influenzae* de type 3 (ATCC VR-93) après 5 et 15 minutes de contact sont présentés dans le

Tableau 1 Concentrations minimales inhibitrices (CMI) et bactéricides (CMB) [pourcentages V/V et dilutions actives entre parenthèses] observées avec le produit de phytothérapie sur les différentes souches bactériennes testées			
	CMI % (dilution)	CMB % (dilution)	CMB/CMI
Gram négatif			
<i>Branhamella catarrhalis</i> CIP 7321T	0,39 (1/256)	0,39 (1/256)	1
<i>Fusobacterium nucleatum</i> IP 101130T	0,78 (1/128)	1,56 (1/64)	2
<i>Haemophilus influenzae</i> IP 102514	0,78 (1/128)	0,78 (1/128)	1
Gram positif			
<i>Streptococcus pyogenes</i> IP 5641T	1,56 (1/64)	1,56 (1/64)	1

Tableau 2. À la concentration de 1,56 % (V/V) et après 15 minutes de contact, le produit de phytothérapie a présenté une activité antivirale significative (réduction logarithmique de 1,9 log).

Étude observationnelle prospective

Quarante et un pharmaciens ont participé à l'enquête et 58 questionnaires ont été recueillis. Sur ces 58 questionnaires, 39 étaient exploitables : 14 ont été retirés de l'analyse, car moins d'un tiers de leur contenu avait été complété, et cinq autres ont été reçus hors délai.

Les 39 questionnaires analysés ont été complétés par des femmes (64,1 % [25/39]) et des hommes (35,9 % [14/39]) qui avaient utilisé le produit de phytothérapie en raison d'un mal de gorge. Les participants ont procédé à six à huit pulvérisations du produit par jour pendant sept jours.

À l'inclusion (j0), le mal de gorge des participants durait depuis trois jours en moyenne. Une grande majorité de participants (90 % [35/39]) présentait au moins un autre symptôme : écoulement nasal pour 59 % (23/39) d'entre eux, maux de tête pour 33 % (13/39) ; et courbatures, larmolement des yeux et frissons ont été rapportés par 10 % (4/39) des participants. Certains participants ont rapporté que le mal de gorge était chez eux récurrent ; ce symptôme survenait plus de trois fois par an pour plus de la moitié des participants (51,3 % [20/39]), et plus de sept fois par an pour 17,9 % (7/39) d'entre eux. Par ailleurs, certains présentaient

des susceptibilités ou un risque accru de mal de gorge : 30,8 % (12/39) ont rapporté avoir des allergies et 25,6 % (10/39) étaient fumeurs. Avant d'utiliser le produit de phytothérapie, 43,6 % (17/39) avaient pris un ou plusieurs médicament(s) en automédication, le plus souvent du paracétamol (53 % [9/17]) et/ou un produit à effet local comme un spray buccal ou des pastilles (29 % [5/17]). Pendant l'utilisation du produit de phytothérapie, 44 % (17/39) des patients ont indiqué avoir utilisé au moins un autre produit ; dans la majorité des cas, il s'agissait de paracétamol ou d'un anti-inflammatoire.

L'analyse de l'évolution des scores de l'intensité de la douleur à la gorge et des symptômes associés (difficulté à avaler, fièvre, gorge sèche, toux grasse, toux sèche, salivation excessive et érythème) au cours des sept jours d'utilisation du produit de phytothérapie a porté sur 38 participants (données manquantes pour un participant). Avant complémentation, outre la douleur à la gorge rapportée par tous les participants (100 %, 38/38), 57,9 % d'entre eux (22/38) ont mentionné un érythème, 55,3 % (21/38) une sensation de gorge sèche, 28,9 % (11/38) une toux sèche, 21,1 % (8/38) une salivation excessive, 10,5 % (4/38) de la fièvre et 7,9 % (3/38) une toux grasse.

Après pulvérisation, le délai de soulagement des symptômes douleur, érythème et gorge sèche était en moyenne de $17,1 \pm 46,8$ minutes (médiane : 5 ; écart : 1–240 minutes).

Les scores de l'intensité des trois symptômes les plus fréquemment déclarés avant complémentation, douleur, gorge

Tableau 2 Activité antivirale du produit de phytothérapie (pourcentages V/V) sur le virus para-influenzae de type 3 (ATCC VR-93) après 5 et 15 minutes de contact				
Concentrations testées (%)	5 minutes		15 minutes	
	Degré de l'effet cytopathique IgDICT50	Réduction Ig	Degré de l'effet cytopathique IgDICT50	Réduction Ig
1,56	4,1	1,7	3,9	1,9
0,78	5,7	0,1	5,6	0,2
0,39	5,7	0,1	5,7	0,1

sèche et érythème, ont diminué de plus de 50 % entre j1 et j3. Après sept jours d'utilisation du produit de phytothérapie, une diminution significative de ces trois scores a été observée (Fig. 1). Entre j0 et j7, le score associé à la douleur a diminué de 79,6 % (de $2,32 \pm 0,73$ à $0,47 \pm 0,77$, $p < 0,0001$), le score de l'intensité du symptôme « gorge sèche » a diminué de 80,4 % (de $1,28 \pm 1,28$ à $0,25 \pm 0,56$, $p < 0,001$) et celui de l'érythème de 89,6 % (de $1,29 \pm 1,12$ à $0,13 \pm 0,35$, $p < 0,01$).

Une diminution régulière du nombre de patients souffrant de chaque symptôme évalué a été observée entre j0 et j7 (Fig. 2). À j7, 78,9 % (30/38) des participants ne présentaient plus aucun symptôme.

Le retentissement des symptômes sur les activités quotidiennes des patients, la respiration et la déglutition était moindre à j7. Une diminution significative de respectivement 73,6, 80,7 et 88,1 % de ces scores a été observée ($p < 0,0001$).

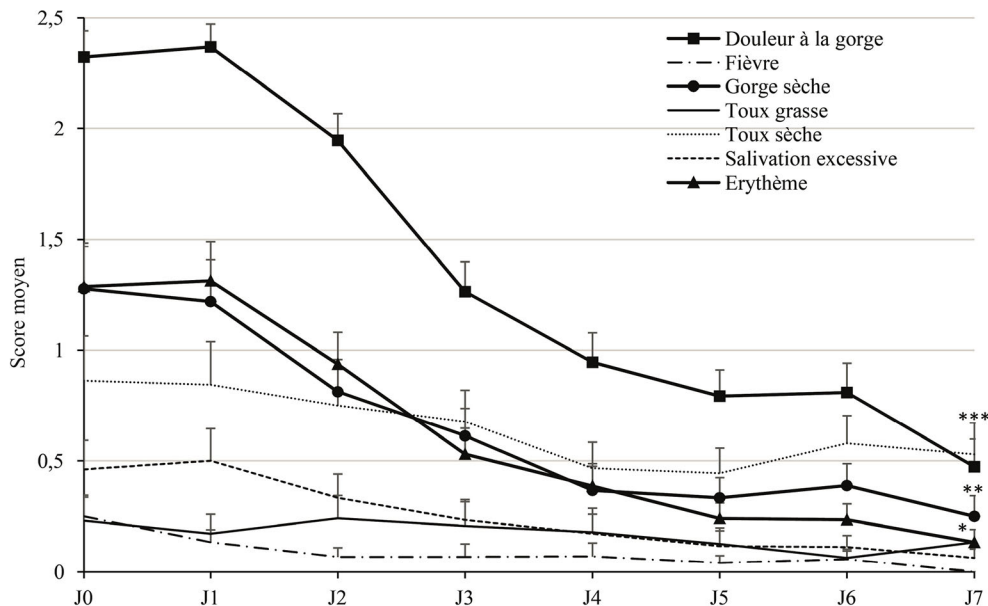


Fig. 1 Diminution du score moyen de la douleur et des symptômes associés sur l'échelle de Likert ($n = 38$; moyenne +/- SEM). Test de Student (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$)

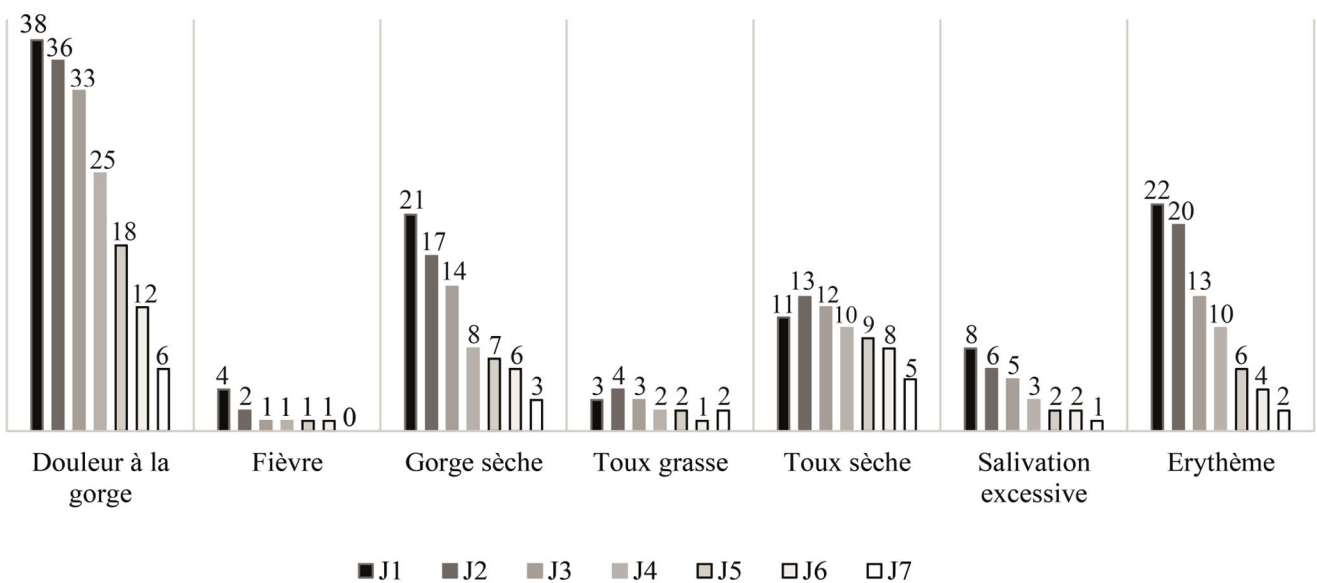


Fig. 2 Évolution du nombre de participants présentant les différents symptômes entre j1 et j7

Selon le symptôme évalué, entre 70 et 91 % des patients ont considéré le produit de phytothérapie comme efficace (« tout à fait d'accord » et « d'accord » ; Fig. 3). Une large majorité de participants a déclaré être satisfaite du produit (92,3 %) et qu'elle recommanderait le produit à un ami (87,2 %). Tous les patients ont déclaré avoir bien toléré le produit.

Discussion

Cette étude montre que le produit de phytothérapie à base d'extraits de sauge et de sureau, d'huile essentielle de menthe poivrée, de miel et de zinc testé possède des effets antimicrobiens sur les principaux pathogènes impliqués dans les angines. Une activité bactéricide a été observée à la fois sur les bactéries à Gram négatif et à Gram positif étudiées ainsi qu'une activité antivirale vis-à-vis du virus para-*influenzae* de type 3. Cette activité a été maintenue après dilution du produit au 1/64. En outre, les données recueillies au cours de l'étude observationnelle réalisée en pharmacie d'officine suggèrent que le produit de phytothérapie peut soulager le mal de gorge et certains symptômes associés, en particulier la sensation de gorge sèche et l'érythème, et ce dans un délai d'un quart d'heure environ après pulvérisation du produit.

L'intérêt de chacun des ingrédients présents dans le produit de phytothérapie testé dans la prise en charge du mal de gorge et des symptômes associés a été mis en évidence dans plusieurs études précédemment publiées dans la littérature.

Il a été montré que la sauge pouvait soulager la douleur. Deux études chez l'animal ont montré que l'administration orale d'extraits de sauge officinale aqueux ou hydroalcoolique diminuait la perception de la douleur et l'inflammation dans des modèles classiques de nociception [25,26]. Par ailleurs, l'effet analgésique de deux sprays contenant un extrait hydroalcoolique de sauge associé ou non à l'échinacée a été évalué dans deux études cliniques chez des patients présentant une angine [12,27]. L'administration du spray contenant uniquement l'extrait de sauge a entraîné une réduction significative du score d'intensité de la douleur comparativement au groupe placebo deux heures après utilisation, et sur trois jours de traitement [27]. Le second spray contenant un mélange de sauge et d'échinacée s'est avéré aussi efficace que la lidocaïne sur l'évolution de la douleur au cours du traitement (cinq jours) [12].

Le zinc également inclus dans le produit testé est un oligoélément indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire et a des effets antimicrobiens. Il participe notamment au fonctionnement normal des cellules de l'immunité adaptative et innée, et à la phagocytose [28,29]. Des données récentes obtenues *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les neutrophiles utilisent le zinc pour combattre les infections impliquant *Streptococcus pyogenes* [22]. Plusieurs études *in vitro* ont également montré un effet antiviral du zinc sur plusieurs souches de rhinovirus [30]. Cet effet serait lié à l'inhibition de la réplication intracellulaire du virus et à son interaction avec une protéine présente à la surface des cellules de l'hôte, ICAM-I, qui empêcherait l'adhésion du virus et son entrée dans la cellule [30]. De nombreuses

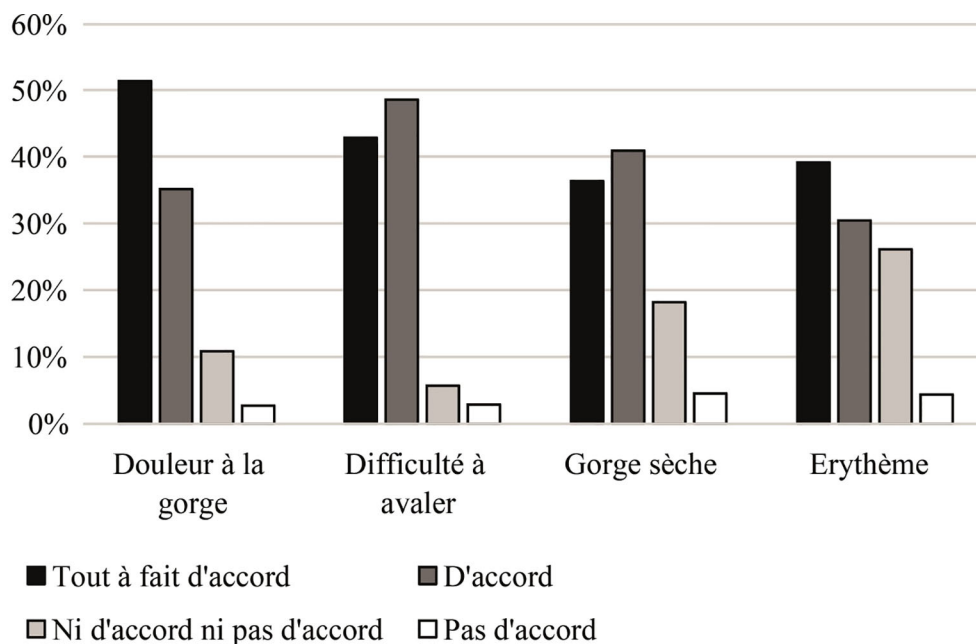


Fig. 3 Estimation de l'efficacité du produit de phytothérapie par les participants

études cliniques ont évalué l'effet du zinc dans le traitement du rhume, mais les résultats obtenus sont divergents, probablement en raison des formulations testées qui différaient en termes de quantité de zinc apportée, de solubilité du sel de zinc (acétate, citrate, gluconate) et d'excipients [31]. Dans le produit de phytothérapie testé, la forme gluconate de zinc a été retenue en raison de sa plus grande solubilité à pH physiologique, comparativement aux autres formes.

La fleur de sureau et la menthe poivrée ont été sélectionnées en raison de leur usage traditionnel reconnu dans l'inflammation de la muqueuse orale par plusieurs autorités de santé [15,17]. La menthe poivrée, et notamment son principe actif, le menthol, a également montré in vitro des effets antibactériens vis-à-vis de *Streptococcus pyogenes* [32].

À notre connaissance, l'action combinée d'extraits de sauge et de sureau, d'huile essentielle de menthe poivrée, de miel et de zinc n'avait jamais été évaluée que ce soit dans une étude préclinique ou clinique. La bonne tolérance du produit est un point important à souligner compte tenu de la part importante de l'automédication dans cette pathologie. Les antalgiques, même administrés sur une courte durée, peuvent poser des problèmes de tolérance. Des taux d'effets secondaires de 12 % pour l'ibuprofène et le paracétamol et de plus de 15 % pour l'aspirine ont été rapportés chez des patients ayant pris ces substances pendant sept jours pour le traitement d'un rhume ou d'une angine [33]. Dans notre étude, aucun patient n'a rapporté d'effets secondaires au cours des sept jours d'utilisation du produit. Ces données concordent avec celles obtenues avec d'autres produits de phytothérapie ayant montré une bonne tolérance dans le traitement de la pharyngite [34].

Conclusion

Nos observations suggèrent l'intérêt d'une association d'extraits de sauge et de sureau, d'huile essentielle de menthe poivrée, de miel et de zinc chez les patients présentant un mal de gorge. Tout en éliminant les éventuels pathogènes impliqués, ce produit de phytothérapie pourrait donc soulager la douleur et les symptômes associés au mal de gorge dans le quart d'heure qui suit la pulvérisation. Ces résultats devront être confirmés au cours d'une étude clinique.

Remerciements Nous remercions les pharmaciens et leurs équipes pour leur participation à cette étude. Nous remercions également Claude Blondeau (PiLeJe laboratoire) pour son assistance rédactionnelle et éditoriale.

Références

1. Goetz P (2004) Phytothérapie des laryngites et aphonie. *Phytothérapie* 2:198–9
2. Lacroix D, Bontemps F (2012) Rhume, toux et maux de gorge. *Le Moniteur des pharmacies* 2:1–16
3. Renner B, Mueller CA, Shephard A (2012) Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflamm Res* 61:1041–52
4. Kenealy T (2014) Sore throat. *BMJ Clin Evid (Online)* 2017:1509
5. Van den Abbeele (2004) Angine et pharyngite de l'enfant et de l'adulte. *Rev Prat* 54:991–6
6. Halpert P (2013) Maux de gorge. In: Conseil à l'officine : fiches pratiques à l'usage des étudiants et des équipes officinales. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie. Université de Nantes, faculté de pharmacie, pp 11–2
7. Cingi C, Songu M, Ural A, et al (2011) Effect of chlorhexidine gluconate and benzydamine hydrochloride mouth spray on clinical signs and quality of life of patients with streptococcal tonsillopharyngitis: multicentre, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol* 125:620–5
8. Cingi C, Songu M, Ural A, et al (2010) Effects of chlorhexidine/benzidamine mouth spray on pain and quality of life in acute viral pharyngitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ear Nose Throat J* 89:546–9
9. Bruneton J (2016) Sauges, *Salvia* spp. In: Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 5^e édition. Lavoisier, Paris, pp 801–6
10. Ciunan RR (2012) Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:389–97
11. European Medicines Agency (2009) Community herbal monograph on *Salvia officinalis* L., Folium. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/02/WC500070852.pdf
12. Schapowal A, Berger D, Klein P, et al (2009) Echinacea/sage or chlorhexidine/lidocaine for treating acute sore throats: a randomized double-blind trial. *Eur J Med Res* 14:406–12
13. European Medicines Agency (2007) Community herbal monograph on *Sambucus nigra* L., Flos. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018227.pdf
14. Natural Standard Monograph (2012) Elderberry and elder flowers (*Sambucus nigra* L.) 15p. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/search.aspx?q=elderberry&go.x=0&go.y=0>
15. World Health Organization (2004) Flos Sambuci. In: WHO monographs on selected medicinal plants 2, pp 269–75. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4927e/s4927e.pdf>
16. Gardiner P (2000) Peppermint (*Mentha piperita*). The longwood herbal task force. In-depth monograph 22 p. <http://www.longwoodherbal.org/peppermint/peppermint.pdf>
17. European Medicines Agency (2007) Community herbal monograph on *Mentha piperita* L., aetheroleum. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059313.pdf
18. McKay DL, Blumberg JB (2006) A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res* 20:619–33
19. Natural Standard Monograph (2014) Peppermint. 38 p <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/p/peppermint/professional.aspx>
20. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH (2007) Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 51:301–23
21. Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, et al (2003) Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. *J Biol Chem* 278:11954–61

22. Ong CL, Gillen CM, Barnett TC, et al (2014) An antimicrobial role for zinc in innate immune defence against group A streptococcus. *J Infect Dis* 209:1500–8
23. Natural Standard Monograph (2013) Honey. 97 p <https://natural-medicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/h/honey/professional.aspx>
24. Ibrahim H, Furiga A, Najahi E, et al (2012) Antibacterial, antifungal and antileishmanial activities of indolone-N-oxide derivatives. *J Antibiot* 65:499–504
25. Qnais EY, Abu-Dieyeh M, Abdulla FA, et al (2010) The antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Salvia officinalis* leaf aqueous and butanol extracts. *Pharm Biol* 48:1149–56
26. Rodrigues MR, Kanazawa LK, das Neves TL, et al (2012) Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *J Ethnopharmacol* 139:519–26
27. Hubbert M, Sievers H, Lehnfeld R, et al (2006) Efficacy and tolerability of a spray with *Salvia officinalis* in the treatment of acute pharyngitis — a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. *Eur J Med Res* 11:20–6
28. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, et al (2007) Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* 98:S29–S35
29. Prasad AS (2009) Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:646–52
30. Korant BD, Butterworth BE (1976) Inhibition by zinc of rhinovirus protein cleavage: interaction of zinc with capsid polypeptides. *J Virol* 18:298–306
31. Eby GA III (2009) Zinc lozenges as cure for the common cold — a review and hypothesis. *Med Hypotheses* 74:482–92
32. Inouye S, Yamaguchi H, Takizawa T (2001) Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on respiratory tract pathogens, using a modified dilution assay method. *J Infect Chemother* 7:251–4
33. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, et al (2002) Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 56:732–4
34. Hamre HJ, Fischer M, Heger M, et al (2005) Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory and ear infections: a prospective outcomes study. *Wien Klin Wochenschr* 117:256–68