

TOXICITE DES HUILES ESSENTIELLES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Véronique, Lucette COUDERC
Née, le 25 avril 1971 à ST-GERMAIN-EN-LAYE (Yvelines)

Directeur de thèse : **M. le Docteur Jean-Philippe JAEG**

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Jean-Philippe JAEG
Mme Martine KOLF-CLAUW

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur par intérim	: M.	G. BONNES
Directeurs honoraires.....	: M.	R. FLORIO
	M.	R. LAUTIE
	M.	J. FERNEY
	M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	: M.	A. BRIZARD
	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEUR ASSOCIE

- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES 1^{ère} CLASSE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES 2^e CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
Mlle **HAY Magali**, *Zootecnie*
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

A notre Jury de thèse,

A Monsieur le Professeur VIRENQUE
Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Anesthésiologie

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre Jury de thèse.*

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur JAEG
Maître de conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pharmacie et toxicologie

*Qui a bien voulu nous consacrer son temps et nous a fait
l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.*

Sincère reconnaissance.

A Madame le professeur KOLF-CLAUW
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pharmacie et toxicologie

*Qui nous a fait l'honneur de participer
à notre Jury de thèse.*

Sincères remerciements.

A mes parents, pour leur soutien infaillible tout au long de ces années, avec toute ma reconnaissance et mon amour.

*A mes sœurs, Isabelle et Christine,
à Bertrand,
et à la tribu joyeuse de mes neveux et nièces :
Adrien, Alexandra, André, Angèle,
Anaïs et Constance.*

A Lydia, pour les bons et mauvais moments partagés, passés et futurs, avec toute ma profonde amitié.

A Flo et à notre complicité, qu'elle dure toujours.

A Marie, en souvenir de notre goût commun des tasses à café...

A Hélène et Lyes, toujours présents dans mon cœur malgré l'éloignement.

A Christophe enfin, sans qui cette thèse n'aurait vu le jour; qu'elle marque le début d'une nouvelle page.

Toxicité des huiles essentielles

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1 DÉFINITION ET UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES.....	2
1.1 Définition et caractéristiques.....	2
1.1.1 Définition.....	2
1.1.2 Propriétés physiques.....	3
1.1.3 Structure chimique des huiles essentielles.....	4
1.1.3.1 Les terpénoïdes.....	4
1.1.3.1.1 Monoterpènes.....	4
1.1.3.1.2 Sesquiterpènes.....	4
1.1.3.2 Composés aromatiques.....	5
1.1.3.3 Composés d'origines diverses.....	5
1.1.4 Répartition et fonction des huiles essentielles dans la plante.....	5
1.1.5 Les procédés d'obtention.....	7
1.1.5.1 Huiles essentielles obtenues sans changement significatif de leur nature.....	7
1.1.5.2 Huiles essentielles obtenues avec changements significatifs de leur nature.....	7
1.1.6 Exemple de formule d'une huile essentielle : le thym.....	7
1.2 Principales utilisations des huiles essentielles.....	8
1.2.1 En pharmacie.....	8
1.2.1.1 Huiles essentielles inscrites à la Pharmacopée.....	8
1.2.1.1.1 Huiles essentielles inscrites à la Pharmacopée européenne 1999 3ième addendum.....	8
1.2.1.1.2 Exemple de monographie : huile essentielle de menthe poivrée.....	8
1.2.1.2 Utilisation pharmacologique.....	9
1.2.2 En parfumerie.....	11
1.2.3 Dans les industries agro-alimentaires.....	12
1.2.4 Dans diverses industries.....	12
2 TOXICITÉ DES HUILES ESSENTIELLES.....	14
2.1 Toxicocinétique des huiles essentielles.....	14
2.1.1 Absorption.....	14
2.1.1.1 Mécanisme général.....	14
2.1.1.2 Voie orale.....	15
2.1.1.2.1 Conditions de franchissement.....	15
2.1.1.2.2 Mécanismes de franchissement.....	15
2.1.1.3 Voie cutanée.....	16
2.1.1.4 Voie respiratoire.....	17
2.1.2 Distribution.....	17
2.1.3 Biotransformations.....	18
2.1.3.1 Organes des biotransformations.....	19
2.1.3.2 Différentes biotransformations.....	20
2.1.3.3 Formation de métabolites.....	20
2.1.4 Elimination.....	21
2.2 Pathogénie.....	23
2.2.1 Notion de dose toxique.....	23
2.2.1.1 Dose journalière acceptable.....	23
2.2.1.2 Dose toxique.....	23
2.2.1.3 Dose létale.....	24
2.2.2 Irritation locale.....	24
2.2.3 Allergie cutanée.....	26
2.2.4 Hépatotoxicité.....	27

2.2.4.1	Etude de la pulégone	27
2.2.4.1.1	Les constituants de l'huile de Pennyroyal responsables de la toxicité hépatique et pulmonaire	27
2.2.4.1.2	Rôle du glutathion.....	29
2.2.4.2	Cas de la germandrée	30
2.2.4.2.1	Composition chimique et expérimentation	30
2.2.4.2.2	Résultats.....	30
2.2.4.2.3	Rôle du glutathion.....	30
2.2.4.2.4	Atténuation de l'hépatotoxicité par des inducteurs de l'époxyde hydrolase.....	30
2.2.5	Toxicité respiratoire	31
2.2.6	Neurotoxicité.....	32
2.2.6.1	Une neurotoxicité connue depuis longtemps.....	32
2.2.6.2	Mécanismes de la neurotoxicité	32
2.2.6.2.1	Hypothèses sur le mode d'action du D-limonène	33
2.2.6.2.2	Toxicité de l'alpha thuyone	33
2.3	Intoxications des animaux de compagnie par les huiles essentielles	36
2.3.1	Cas cliniques d'intoxication aux huiles essentielles.....	36
2.3.1.1	Intoxications aiguës.....	36
2.3.1.2	Intoxications chroniques	41
2.3.1.2.1	Administration de pulégone et de menthol à des rats	42
2.3.1.2.2	Intoxication chronique d'une fumeuse de cigarettes mentholée	42
2.3.2	Origine des intoxications	42
2.3.2.1	Chez l'homme	42
2.3.2.2	Chez l'animal	43
2.3.2.2.1	Ingestions accidentelles	43
2.3.2.2.2	Utilisation irréfléchie des huiles essentielles	43
2.3.2.2.3	Sensibilité particulière au produit	44
2.3.3	Fréquence des intoxications aux huiles essentielles chez les animaux domestiques.....	45
2.3.4	Signes cliniques d'intoxication aux huiles essentielles	46
2.3.4.1	Intoxications aiguës.....	46
2.3.4.1.1	Signes locaux	46
2.3.4.1.2	Signes digestifs	46
2.3.4.1.3	Signes nerveux.....	46
2.3.4.1.4	Signes respiratoires	47
2.3.4.1.5	Signes divers.....	47
2.3.4.2	Intoxications chroniques	48
2.3.4.2.1	Signes nerveux.....	48
2.3.4.2.2	Signes digestifs et lésions	48
2.3.4.2.3	Signes divers.....	48
2.4	Diagnostic	49
2.4.1	Epidémiologique	49
2.4.2	Clinique.....	49
2.4.3	Biologique.....	49
2.5	Traitements des intoxications	50
2.5.1	Traitements non spécifiques.....	50
2.5.1.1	Exposition cutanée	50
2.5.1.2	Exposition oculaire.....	51
2.5.1.3	Exposition orale	51
2.5.1.4	Un support des fonctions vitales et un confort de l'animal	52
2.5.2	Traitements spécifiques.....	53
CONCLUSION.....		55
BIBLIOGRAPHIE		56
ANNEXE.....		59

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : solubilité du thymol dans différents solvants.....	3
Tableau 2 : principales caractéristiques biophysiques de quelques terpènes.....	3
Tableau 3 : nouvelles et potentielles huiles essentielles toxiques, ou phytols ou huiles infusées utilisées en aromathérapie.....	26
Tableau 4 : intoxication des chats et des chiens aux huiles essentielles.....	45
Tableau 5 : intoxication du chat par l'essence de térébenthine.....	47
Tableau 6 : intoxication du chien par l'essence de térébenthine.....	48
Tableau 7 : comparaison de la R-(+)-pulégone et de la S-(-)-pulégone.....	49
Tableau 8 : traitement général des ulcères gastriques.....	52
Tableau 9 : correction des convulsions chez le chien et le chat.....	52
Figure 1 : acyclique : myrcène.....	4
Figure 2 : monocyclique : thymol.....	4
Figure 3 : le bêta-bisabolène.....	4
Figure 4 : la vanilline.....	5
Figure 5 : taux de thuyone dans le cerveau de souris.....	18
Figure 6 : circulation générale d'un composé dans l'organisme.....	19
Figure 7 : schématisation de la biotransformation d'un terpène.....	21
Figure 8 : voies métaboliques proposées pour les terpènes principaux de l'huile de Melaleuca.....	22
Figure 9 : mode d'action de la pulégone.....	28
Figure 10 : la pulégone.....	28
Figure 11 : le menthofurane.....	29
Figure 12 : hépatotoxicité de la germandrée.....	31
Figure 13 : l'alpha-thuyone :.....	34
Figure 14 : compétition de fixation entre l'EBOB et l'alpha-thuyone dans le cerveau de souris.....	35

INTRODUCTION

Actuellement, on constate un véritable engouement pour les médecines « alternatives ». Question de mode ou perte de confiance dans la médecine classique, le retour aux soins « par les plantes » est aujourd'hui très en vogue. On ne compte plus dans les journaux et magazines le nombre d'articles prônant les bienfaits de la physiothérapie et de l'aromathérapie, cette dernière utilisant les huiles essentielles à des fins curatives. La recrudescence des sites « on line » sur l'utilisation curative des huiles essentielles représente une source d'informations d'accès facile et potentiellement dangereuse. Il est aisé, via Internet, de se renseigner sur l'action médicale de tel ou tel composé, de se le procurer, de s'automédiquer, voire de soigner ses animaux domestiques. Les vertus de ces huiles sont ainsi largement décrites. Elles jouissent d'une certaine popularité auprès du public qui ne voit en elles que des produits naturels et donc inoffensifs.

Aussi, de plus en plus d'intoxications humaines et animales aux huiles essentielles sont elles rapportées. Du fait de l'utilisation accrue de ces huiles, le nombre des intoxications devrait augmenter à l'avenir. Il est donc intéressant de faire le bilan des intoxications aux huiles essentielles chez les animaux domestiques, en extrapolant parfois les données concernant l'homme.

Dans une première partie, nous donnerons une définition des huiles essentielles, en étudiant leur structure chimique et leur mode d'obtention, ainsi que leurs principales utilisations. Puis dans une deuxième partie, nous nous intéresserons à leur toxicité. Cela comprendra une étude toxicocinétique, un aperçu de la pathogénie et un recueil de cas cliniques. Ces derniers permettront de dégager les principaux signes cliniques, le diagnostic et les traitements.

1 DEFINITION ET UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES

1.1 DEFINITION ET CARACTERISTIQUES

1.1.1 DEFINITION

La Pharmacopée française (édition de 1965) donne une définition officielle des huiles essentielles :

"Produits de composition généralement assez complexe renfermant les principes volatils contenus dans les végétaux et plus ou moins modifiés au cours de la préparation. Pour extraire ces principes volatils, il existe divers procédés. Deux seulement sont utilisables pour la préparation des essences officinales : celui par distillation dans la vapeur d'eau de plantes à essences ou de certains de leurs organes, et celui par expression".

Depuis la neuvième édition (1972), la Pharmacopée n'utilise plus que le terme d'"huile essentielle". En octobre 1987, l'AFNOR (Association Française de la Normalisation) propose une autre définition :

"Produit obtenu à partir d'une matière première végétale, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des Citrus, soit par distillation à sec. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques."

Cette définition paraît encore restrictive car elle exclut de nombreux procédés d'extraction très utilisés sur les marchés de la pharmacie, de l'industrie cosmétique et agroalimentaire. Une définition encore plus large a donc été donnée :

"Nom générique pour tous les produits lipophiles, volatils, préexistant dans une plante ou une drogue végétale. Une huile essentielle est constituée de nombreuses substances chimiques peu solubles dans l'eau. Dans la plante, celles-ci résultent pour la plupart du métabolisme des terpènes et de composés en C₆C₃ et sont localisées dans des organes où elles sont biosynthétisées (papilles, cellules et poils, poches, canaux). Les huiles essentielles sont obtenues par distillation à la vapeur, par hydrodistillation (entraînement à la vapeur d'eau) ou encore dans des cas particuliers, par pression mécanique (ex : agrumes) par dissolution dans des lipides (enfleurage pour des organes délicats tels que la fleur de Jasmin) et plus fréquemment maintenant dans des gaz supercritiques (dioxyde de carbone). L'extraction par dissolution dans des solvants fournit une fraction chargée de divers constituants liposolubles (cires, hydrocarbures...); après élimination du solvant ou du dioxyde de carbone, on obtient une "concrète" que l'on prive des constituants indésirables par refroidissement à la température du réfrigérateur (glaçage), suivi de décantation et de filtration." [3].

Dans la pratique courante, le terme d'*essence* ou d'*huile essentielle* est parfois utilisé pour désigner des produits odorants issus de la dégradation enzymatique d'un substrat de la plante. Dans le cas des fruits, on parle d'*arômes* [2].

1.1.2 PROPRIETES PHYSIQUES

Liquides à température ambiante, les huiles essentielles sont volatiles, ce qui les différencie des huiles fixes. Très rarement colorées, ce sont « des liquides d'odeur et de saveur généralement fortes » [42].

Elles sont peu miscibles à l'eau, voire non miscibles. En revanche, elles sont généralement assez solubles dans les solvants organiques. La solubilité du thymol dans différents solvants est donnée dans le tableau 1, d'après [3] :

Tableau 1 : solubilité du thymol dans différents solvants

1 g de thymol	Eau	Ethanol	Chloroforme	Huile d'olive	Ether
	1 litre	1 ml	0.7 ml	1.7 ml	1.5 l

De façon plus générale, le tableau 2 présente les caractéristiques principales de quelques terpènes, d'après [3] :

Tableau 2 : principales caractéristiques biophysiques de quelques terpènes

Terpène	Poids moléculaire	Solubilité dans l'eau	Solubilité solvants
cinéole	154,24	Quasi insoluble	Miscible à : Alcool Chloroforme Ether Acide acétique Huile
limonène	136,23	Quasi insoluble	Miscible à l'alcool
menthol	156,26	Légèrement soluble	Miscible à : Alcool Chloroforme Ether
thymol	150,21	Cf. tableau 1	Cf. tableau 1
thuyone	152,23	Quasi insoluble	Miscible à : Alcool Solvants organiques

1.1.3 STRUCTURE CHIMIQUE DES HUILES ESSENTIELLES

Ce sont des mélanges complexes et variables de constituants appartenant de façon quasi-exclusive à deux groupes caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : le groupe des terpenoïdes d'une part et le groupe des composés aromatiques dérivés du phénylpropane beaucoup moins fréquent d'autre part [2].

Le poids moléculaire des composés est assez faible, généralement compris entre 150 et 200.

1.1.3.1 Les terpénoïdes

Dans le cas des huiles essentielles, les terpénoïdes les plus volatils (masse moléculaire la moins élevée : monoterpènes et sesquiterpènes) sont les plus concernés. Porteurs de fonctions dont le degré d'oxydation est variable, ils donnent naissance à des milliers de substances différentes [42].

1.1.3.1.1 Monoterpènes

Les carbures sont presque toujours présents. Ils sont acycliques, monocycliques ou bicycliques. Ils constituent parfois plus de 90% de l'huile essentielle (citrus, térébenthine).

Figure 1 : acyclique : myrcène

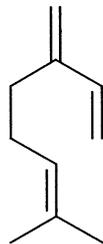
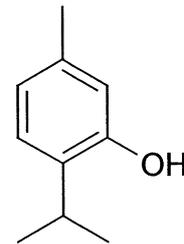


Figure 2 : monocyclique : thymol

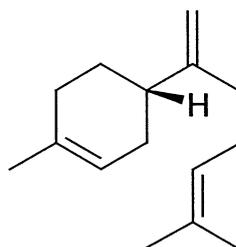


Quand la molécule est optiquement active, les deux énantiomères sont le plus souvent présents dans des plantes différentes [2].

1.1.3.1.2 Sesquiterpènes

L'allongement de la chaîne (fpp) accroît le nombre de cyclisations possibles. Ainsi, plus d'une centaine de squelettes différents a été décrit.

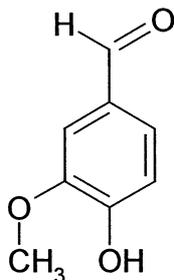
Figure 3 : le bêta-bisabolène



1.1.3.2 Composés aromatiques

Dérivés du phénylpropane (C6-C3), ils sont beaucoup moins fréquents que les précédents. Un noyau aromatique est couplé à une chaîne de trois carbones [2].

Figure 4 : la vanilline



1.1.3.3 Composés d'origines diverses

Lors de la préparation des huiles essentielles, certains composés aliphatiques, de faible masse moléculaire, sont entraînés lors de l'hydrodistillation (carbures, acides, alcools, aldéhydes, esters...) [2].

Les différents composés sont assez stables aux températures ambiantes.

1.1.4 REPARTITION ET FONCTION DES HUILES ESSENTIELLES DANS LA PLANTE

Les huiles essentielles n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs (exemple : famille des labiées odorantes renfermant presque toutes une huile essentielle). Elles peuvent être stockées dans tous les organes végétaux : les fleurs, les feuilles et moins souvent les écorces, les bois, les racines, les rhizomes, les fruits et les graines.

Si tous les organes d'une même espèce peuvent renfermer une huile essentielle, la composition de cette dernière peut varier selon sa localisation. Dans le cas de l'orange amer, par exemple, le zeste fournit l'« *essence de Curaçao* », la fleur fournit l'« *essence de Néroli* » et les feuilles, ramilles et petits fruits l'« *essence du petit grain bigaradier* ». La composition de ces trois huiles essentielles est cependant très différente [2].

De façon générale, les huiles essentielles sont présentes en très petite quantité : 1 à 2% de la matière sèche au maximum.

Différents facteurs font varier la composition des huiles essentielles :

▣ Des facteurs intrinsèques :

- les différentes parties de la plante (cas de l'orange amer). Les parties fleuries de la Sauge, par exemple, ont une huile essentielle plus riche en certains terpènes que les feuilles [30].
- le cycle de la plante (des poussées de biosynthèse engendrent une accumulation plus ou moins importante de certains constituants des chaînes métaboliques au cours des saisons, des mois, voire des journées. Le profil chimique de l'huile essentielle de menthe, par exemple, peut être différent au cours de la journée [42]). Citons également le cas de la Sauge dont l'huile essentielle est plus riche en thuyone (terpène majeur) en automne ou en hiver qu'en été lors de la floraison [30].
- le chimiotype (par exemple, la fenchone, terpène proche du camphre, s'accumule dans l'huile essentielle de fenouil amer, alors que le fenouil doux offre deux chimiotypes différents : l'un à anéthole, l'autre à estragol, sans pour autant que des caractères morphologiques différenciés puissent être décelés [42]).

▣ Des facteurs extrinsèques, dont les plus importants sont :

- la nature du sol
- la température
- l'humidité

Ces facteurs expliquent les différences de composition en fonction du terrain dans lequel sont cultivées les plantes. En France par exemple, il existe une appellation d'origine contrôlée pour l'huile essentielle de lavande. Le décret du 24 octobre 1997 fixe toutes les conditions d'obtention de l'huile essentielle de lavande de Haute-Provence. Seules les sommités fleuries de *Lavandula angustifolia* P.Miller sont utilisables. L'aire géographique de production est strictement limitée. Le rendement maximal en huile essentielle est fixé à 25 kg par hectare et elle doit répondre à des caractéristiques analytiques très précises. Aucune addition ou mélange n'est autorisé lorsque l'huile est vendue telle quelle.

La fonction de ces huiles essentielles dans la plante reste obscure. On pense qu'elles ont un rôle écologique. Leur rôle d'inhibiteur de la germination a été prouvé expérimentalement ainsi que leur rôle dans la protection contre les prédateurs et l'attraction des pollinisateurs [2].

Il semble donc que certaines huiles, dans la plante, fassent parties d'un système de protection non spécifique. Une agression peut alors engendrer la production plus importante de l'huile essentielle.

1.1.5 LES PROCEDES D'OBTENTION

En fonction de la plante, les procédés d'obtention varient. Selon la Pharmacopée et l'AFNOR, plusieurs types de fabrication sont à distinguer :

1.1.5.1 Huiles essentielles obtenues sans changement significatif de leur nature

- ▣ huiles essentielles obtenues à froid (exemple des agrumes : dans le procédé classique, on exerce sous un courant d'eau une action abrasive de la surface du fruit et après élimination des déchets solides, l'huile est séparée de la phase aqueuse par centrifugation [2]).
- ▣ huiles essentielles de jus de fruits, obtenues pendant la concentration ou le traitement rapide à haute température (exemple flash pasteurisation).

1.1.5.2 Huiles essentielles obtenues avec changements significatifs de leur nature

- ▣ huile essentielle « déterpénée » (les hydrocarbures monoterpéniques sont éliminés partiellement ou totalement).
- ▣ huile essentielle « desesquiterpénée » (hydrocarbures mono- et diterpéniques éliminés partiellement ou totalement).
- ▣ huile essentielle privée de « x » (huile essentielle de laquelle un constituant « x » a été éliminé. Exemple : huile essentielle de bergamote privée de bergaptène).
- ▣ huile essentielle rectifiée, soumise à une distillation fractionnée.
- ▣ huile essentielle concentrée (traitée par un procédé physique qui concentre un ou plusieurs constituants particuliers).

Par extension, on parle encore à tort d'huiles essentielles obtenues par distillation à sec, opération qui engendre une pyrolyse, à partir de bois (huile de cade), d'écorces (Bouleau), ou de racines. A partir des produits obtenus, il est possible de récolter une huile essentielle par entraînement à la vapeur d'eau. L'usage selon lequel on parle d'« essence de moutarde » est également incorrect : il s'agit d'aglycones volatils, libérés par hydrolyse enzymatique [3].

1.1.6 EXEMPLE DE FORMULE D'UNE HUILE ESSENTIELLE : LE THYM

L'huile essentielle représente dans ce cas 1 à 2,5% de la matière sèche. Comme toutes les huiles essentielles, c'est un mélange complexe. Elle renferme surtout des isomères monoterpéniques : thymol (25-50%) et carvacrol (3-10%) ; une faible part de phénols est également présente dans la drogue sous forme d'hétérosides. D'autres monoterpènes, très minoritaires, sont également retrouvés : p-cymène, gama-terpinène, linalol, camphre et limonène.

Ainsi, les huiles essentielles sont présentes dans de nombreuses plantes, certaines bien connues du grand public (thym, lavande) et n'ayant pas la réputation d'être très toxiques. Au contraire, elles sont banalisées et perçues comme non nocives. Leur formule est très complexe (mélange de produits différents) avec de nombreux facteurs de variation. Leur présence dans la matière sèche est toujours en très faible quantité (1 à 2%).

1.2 PRINCIPALES UTILISATIONS DES HUILES ESSENTIELLES

Elles trouvent des emplois dans de nombreux secteurs :

1.2.1 EN PHARMACIE

1.2.1.1 Huiles essentielles inscrites à la Pharmacopée

« L'objectif de la Pharmacopée européenne est de participer à la protection de la santé publique, en élaborant des spécifications communes destinées à tous les professionnels de la santé, et principalement, de veiller à la qualité des médicaments, garantissant ainsi leur qualité pharmaceutiques » [42].

C'est un recueil de normes officielles obligatoires qui utilise des méthodes analytiques performantes, permettant d'assurer l'identité, de vérifier la pureté, de doser la concentration en constituants actifs et d'étudier la stabilité des drogues [42].

Citons par exemple le cas du cinéol, terpène présent dans la « tee tree oil » ou huile de Melaleuca. Son pourcentage ne doit pas dépasser 15% au risque d'être irritant pour la peau et les muqueuses [15].

La Pharmacopée européenne permet donc de normaliser ces complexes et de contrôler la qualité du produit.

1.2.1.1.1 *Huiles essentielles inscrites à la Pharmacopée européenne 1999 3ième addendum*

Il y a 7 huiles essentielles inscrites à la pharmacopée européenne :

- huile essentielle d'anis
- huile essentielle d'eucalyptus
- huile essentielle de clou de girofle
- huile essentielle de fleur d'oranger amer
- huile essentielle de lavande
- huile essentielle de menthe poivrée
- huile essentielle de thym

1.2.1.1.2 *Exemple de monographie : huile essentielle de menthe poivrée*

Le rôle de ces monographies issues de la Pharmacopée est de permettre une harmonisation et une unification des normes issues des différentes pharmacopées

nationales. Ces monographies sont en quelque sorte des guides de qualité des matières premières à usage pharmaceutique.

Chaque monographie des huiles essentielles mentionne les résultats obtenus en utilisant les méthodes générales de pharmacognosie : description de l'odeur et de la saveur, recherche de l'eau, des esters étrangers, des huiles grasses et des huiles essentielles résinifiées, évaluation du résidu d'évaporation, du degré de solubilité dans l'alcool. La détermination quantitative de l'huile essentielle dans les drogues végétales est mesurée à l'aide d'un appareil spécial qui utilise le principe de l'entraînement à la vapeur d'eau [42].

La monographie de l'huile essentielle de menthe poivrée est présentée dans l'annexe 1.

1.2.1.2 Utilisation pharmacologique

Leurs propriétés pharmacologiques leur confèrent une utilisation médicale. Les huiles essentielles ont en effet :

- ▣ **un pouvoir antiseptique** : contre des bactéries variées ainsi que des champignons et levures. Citons les huiles essentielles de thym, girofle, lavande, eucalyptus. Le thymol, constituant principal de l'huile essentielle de thym, est 20 fois plus antiseptique que le phénol [2].
L'huile essentielle de Melaleuca a prouvé cliniquement son action antiseptique, antimicrobienne et antioxydante [36].
- ▣ **des propriétés spasmolytiques et sédatives** : certaines drogues à huiles essentielles (menthe, verveine) sont réputées efficaces pour diminuer les spasmes gastro-intestinaux. L'amélioration de certaines insomnies et de troubles psychosomatiques divers est également notée [2].
- ▣ **des propriétés irritantes** : de nombreuses crèmes, pommades à base d'huiles essentielles, sont destinées à soulager entorses, courbatures ou claquages musculaires. En effet, par voie externe, certaines huiles essentielles (ex : oléorésine dans la térébenthine) augmentent la microcirculation, induisent une sensation de chaleur et dans certains cas une légère anesthésie locale [2].

Ces huiles essentielles constituent également le support de l'« aromathérapie » : traitement des maladies par des essences de plantes. Signalons ici les différences fondamentales entre phytothérapie, homéopathie et aromathérapie. Souvent, ces trois disciplines sont confondues par le grand public car elles font toutes trois appel à des produits naturels, et sont sources d'accidents pour cette raison.

La phytothérapie utilise des plantes médicinales en l'état, des préparations galéniques qui en résultent et des médicaments à base de plantes.

L'homéopathie trouve son origine dans l'utilisation de plantes fraîches servant à la préparation de teintures mères par macération dans de l'alcool et constituant des souches homéopathiques. Des souches d'origine animale ou minérale sont également

utilisées. Des dilutions progressives de ces souches conduisent à la préparation du médicament homéopathique.

L'aromathérapie utilise les huiles essentielles provenant de plantes dites « aromatiques ». Avec elles, nous sommes loin des extraits habituels de plantes et l'aromathérapie n'utilise pas des produits banals. Elle peut être définie comme un traitement utilisant des odeurs, dont l'inhalation peut avoir des effets bénéfiques à travers leur action sur le système limbique dans le cerveau. Les aromathérapeutes les appliquent sur la peau en les associant au massage [20].

Les huiles essentielles sont très efficaces et utiles si elles sont utilisées dans des limites strictes et leur délivrance doit être contrôlée car trop d'accidents sont apparus lors d'utilisations inconsidérées, comme nous le verrons ultérieurement. Une huile essentielle n'est qu'une partie du végétal et il est erroné de vouloir lui attribuer l'ensemble des propriétés thérapeutiques de la plante entière dont elle est issue [42].

La législation a donc un rôle très important dans la vente contrôlée du médicament. En 1980, il a été défini ce que l'on entendait par « médicament à base de plantes », le but étant d'assainir un marché qui devenait de plus en plus anarchique car aucune réglementation n'existait. Face à une demande croissante des consommateurs, il fallait assurer un maximum de sécurité. Ce type de produits a été reconnu comme faisant partie des médicaments. Ils font alors l'objet avant commercialisation et distribution d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) [42].

D'après l'ordonnance n°2001-198 du 1er mars 2001, une définition bien précise de ce qui est strictement réservé aux pharmaciens est donnée. Ainsi, il est défini que sont réservées aux pharmaciens la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée, la vente au détail et toute délivrance au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires.

Le décret 86778 du 23 juin 1986 définit la liste de ces huiles essentielles :

- **absinthe**
- **petite absinthe**
- **armoïse**
- **cèdre**
- **hysope**
- **sauge**
- **tanaisie**
- **thuya**

Citons également les huiles essentielles contenant les terpènes généralement responsables des effets toxiques chez les animaux, d'après [42] [20] [38] [15] :

- Pulegone :
- huile essentielle de Buchu
 - huile essentielle de Pennyroyal
 - huile essentielle de Sauge
 - huile essentielle d'herbe Bolivienne ou « pampa muna »

Thuyone : - huile essentielle de Sauge
- huile essentielle d'Absinthe
- huile essentielle d'Armoise
- huile essentielle de Cèdre

Limonène : - huile essentielle de citron
- huile essentielle de Buchu
- huile essentielle de Lavande aspic
- huile essentielle de Thym
- huile essentielle de Melaleuca

Menthol : - dans plus d'une centaine d'huiles essentielles de menthe.

Des médicaments à base d'huiles essentielles sont ainsi mis sur le marché. Citons Dolisos Santé Animale qui a commercialisé deux produits à base d'huiles essentielles pour les animaux domestiques : Canidor®S20, un gel nettoyant auriculaire pour les chats et les chiens, et Laesidine®, une crème dermique pour les chevaux. Canidor® se distingue nettement des autres nettoyants auriculaires par sa richesse en terpènes (eucalyptus, thym, lavande, origan, menthe, etc.).

1.2.2 EN PARFUMERIE

C'est le principal débouché des huiles essentielles. La cosmétologie et le secteur des produits d'hygiène sont aussi consommateurs, même si le coût élevé des produits naturels conduit à privilégier parfois les produits synthétiques [2]. Elles sont intégrées dans des analgésiques pour la peau, les produits solaires ainsi que de nombreux produits d'ambiance comme les liquides pour pots-pourris [33].

On les retrouve aussi dans des préparations pour bains (bains « calmants » ou « relaxants ») avec possibilité d'absorption percutanée de ces constituants [2].

Intégrées aux huiles de massage, leur teneur ne doit pas dépasser 3 à 4%. Il y a alors possibilité d'absorption percutanée [20].

Le menthol, par exemple, trouve une utilisation variée dans des produits tels que les dentifrices, mousses nettoyantes, aliments, cigarettes et des préparations pharmaceutiques orales. La production mondiale de menthe a été estimée à 3500 tonnes en 1984 et est certainement augmentée actuellement. L'huile de menthe poivrée est la troisième saveur mondiale, derrière les saveurs vanille et citron [8].

On distingue ainsi deux types d'utilisation :

- ▣ par les industriels dans diverses industries : le produit est contrôlé et la concentration en huile essentielle est faible.
- ▣ par le public quasi exclusivement (pots-pourris, recharge de diffuseurs) : il n'y a pas de contrôles et les concentrations en principes actifs sont importantes. La vente est libre pour la plupart des huiles essentielles. Il est facile de s'en procurer directement chez un commerçant ou d'en

commander par Internet. Certains sites localisés à l'étranger proposent d'ailleurs des huiles dont la vente est réglementée en France.

Le site « online store accessories » propose ainsi de nombreuses huiles essentielles « isolées, pures et naturelles ». On peut ainsi acheter de la sauge, proposée pour lutter entre autres contre les affections bactériennes [29].

1.2.3 DANS LES INDUSTRIES AGRO-ALIMENTAIRES

Certaines drogues sont utilisées en nature (épices et aromates), d'autres sous forme d'huiles essentielles ou de résinoïdes dispersés, encapsulés ou complexés. Si la réfrigération et d'autres moyens de conservation se sont substitués aux épices pour assurer la conservation des aliments, le développement de nouvelles pratiques culinaires (plats préparés, surgelés), le goût pour l'exotisme et les qualités gustatives, conduisent à une rapide augmentation de la consommation de ce type de produits. On note leur intégration dans : les boissons non alcooliques, les confiseries, les produits laitiers ou carnés, les soupes, les sauces, les snacks, les boulangeries, ainsi que la nutrition animale [2].

1.2.4 DANS DIVERSES INDUSTRIES

Ce sont surtout des industries chimiques qui utilisent des isolats (substances pures isolées des huiles essentielles) comme matières premières pour la synthèse de principes actifs médicamenteux, de vitamines, de substances odorantes, etc... [2].

Citons ainsi l'utilisation des isolats linalool, D-limonène dans des shampoings et sprays insecticides pour les chats et les chiens [13].

L'huile de Melaleuca, issue de la distillation de feuilles d'un arbre australien, le « australien tea-tree », a une forte utilisation dans ce pays. Elle est intégrée à des produits de lavage et utilisée comme ingrédient pour des préparations à but thérapeutique. Traitement d'allergies, piqûres d'insectes, boutons, irritations. Elle est incorporée à des désodorisants et des antiparasitaires externes. Elle a démontré des propriétés antibactériennes et antifongiques. Elle est également incorporée à des vaporisateurs pour inhalation et à des produits d'hygiène buccale. Elle est efficace sur des germes tels que : *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Salmonella typhi* [15].

Malheureusement, aucune étude scientifique ne donne pour le moment les concentrations minimales à respecter pour une bonne efficacité sans effets secondaires. La plupart des produits cosmétiques contiennent 3% à 10% d'huile, ce qui apparaît généralement suffisant pour un effet thérapeutique [36].

Il existe donc énormément de produits de consommation courante contenant des huiles essentielles et le grand public y sera souvent exposé. Utilisées en médecine traditionnelle, les huiles essentielles sont alors la source d'une possible automédication. Elles sont perçues avec un a priori très favorable de produits d'odeur agréable, qui sont naturels et par

conséquent non dangereux. L'exposition des hommes et des animaux à ces substances fortement concentrées est donc possible.

Conclusion générale sur ce chapitre reprenant les points importants :

- la composition des huiles essentielles est complexe
- ce sont des liquides volatils, de poids moléculaire assez faible, peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques
- présentes en faible quantité dans la plante (1 à 2% de la matière sèche), elles sont utilisées également sous forme concentrée
- elles ont une très bonne réputation (produit biologique, écologique, naturel)
- hors médicament, leur commerce est libre et les points de vente sont nombreux

2 TOXICITE DES HUILES ESSENTIELLES

2.1 TOXICOCINETIQUE DES HUILES ESSENTIELLES

La toxicocinétique des huiles essentielles est difficile à établir. En effet, si l'on peut étudier et décrire les effets biologiques et/ou pharmacologiques d'un monoterpène ou sesquiterpène pur, il est difficile (voire impossible) de parler de pharmacologie, pharmacocinétique ou de métabolisme d'une huile essentielle, c'est-à-dire d'un mélange d'une centaine de composés [2].

De plus, il n'existe pas encore d'études complètes et rigoureuses, de type « partie toxicologique » d'un dossier d'AMM. De nombreuses études sont réalisées par différents laboratoires, avec des objectifs différents, des conditions expérimentales très variables. Il est donc difficile de faire le point.

L'action de l'huile essentielle est assimilée à l'action de l'un de ses composants ou quelques-uns de ses composants, ainsi qu'à certains métabolites issus des biotransformations de ces composés.

A partir des informations fragmentaires disponibles, des mécanismes biophysiques de l'absorption, et des connaissances biochimiques, nous allons décrire la toxicocinétique des huiles essentielles.

2.1.1 ABSORPTION

2.1.1.1 Mécanisme général

L'absorption des huiles essentielles est possible par diffusion passive. La diffusion passive dépend de plusieurs paramètres :

Du xénobiotique :

- poids moléculaire faible
- hydrophilie
- lipophilie

De la surface d'échange :

- taille
- épaisseur
- temps de présence du xénobiotique sur la surface

Ce mécanisme ne nécessite pas d'énergie mais l'existence d'un gradient de concentration.

Les caractéristiques de ce transport sont :

- ▣ de la région à la concentration la plus forte vers celle à la concentration la plus faible

- ☒ pas d'apport énergétique
- ☒ pas de spécificité
- ☒ ne peut pas être saturé
- ☒ pas de phénomène d'inhibition compétitive [18].

Comme nous l'avons précisé dans la partie précédente, les constituants majeurs des huiles essentielles sont de petite taille (PM=150 à 200), sont peu solubles dans l'eau mais ont beaucoup d'affinité pour les solvants organiques. A priori, leur faible hydrosolubilité pourrait apparaître comme un obstacle, mais en fait cet inconvénient peut être compensé par la nature de la surface d'échange.

Dans le cadre d'une intoxication accidentelle et d'après l'utilisation des huiles essentielles détaillée dans la partie précédente, l'absorption de l'huile dans l'organisme peut se faire par trois voies :

- ☒ orale
- ☒ cutanée
- ☒ respiratoire

2.1.1.2 Voie orale

C'est le passage de la barrière gastro-intestinale. Cette membrane a une nature lipidique très marquée. Elle est composée d'une couche bimoléculaire de lipides dont les pôles hydrophobes sont dirigés vers l'intérieur et les pôles hydrophiles vers l'extérieur. Cette première épaisseur est recouverte en surface d'une couche monomoléculaire de protéines. Des pores aqueux interrompent cette membrane. Ces caractéristiques sont déterminantes pour comprendre cette absorption [18].

2.1.1.2.1 Conditions de franchissement

La condition principale est l'hydrosolubilité. L'huile essentielle ne peut être absorbée qu'après dissolution dans le tractus digestif. Le composé doit donc pour cette raison présenter une certaine hydrosolubilité. Toute fraction non dissoute ne peut traverser la membrane [18].

Le menthol par exemple est décrit comme :

- ☒ faiblement soluble dans l'eau
- ☒ très soluble dans l'alcool, chloroforme et éther
- ☒ librement soluble dans la paraffine [23]

2.1.1.2.2 Mécanismes de franchissement

Les seules données à ce sujet sont que les huiles essentielles sont « bien absorbées à travers les membranes muqueuses » [33]. Le camphre est décrit comme « rapidement absorbé par la peau et le tractus gastro-intestinal » [32]. Diffusion facilitée ou transport actif n'ont pas été mentionnés jusqu'alors dans les possibles mécanismes de franchissement des membranes.

En plus de la quantité de composé absorbée, il est également intéressant de connaître la vitesse à laquelle a lieu cette absorption. Elle conditionne le moment d'obtention du pic de concentration maximale [18].

Une étude cinétique sur l'absorption du menthol administré chez l'homme permet d'avoir quelques informations.

Dans cette étude, trois formes de menthol ingéré ont été testées :

- ▣ une capsule contenant du menthol
- ▣ une capsule placebo
- ▣ un bonbon ou thé à la menthe.

On a mesuré dans des échantillons sanguins (après un jeun de 48 heures de tout composé mentholé) la quantité de menthol retrouvé, à des temps différents :

Seul le menthol conjugué avec l'acide glucuronique a été détecté dans le sang ou les urines et quelle que soit l'administration du produit mentholé, la concentration maximale moyenne en menthol glucuronide est de : $C_{max} = 16.73 \pm 5.53$ micromoles/litre.

Le temps pour atteindre cette concentration est de : 61 ± 26 minutes [8].

Cette étude montre donc que le menthol est bien absorbé et assez rapidement. Les concentrations maximales sont obtenues environ une heure après l'administration. D'autres observations, non quantifiées, confirment que d'autres huiles essentielles sont rapidement absorbées par voie orale.

En fonction de la présentation, l'huile essentielle peut être plus ou moins biodisponible. Par exemple, dans la plante, la biodisponibilité sera plus faible qu'une présentation liquide. La présence de tensio-actifs (formulation fréquente des pot-pourris) peut également augmenter l'absorption des terpènes.

Conclusion : De façon générale, étant donné la relative homogénéité des terpènes des huiles essentielles, on peut prédire une bonne absorption par voie orale.

2.1.1.3 Voie cutanée

Par voie cutanée, l'absorption des huiles essentielles est également rapide [32] [33]. Les composés passent dans le sang et sont acheminés directement vers les organes sans passage par le foie ou les poumons. La biodisponibilité est donc quasi-totale car il n'y a pas de zones de pertes avant d'atteindre les sites d'action [18]. Cette voie d'entrée est donc particulièrement dangereuse.

Des investigations ont montré que le D-limonène est bien absorbé par la peau et que la concentration plasmatique maximale est atteinte 10 minutes après l'application topique [13].

Le shampoing d'une chienne présentant des signes d'intoxication suite à l'application d'huile de Pennyroyal effectué en moins d'une heure n'a pas sauvé

l'animal. On peut donc en déduire qu'une grande partie de l'huile a été absorbée en moins d'une heure [37].

La nature lipophile de ces huiles essentielles, comme l'huile de Melaleuca, potentialise leur absorption cutanée. De plus, l'absorption transcutanée peut être favorisée par l'application simultanée de solvants organiques (isopropanolol, éthanol) ou surfactants qui déplacent les lipides de la couche cornée et augmentent ainsi la perméabilité de la peau [15].

Certaines huiles essentielles sont utilisées comme amplificateurs du passage transcutané, dans l'industrie pharmaceutique.

Si des lésions existent sur la peau, le passage cutané sera d'autant plus important.

L'application cutanée des huiles essentielles peut être suivie d'une absorption par voie orale si l'animal se lèche. Il faudra tenir compte de cette possibilité.

2.1.1.4 Voie respiratoire

Les huiles essentielles peuvent atteindre l'épithélium alvéolaire. A partir de cet épithélium, les différents composés peuvent être absorbés et se retrouver dans l'organisme. Nous ne disposons pas d'informations sur cette voie, mais il est possible de prévoir une absorption importante et rapide.

On sait seulement que le D-limonène de l'essence de citron, par marquage isotopique, a démontré sa présence dans le tissu pulmonaire [42].

Cette voie reste donc importante dans l'absorption des huiles essentielles : citons le fort développement actuel de l'aromathérapie. La consommation de cigarettes à l'eucalyptus illustre le même mode d'absorption, et les conséquences sont parfois importantes, comme nous le verrons ultérieurement.

Conclusion : Les huiles essentielles sont rapidement et bien absorbées. L'exposition au toxique est liée à la voie d'absorption :

- ☒ la voie orale implique la voie respiratoire (l'ingestion induit l'inhalation)
- ☒ la voie cutanée implique la voie orale (par léchage) et respiratoire.

2.1.2 DISTRIBUTION

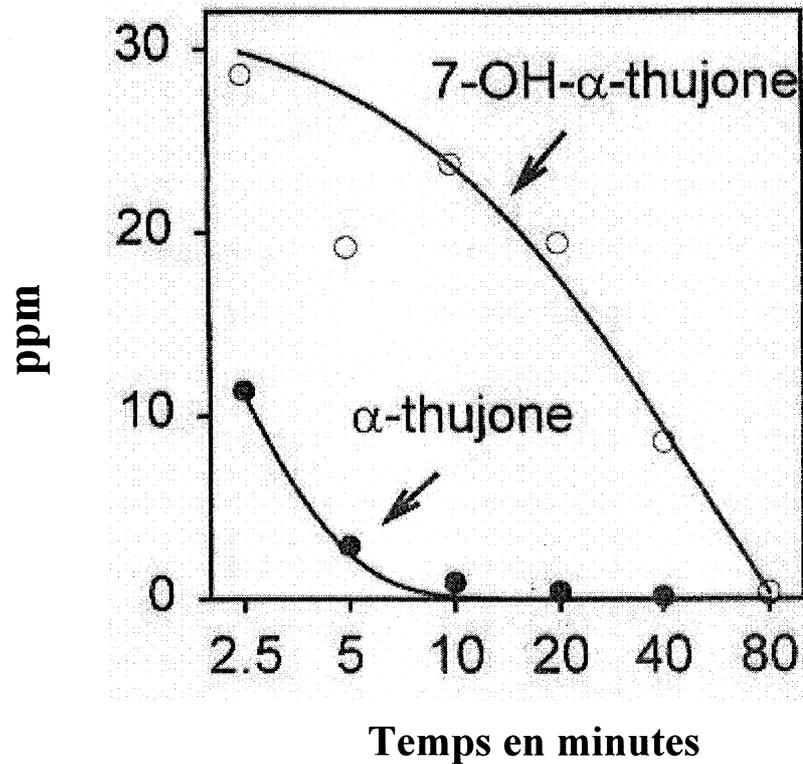
Il n'y a pas d'éléments sur la distribution des huiles essentielles dans l'organisme. En fonction des structures moléculaires de ces composés et de leurs propriétés physiques, on peut prévoir une distribution large à l'intérieur des cellules.

Indirectement, le passage à l'intérieur des cellules est confirmé par les biotransformations catalysées par des enzymes intracellulaires [9].

Les composés sont solubles dans les solvants organiques apolaires; on peut donc prévoir leur passage, voire leur accumulation dans les organes riches en lipides comme le système nerveux central. Ainsi, la thuyone est retrouvée dans le cerveau de souris dans les expériences décrites à propos de la neurotoxicité de ce terpène.

La figure suivante illustre le passage de la thuyone dans le système nerveux central, d'après [12] :

Figure 5 : taux de thuyone dans le cerveau de souris



A priori, rien ne s'oppose à un passage placentaire, donc en cas d'intoxication d'une femelle gestante, les fœtus pourront également être intoxiqués.

Conclusion : La distribution est rapide et large.

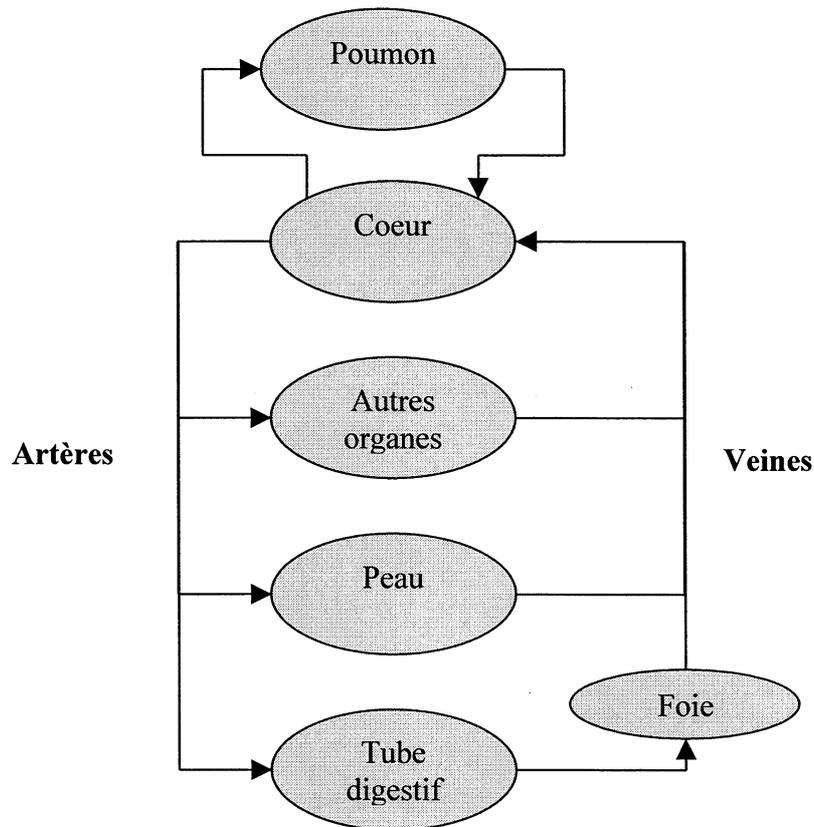
2.1.3 BIOTRANSFORMATIONS

Ce sont des réactions enzymatiques intervenant dans les organes traversés. Le composé est alors biotransformé en métabolites. Tous les organes contiennent des enzymes de biotransformation, mais les quantités varient : c'est d'abord le foie puis les reins et les poumons, la peau, la muqueuse intestinale, et enfin les autres organes : système nerveux, muscles...

On envisage deux types de biotransformations : l'effet premier passage et les biotransformations après distribution dans l'organisme.

L'importance de l'effet premier passage dépend de la voie d'administration. L'effet premier passage peut diminuer la biodisponibilité du xénobiotique, comme l'illustre le schéma suivant :

Figure 6 : circulation générale d'un composé dans l'organisme



L'effet premier passage le plus important se retrouve avec la voie orale. Il n'y a pas de données sur le premier passage intestinal. Nous ne parlerons que du premier passage hépatique et pulmonaire. L'étude de ces biotransformations est intéressante dans le cadre d'une toxicité chronique (lésions de nécrose progressives du foie et des poumons).

2.1.3.1 Organes des biotransformations

L'effet premier passage consiste en une perte du composé initial par métabolisme. C'est l'action des enzymes d'un organe. Le composé est transformé en produits appelés métabolites [18].

Des réactions enzymatiques peuvent intervenir dans la muqueuse intestinale avant même que le composé initial n'ait atteint la circulation générale. Il peut donc y avoir une perte de substance à ce niveau, mais nous n'avons pas de données à ce sujet. L'effet premier passage au niveau de la muqueuse intestinale et de la peau est négligeable.

Le foie est quant à lui une véritable « usine » à métabolites de part l'importance des enzymes présentes et leur intensité d'action. Il est le lieu d'un premier passage hépatique.

Les poumons sont également le lieu d'un premier passage si l'administration est respiratoire. L'activité enzymatique pulmonaire est non négligeable et même si son

intensité apparaît moins importante que dans le foie, de nombreuses réactions sont à noter.

Ainsi, les biotransformations sont :

- ▣ responsables de la transformation du xénobiotique avant qu'il n'atteigne la cible : c'est le premier passage
- ▣ responsables de l'élimination métabolique du xénobiotique essentiellement par le foie.

2.1.3.2 Différentes biotransformations

Il existe de nombreuses enzymes qui catalysent les réactions de biotransformations. En 1959, Williams classe ces réactions en :

- ▣ réactions de phase 1 : oxydations, réductions, hydrolyses
- ▣ réactions de phase 2 : conjugaisons comme des glucuronidations, sulfoconjugaisons, acylations, méthylations, conjugaisons avec le glutathion.

La plupart des oxydations sont catalysées par des oxygénases microsomiales. Trois classes d'enzymes interviennent :

- ▣ les monoamines oxydases
- ▣ les flavin monooxygénases
- ▣ le cytochrome P 450, dont les nombreuses isoenzymes sont les plus importantes [27].

Les réactions de biotransformations des terpènes les plus fréquentes sont les oxydations par les CYP450, les glucuronoconjugaisons et les conjugaisons avec le glutathion. On peut ainsi citer la glucuronoconjugaison du menthol [8], les oxydations catalysées par le CYP450 et le rôle du glutathion [9] [38] [15], l'importance du CYP450-3A dans la toxicité du germander [21].

Détaillons particulièrement le rôle du glutathion. Il se conjugue avec des composés hautement électrophiles. Ce mécanisme est important afin de supprimer l'action potentiellement toxique des composés électrophiles sur les tissus [27].

2.1.3.3 Formation de métabolites

Ces réactions aboutissent à :

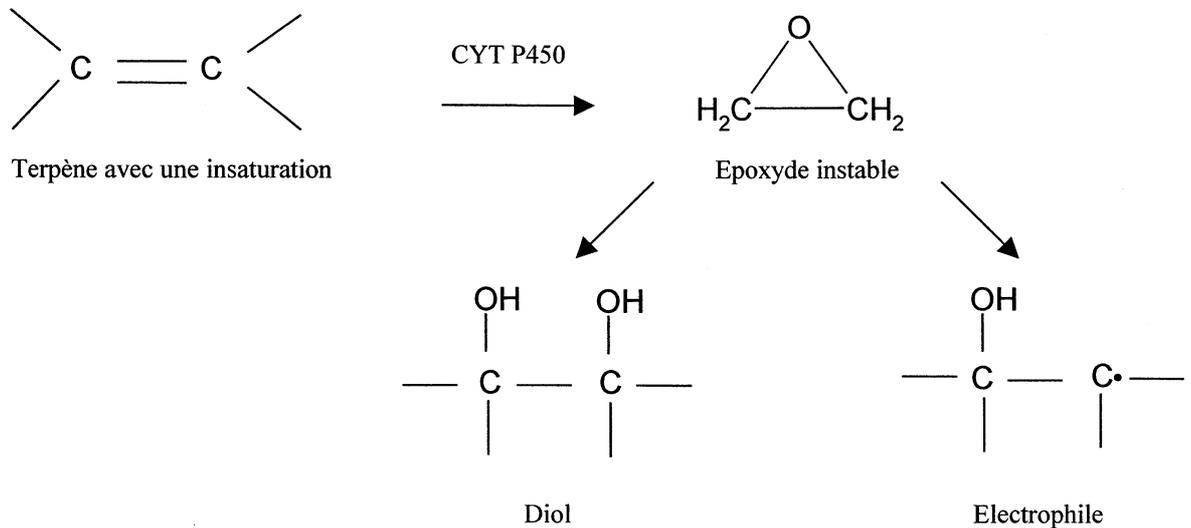
- ▣ un métabolite inactif
- ▣ un métabolite plus actif, réactif.

Trois cas peuvent être envisagés pour le métabolite actif :

- ▣ métabolite responsable de l'activité dans sa totalité
- ▣ métabolite dont l'activité se surajoute à celle du composé d'origine
- ▣ métabolite à l'origine d'effets indésirables c'est à dire toxique [18].

Les réactions métaboliques sont donc nombreuses et aboutissent à des métabolites inactifs ou réactifs comme des électrophiles. On peut établir le schéma suivant :

Figure 7 : schématisation de la biotransformation d'un terpène



2.1.4 ELIMINATION

Il existe deux possibilités :

- ▣ soit le composé est éliminé directement par des fonctions d'excrétion (rénale, biliaire)
- ▣ soit il est transformé en métabolites plus hydrosolubles et plus facilement excrétés [18].

Le temps de demi-vie du composé est un paramètre qui dépend de ses caractéristiques de distribution et d'élimination (absorption, diffusion dans les organes, clairance d'organes).

On peut citer les temps de demi-vie du menthol dans le plasma :

- ▣ temps demi-vie moyen : 56 +/- 8 min avec une capsule de menthol
- ▣ 43 +/- 16 min avec un bonbon ou du thé à la menthe.

Ce temps varie donc sensiblement selon le mode d'administration.

Dans les urines, ce temps de demi-vie est de :

- ▣ 75 +/- 22 minutes avec les capsules
- ▣ 74 +/- 15 minutes avec les bonbons ou le thé.

On a retrouvé dans les urines au bout de 24 heures du menthol conjugué sous forme de menthol glucuronide à des taux de :

- ▣ 45.6 % +/- 11.5% pour les capsules
- ▣ 56.6 % +/- 1% dans les bonbons et le thé [8].

Autre exemple, le citral (mélange de deux aldéhydes isomères) est rapidement métabolisé et éliminé sous forme d'acide-2 carboxylique dans l'urine des lapins [15].

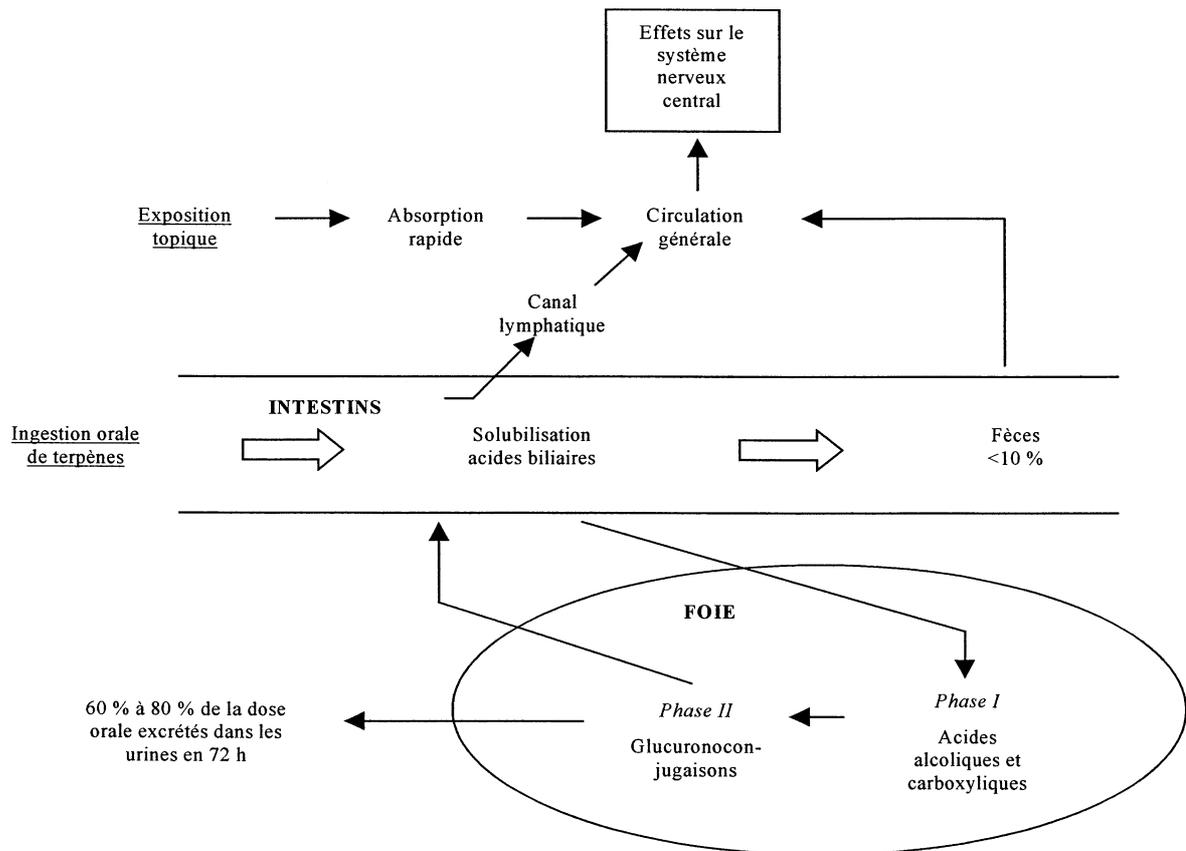
Chez le rat et le cochon d'Inde, l'excrétion urinaire du métabolite du p-cymène est à peu près complète en 48 heures. De même, 75 à 95% du D-limonène administré par voie orale ont été excrétés sous forme de métabolites urinaires en 2 à 3 jours chez différentes espèces animales ainsi que chez l'homme [15].

L'élimination de ces composés est donc rapide, sans bioaccumulation, malgré une forte affinité pour les tissus riches en lipides. L'élimination de 90% des composés est faite en deux jours. Elle est surtout urinaire mais une faible partie est éliminée dans les fèces et une très faible partie par voie respiratoire et cutanée [36].

On ne sait pas si les insuffisants rénaux ou hépatiques ont une sensibilité particulière à ces composés mais on peut imaginer que cela influence l'élimination.

Après excrétion biliaire des métabolites, un cycle entéro-hépatique peut se mettre en place [figure 8].

Figure 8 : voies métaboliques proposées pour les terpènes principaux de l'huile de Melaleuca



La conséquence du cycle est une réabsorption des terpènes. L'intoxication peut alors durer plus longtemps (c'est en fait une deuxième intoxication).

Conclusion : Nous venons de voir que les huiles essentielles avaient une absorption rapide et qu'elle pouvait être importante. La distribution dans l'organisme est large. L'élimination est rapide et il n'y a pas de bioaccumulation. Les composés des huiles essentielles peuvent donc atteindre leurs cibles et être à l'origine d'effet toxique.

2.2 PATHOGENIE

2.2.1 NOTION DE DOSE TOXIQUE

Les doses à partir desquelles un effet toxique a été cliniquement observé (troubles, voire mortalité) ont été déterminées. Différents paramètres illustrent cette toxicité :

2.2.1.1 Dose journalière acceptable

Pour le menthol chez l'homme, elle a été estimée à 0.2 mg/kg/j [40].

La dose recommandée de pulégone dans les bonbons à la menthe est de 250 ppm et de 20 ppm dans tous les autres aliments et boissons.

Pour l'huile de térébenthine en Grande Bretagne, l'exposition limite est de :

- ▣ 100 ppm à long terme
- ▣ 150 ppm à court terme [23].

2.2.1.2 Dose toxique

C'est celle à partir de laquelle on observe une toxicité clinique :

Pour le camphre, une ingestion de plus de 50 mg/kg entraîne une toxicité neurologique chez l'homme en hypo (coma) [10].

Pour l'huile de Pennyroyal, la dose toxique chez l'homme semble être de 500 mg/kg (425 mg/kg de pulégone) et chez le chien, appliquée sur la peau, elle est estimée à 2000 mg/kg soit 1600 mg/kg de pulégone [37].

Le « pois-index » de 1994 établit que l'ingestion de plus de une once d'huile de Melaleuca (environ 28 grammes) induit des signes cliniques chez l'homme [5].

Le thymol, administré par voie orale, peut provoquer des douleurs abdominales voire un léger collapsus à des doses de 0.3 à 0.6 gramme [42].

L'alpha thuyone, administrée chez la souris par voie intra-péritonéale, entre 30 et 45 mg/kg, entraîne une rigidité de la queue dans les 2 minutes suivie d'une flexion du tronc et d'une activité clonique des antérieurs, s'étendant à des contractions cloniques et toniques généralisées. Elles aboutissent à la mort ou un retour à la normale [12].

L'ingestion d'un minimum de 1 ml d'huile d'eucalyptus entraîne un coma chez l'homme [32].

2.2.1.3 Dose létale

La dose létale de menthol, chez l'homme et par voie orale, a été estimée à environ 2 grammes [23].

La thuyone, deux fois plus toxique que l'huile essentielle d'absinthe, peut tuer un chien avec seulement 0.3 grammes [42].

1.25 g/kg d'huile d'hysope tuent un rat par voie intrapéritonéale, ainsi que 3.2 g/kg d'huile de sauge [25].

La dose létale de l'eucalyptol par voie orale se situe aux environs de 10 ml chez l'homme [42].

Les DL 50 sont de :

- ▣ La DL50 par voie orale du D-limonène chez le rat est de : 5g/kg. La substance est donc placée sur la liste des substances généralement peu dangereuses [13].
- ▣ La DL 50 dermale chez le lapin ou orale chez le rat est comprise pour l'huile de Melaleuca, entre 2 et 5 g/kg, ce qui est considéré comme modéré [15].
- ▣ La DL50 de l'eucalyptus et l'eucalyptol est estimée à quelques grammes par kilogrammes chez les rongeurs, voie d'administration non précisée [32].
- ▣ La DL50 VO du thymol chez le rat est de : 980 mg/kg [3].
- ▣ La DL50 VO du menthol chez le rat est de : 3180 mg/kg [3].
- ▣ Chez la souris, la DL50 de l'alpha-thuyone après administration intrapéritonéale est estimée à 45 mg/kg [12]. La DL50 VO est de 134.2 mg/kg.

Conclusion : La toxicité des huiles essentielles est donc variable en fonction des composés et de la voie d'administration. Au vu des données citées précédemment, les huiles essentielles à l'intérieur des plantes posent peu de problèmes. En revanche, des solutions concentrées d'huiles essentielles peuvent être responsables de toxicité. C'est le cas de la sauge : la plante est en vente libre et utilisée comme aromate, alors que l'huile essentielle est toxique et son utilisation réglementée.

2.2.2 IRRITATION LOCALE

Les huiles essentielles peuvent provoquer une irritation de la peau, des muqueuses, des yeux, voire des oreilles. Ce sont des toxicités aiguës et rapides.

On a observé que le traitement expérimental de chats avec du D-limonène (sous forme d'imprégnation du pelage puis séchage) entraînait notamment une forte irritation scrotale persistante bien après la disparition des autres symptômes [14].

Des statistiques du Centre National de Contrôle de l'Empoisonnement Animal montrent que 35% des chats exposés à des liquides de pots-pourris présentent des ulcères buccaux [33].

Expérimentalement, l'huile de Melaleuca a démontré une ototoxicité chez le cochon d'Inde. Réputée pour traiter les otites externes et moyennes, cette étude a voulu souligner l'éventuelle toxicité de cette huile. Les potentiels d'action des différentes parties de l'oreille ont été mesurés avant et après instillation de l'huile dans l'oreille moyenne. Trente minutes après l'instillation, l'huile entraîne une élévation du potentiel d'action à 20 kHz. Une concentration plus faible en huile ne cause pas de changement significatif de ce potentiel. Les résultats suggèrent que de fortes concentrations d'huile de Melaleuca appliquées pendant des temps relativement courts dans l'oreille peuvent entraîner une ototoxicité dans la région de la cochlée [44]. On imagine facilement les dégâts que pourraient causer l'instillation de ce produit dans les oreilles d'un animal domestique par un propriétaire connaissant la réputation curative de cette huile.

Si quelques informations sont disponibles sur les huiles essentielles traditionnelles, le problème se pose actuellement pour des huiles essentielles « exotiques » dont l'utilisation est de plus en plus répandue mais dont la toxicité n'est pas encore connue. Avec l'expansion de l'aromathérapie et la mondialisation des échanges commerciaux, de nouvelles plantes à huiles essentielles sont introduites, conseillées sur les marchés occidentaux, les aromathérapeutes étant convaincus que ces huiles sont naturellement bonnes pour la santé et sans danger. La toxicité de ces nouvelles huiles essentielles n'a pas été étudiée (notamment sur la peau) et leur utilisation est donc potentiellement dangereuse. On peut ainsi citer [20] :

- ▣ Ravensara aromatica, de Madagascar, qui a une composition similaire à celle d'Eucalyptus globulus, contenant principalement du 1,8-cinéole.
- ▣ Les huiles de Manuka et Kanuka, provenant de Nouvelle Zélande, les deux ayant des compositions chimiques et des actions très différentes.
- ▣ Pampa muna ou Satureya boliviana, une nouvelle herbe bolivienne de composition comparable à la Pennyroyal qui contient beaucoup de pulégone.

Ces nouvelles plantes sont répertoriées d'après [20] dans le tableau ci-après :

Tableau 3 : nouvelles et potentielles huiles essentielles toxiques, ou phytols ou huiles infusée utilisées en aromathérapie

Nom commun	Nom latin	Toxicité
Armica	Armica montana	Empoisonnement Allergie cutanée
Calendula	Calendula officinalis	Avortement possible
Centella	Centella asiatica	Photosensibilisation Prurit
Comfrey	Symphytum officinale	Hépatotoxique Carcinogène
Devil's claw	Harpagophytum procumbens	Hypoglycémiant
Dragon's blood	Croton perdicipes	Sensibilisation cutanée
Echinacea	Echinacea purpurea	Sensibilisation cutanée Hépatotoxicité ?
Fenugreek	Trigonella foenum-graecum	Hypoglycémiant
Kanuka	Kunzea ericoides	Toxicité non étudiée
Lime blossom	Tilia sp.	Cardiotoxique
Manuka	Leptospermum scoparium	Toxicité non étudiée
Meadowsweet	Filipendula ulmaria	Irritant gastrique Bronchospasme
Molle	Schinus molle	Irritation cutanée Sensibilisant
Muna	Minthostachys spicata	Toxicité non étudiée
Pampa muna	Satureya boliviana	Irritant Hépatotoxique
Pennyroyal	Mentha pulegium	Fatal à fortes doses
Peru balsam	Myroxylon pereira	Sensibilisation cutanée
St John's wort	Hypericum perforatum	Photosensibilisation
Wormwood	Artemisia absinthium	Neurotoxique Déficience rénale

2.2.3 ALLERGIE CUTANEE

L'huile australienne « tea tree oil » ou huile de Melaleuca est très populaire. Sa réputation de guérir tous les problèmes cutanés fait que de nombreux produits disponibles en contiennent. Malgré l'enthousiasme soulevé par cette huile, quelques cas d'allergie cutanée ont été rapportés. A la « Skin and Cancer Foundation » de Sydney, sur 28 volontaires testés avec cette huile par des patchs cutanés, 3 ont mal réagi au produit. Ils ont également fortement réagi aux constituants de l'huile de Melaleuca. (fraction en sesquiterpènes de l'huile) [34].

Des études expérimentales sur l'action des produits de dégradation des monoterpènes de l'huile de Melaleuca ont été réalisées chez le cobaye. Il en est ressorti que ces produits de dégradation (péroxydes, époxydes et endoépoxydes), issus de la photooxydation au bout de quelques jours à quelques mois, sont les responsables du développement d'une allergie de contact [11].

2.2.4 HEPATOTOXICITE

Les constituants des huiles essentielles ne sont pas directement hépatotoxiques. Ce sont les réactions de biotransformation qui sont responsables de la formation de métabolites hépatotoxiques.

Le foie, organe très riche en enzymes de biotransformation, produit de nombreux métabolites électrophiles. C'est ainsi l'organe le plus exposé. Mais d'autres organes comme les reins ou les poumons peuvent également produire des métabolites électrophiles. Une toxicité de ces organes est donc également possible.

L'hépatotoxicité après bioactivation et formation d'électrophiles est illustrée par deux exemples assez bien documentés : l'hépatotoxicité de la pulégone et celle de la germandrée.

2.2.4.1 Etude de la pulégone

La pulégone est le principal terpène de l'huile de Pennyroyal (menthe pouliot en Europe et *Hedeoma pulegioides* en Amérique), toxique et responsable d'accidents mortels. Pour cette raison, le métabolisme de ce terpène a été largement étudié et la chaîne métabolique élucidée.

2.2.4.1.1 Les constituants de l'huile de Pennyroyal responsables de la toxicité hépatique et pulmonaire

Le terpène majeur est la R-(+)-pulegone, constituant 80 à 90% de l'huile essentielle. Par des méthodes de chromatographie sur gel, différentes fractions de l'huile ont été séparées et testées sur des souris. Seules les fractions contenant la pulégone ont provoqué de véritables lésions sur les organes. Dans tous les cas, les lésions hépatiques sont plus importantes que les lésions pulmonaires.

Il a été démontré que l'alpha-isopropylidène cétone intervenait dans la toxicité hépatique et pulmonaire de nombreux terpènes. La réduction de chaque groupe cétonique, comme dans le pulegol, élimine complètement les effets toxiques. L'isomérisation en une structure cyclique, comme l'isopulégone, diminue le potentiel toxique et l'isomérisation d'une position endocyclique (comme la pipéridone) élimine les effets toxiques [9].

La combinaison d'une endocyclisation et d'une exocyclisation, comme dans la pipéritone, diminue le potentiel toxique [9].

La suppression de l'unité isopropylidène comme dans la R-(+)-beta methyl cyclohexanone, élimine l'hépatotoxicité et la toxicité pulmonaire. Alors que la suppression du groupe méthyl, comme dans la cyclohexylidénylcyclohexanone, diminue seulement le pouvoir toxique [9].

Les produits de l'oxydation comme la pulégone époxyde ne sont pas toxiques [9].

L'isopulégone époxyde est aussi toxique que la pulégone [9].

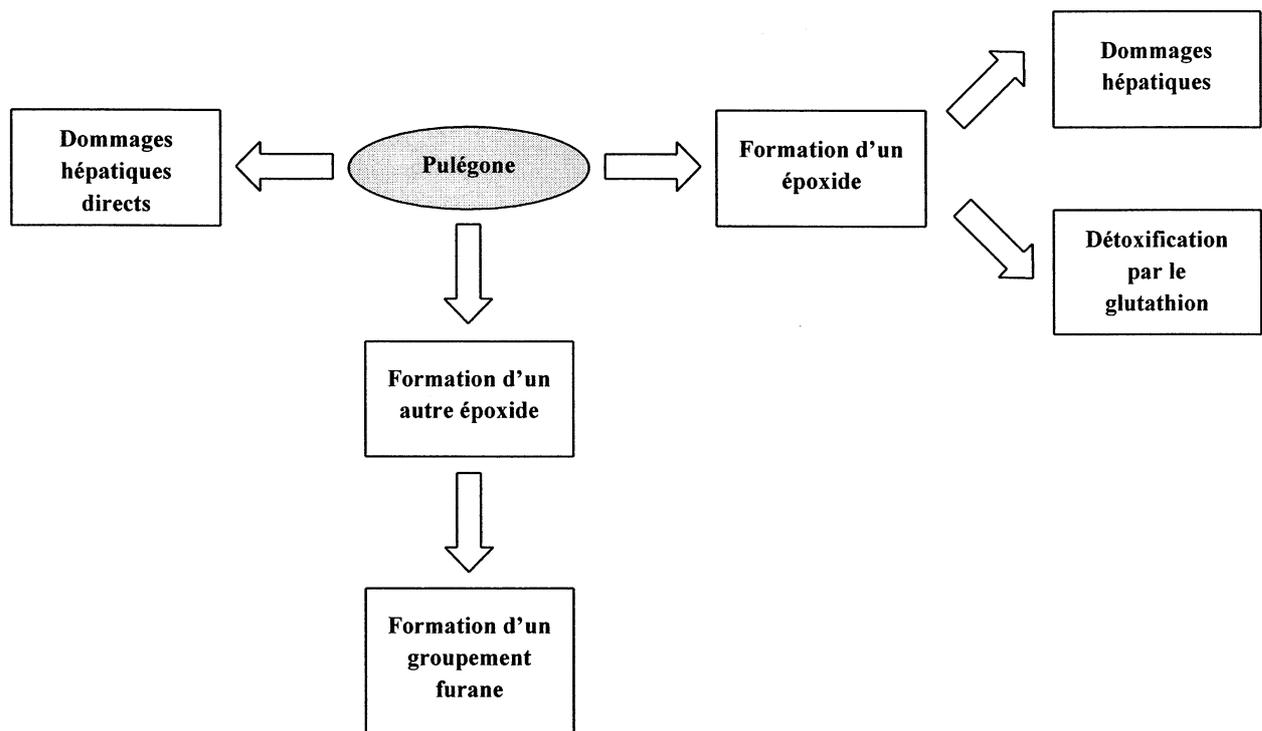
Le menthofurane est le plus toxique des métabolites [9].

L'huile de Pennyroyal et la R-(+)-pulégone ont une toxicité comparable, induisant un niveau 2 de nécrose (nécrose de 6 à 25 % des hépatocytes) avec une dose de 300 microgramme/kilogrammes [9].

L'isomère S-(-)-pulégone atteint le tiers de la toxicité hépatique de la R-(+)-pulégone [9].

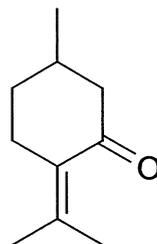
D'après le tableau récapitulatif de la toxicité de la pulégone, on peut schématiser le mode d'action de la pulégone [38] :

Figure 9 : mode d'action de la pulégone



La pulégone, dont la formule est illustrée ci dessous, présente un groupement cétone et un groupement isopropylidène en position alpha par rapport à la cétone.

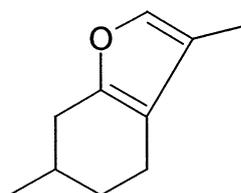
Figure 10 : la pulégone



A priori, d'après les études structure/toxicité, la présence de la cétone et d'un radical isopropylidène en position alpha est nécessaire pour l'hépatotoxicité (en réalité pour la formation d'un électrophile après bioactivation par le CYP450). On doit donc considérer tous les terpènes présentant le radical et la fonction cétone comme hépatotoxiques.

Mais ce ne sont pas les seuls groupements responsables d'hépatotoxicité car le menthofurane par exemple (métabolite de la pulégone), qui a une structure différente, est également hépatotoxique.

Figure 11 : le menthofurane



D'autres études structure/toxicité doivent être faites afin de caractériser les groupements bioactivables et permettre ainsi, d'après les formules, de prévoir la toxicité du composé.

2.2.4.1.2 Rôle du glutathion

Comme nous l'avons déjà précisé, le glutathion protège les tissus de l'action de nombreux intermédiaires réactionnels. C'est un « piège » à radicaux, à électrophiles. Mais la quantité de glutathion est limitée dans la cellule. Si on dépasse un certain seuil, il ne neutralise plus les radicaux ou électrophiles qui réagissent alors avec des nucléophiles (lipides insaturés entraînant une peroxydation des membranes, protéines, ARN, ADN, et donc une nécrose cellulaire).

Le taux de glutathion dans le foie de souris traitées avec des doses toxiques d'huile de Pennyroyal ou de R-(+)-pulégone, diminue de 75% en 3 heures. Cette chute est suivie par une forte augmentation des taux plasmatiques de GTP (glutamique pyruvique transaminase). Le menthofurane, en comparaison, ne provoque qu'une modeste diminution (25%) du taux hépatique de glutathion mais les taux plasmatiques de GTP augmentent plus rapidement.

Conclusion : La pulégone est le terpène principalement responsable de l'effet toxique de l'huile essentielle de Pennyroyal. L'huile et le terpène ont des effets comparables sur la diminution du glutathion et l'augmentation des taux de GTP. Le menthofurane ne cause qu'une faible diminution du glutathion. La toxicité de la pulégone est non négligeable et doit être considérée avec sérieux. En effet, elle est intégrée dans de nombreux aliments à base d'huile essentielle de menthe. Des doses recommandées ont donc été établies par la Flavor Industry. Ainsi, la dose

maximale de pulégone autorisée dans les bonbons à la menthe est de 250 ppm, et dans les autres aliments et boissons de 20 ppm [9].

2.2.4.2 Cas de la germandrée

Elle a été étudiée en raison d'une épidémie d'hépatites suite à l'ingestion de capsules de germandrée ou de thé de germandrée en France. L'utilisation d'infusions était jusqu'alors inoffensive. Mais de la germandrée en poudre a été commercialisée en France comme adjuvant de régimes amaigrissants. 26 cas d'hépatites ont été enregistrés par des centres de pharmacovigilance.

La plante contient une huile essentielle mais aussi des flavonoïdes et des diterpènes lactoniques [2]. La toxicité observée peut être due à l'ensemble des composés.

2.2.4.2.1 Composition chimique et expérimentation

La germandrée contient des diterpénoïdes et du menthofurane. Ces composés sont activés par un cytochrome P450 en métabolites réactionnels (époxydes et/ou aldéhydes insaturés). Différentes fractions ont été administrées par intubation gastrique à des souris. Certaines de ces souris ont reçu des pré-traitements. L'hépatotoxicité a été mesurée par l'analyse des taux d'ALAT (alanine amino transférase) et par des coupes du foie.

2.2.4.2.2 Résultats

On a comparé l'activité des ALAT suite à l'administration d'une fraction contenant les diterpénoïdes de la germandrée et d'une dose de 1.25 g/kg de thé de germandrée lyophilisé. 24 heures après l'administration respective de ces deux échantillons, l'activité des ALAT est maximale avec les diterpénoïdes. Quant au thé, il induit une augmentation de 28% du taux de glutathion.

Il a été conclu que l'hépatotoxicité de la germandrée provenait entièrement des diterpénoïdes. C'est l'action des cytochromes P450 qui induit la toxicité. Lors d'administration d'inhibiteurs du cytochrome P450 trente minutes avant celle du thé, l'hépatotoxicité est considérablement diminuée.

Quant aux pré-traitements par des inducteurs des cytochromes P450, ils ont des résultats différents : la dexaméthasone, le clotrimazole, augmentent l'hépatotoxicité.

2.2.4.2.3 Rôle du glutathion

Beaucoup de métabolites hépatotoxiques sont détoxifiés par cette molécule. Un épuisement du glutathion entraîne une augmentation de la toxicité.

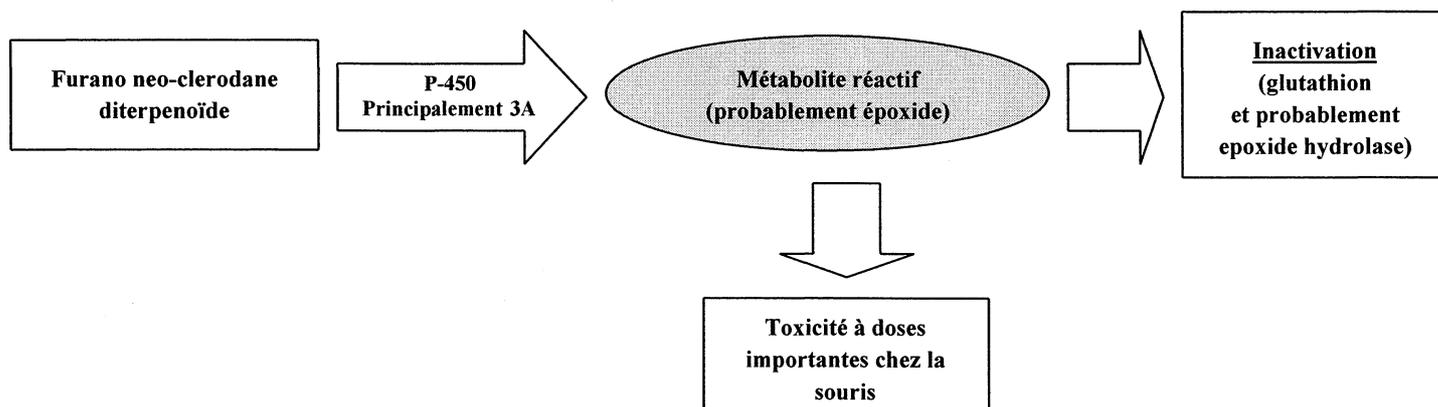
2.2.4.2.4 Atténuation de l'hépatotoxicité par des inducteurs de l'époxyde hydrolase

Le diterpénoïde de la germandrée possède une moitié furane. Beaucoup d'autres composés furaniques sont activés par le cytochrome P450 en époxydes réactifs, détoxifiés à la fois par la conjugaison avec le glutathion et par action de l'époxyde hydrolase. On a testé les effets d'un pré-traitement avec deux inducteurs de l'époxyde hydrolase : l'hépatotoxicité est atténuée. C'est la fraction furane du diterpénoïde qui est toxique dans la germandrée. Deux types de métabolites

réactionnels sont détoxifiés par conjugaison avec le glutathion (aldéhydes) et par action de l'époxyde hydrolase (époxydes). Cette étude suggère la formation d'époxydes réactifs car la toxicité est atténuée à la fois par le glutathion et les inducteurs de l'époxyde hydrolase.

Mécanisme hypothétique sur l'hépatotoxicité de la germandrée, d'après [21] :

Figure 12 : hépatotoxicité de la germandrée



Conclusion : Le mécanisme est donc semblable à celui décrit pour la pulégone et la toxicité n'est a priori pas due à l'huile essentielle mais aux diterpènes lactoniques et à la présence du noyau furane sur ces composés. Suite à l'épidémie d'hépatite, la germandrée a été interdite en France (utilisation uniquement pharmaceutique, arrêté publié le 23.05.92).

2.2.5 TOXICITE RESPIRATOIRE

On dispose de peu de données sur cette toxicité. D'après les cas bibliographiques et expérimentaux, les huiles ne sont pas irritantes mais il faut rester vigilant car comme nous l'avons déjà signalé, des traces de D-limonène ont été retrouvées dans le tissu pulmonaire [42].

L'autopsie d'une jeune femme décédée à la suite de l'ingestion d'huile de Pennyroyal a montré des lésions pulmonaires étendus comme des hémorragies intra-alvéolaires et la formation d'une membrane hyaline [9]. L'autopsie d'un chien intoxiqué à l'huile de Pennyroyal a également montré des lésions pulmonaires : congestion, œdème, zones hémorragiques [37]. Cette toxicité est sûrement due à des mécanismes semblables : biotransformations produisant des électrophiles.

2.2.6 NEUROTOXICITE

2.2.6.1 Une neurotoxicité connue depuis longtemps

Comme nous l'avons précisé, les huiles essentielles passent bien la barrière hémato-méningée du système nerveux. Les exemples de neurotoxicité sont nombreux et certains sont connus depuis longtemps.

La thuyone a un effet neurotoxique bien connu. C'est le terpène principal de l'huile de « wormwood » (herbe à vers) qui entre dans la composition de l'absinthe. Cette liqueur vert émeraude était très populaire fin 19^{ième} et début 20^{ième} siècle. De nombreux artistes et écrivains comme Vincent Van Gogh, Henri de Toulouse-Lautrec et Charles Baudelaire en consommait régulièrement. Elle induisait souvent des hallucinations et a contribué à des psychoses et des suicides. Responsable de nombreux problèmes de santé, elle fut bannie de nombreux pays dès le 20^{ième} siècle mais son utilisation persiste illégalement voir légalement dans certains pays comme la république Tchèque [12].

L'anéthole, (et surtout sa forme synthétique) induit des convulsions cloniques, une excitation psychique et des lésions hépatiques [42].

La pinocamphone, (terpène de l'huile essentielle d'hysope), provoque des convulsions et des crises d'épilepsie [42].

L'essence de romarin est convulsivante, et le menthol peut inhiber les réflexes et même induire une paralysie bulbaire. Il provoque un spasme de la glotte et son utilisation est contre-indiquée chez l'enfant [42].

Les effets convulsivants de nombreuses huiles essentielles sont attribués à la présence des terpènes suivant : camphre, pinocamphone, cinéole, pulegone, sabinylacetate, fenchone [4].

2.2.6.2 Mécanismes de la neurotoxicité

Les mécanismes d'intoxications chroniques ont été évoqués avec l'étude des biotransformations et des réponses ont été données à ce sujet. Nous nous intéresserons donc ici au mode d'action des huiles essentielles dans les intoxications aiguës.

Jusqu'à présent, le mode d'action des terpènes dans les intoxications aiguës était inconnu. Ainsi, comme avec l'huile de Melaleuca, on ne pouvait que mettre en parallèle les deux toxicités sans en connaître le mode d'action. Des symptômes d'intoxication aiguë étaient observés sans en connaître le mécanisme.

Des hypothèses ont d'abord été formulées puis un mécanisme pharmacologique a été démontré.

2.2.6.2.1 *Hypothèses sur le mode d'action du D-limonène*

A) Les symptômes de l'intoxication

Lors d'intoxications par le D-limonène, une hypersalivation et des signes nerveux comme de l'ataxie et des trémulations musculaires ont été observés. Ces signes s'accompagnent d'une hypothermie. Le retour à la normale, c'est à dire une abolition des signes nerveux, coïncide avec une augmentation de la température corporelle jusqu'à une valeur normale. Les mécanismes d'action du D-limonène et les causes de la chute de la température sont toujours inconnus. Une perte d'eau évaporée, une dépression du système nerveux, ou une perturbation métabolique restent à explorer.

B) Hypothèses sur les signes nerveux

Les trémulations musculaires servent peut être à rétablir la température corporelle. Le D-limonène est bien absorbé par la peau et la concentration maximale dans le sang est atteinte en 10 minutes après l'application du topique. Le monoxide de D-limonène a une action vasodilatatrice directe quand il est administré par voie I.V à des chiens anesthésiés. Une vasodilatation généralisée des vaisseaux cutanés chez les chats traités pourrait entraîner une baisse associée de la pression sanguine, ce qui pourrait alors expliquer l'ataxie et l'hypothermie [14].

Ces explications restent néanmoins toutes à démontrer mais si elles se confirment, la neurotoxicité serait alors indirecte, suite à l'effet sur la vascularisation. L'exemple suivant est lui parfaitement démontré depuis peu.

2.2.6.2.2 *Toxicité de l'alpha thuyone*

A) L'alpha-thuyone : terpène majeur de l'absinthe

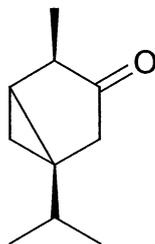
L'alpha-thuyone provient d'une herbe appelée Wormwood, Armoise en Français et « herbe à vers » en langage populaire, qui donne sa saveur à l'absinthe. Il est admis depuis fort longtemps que ce terpène est le principal composé actif de l'huile d'Armoise et le toxique majeur de l'absinthe. En effet, les scientifiques ont des données sur les effets de la thuyone (neurotoxique) depuis 1916 mais personne jusqu'à présent ne savait comment cette toxine agissait [43].

On a pensé un moment que la thuyone agissait de façon identique au tétrahydrocannabinol (terpène actif de la Marijuana) de par la similitude des effets psychologiques produits par ces deux molécules de structure proche. L'hypothèse de récepteurs communs aux deux molécules a été posée [6].

On retrouve cette toxine dans de nombreuses plantes comme les espèces Artemesia, la sauge et l'arbre Thuya. Des extraits d'Armoise étaient déjà utilisés par les Egyptiens pour soigner les maux de ventre.

Le stéréo-isomère β est souvent plus abondant dans la plante que l'alpha mais sa toxicité est moindre [12].

Figure 13 : l'alpha-thuyone :



B) L'alpha-thuyone : mode d'action

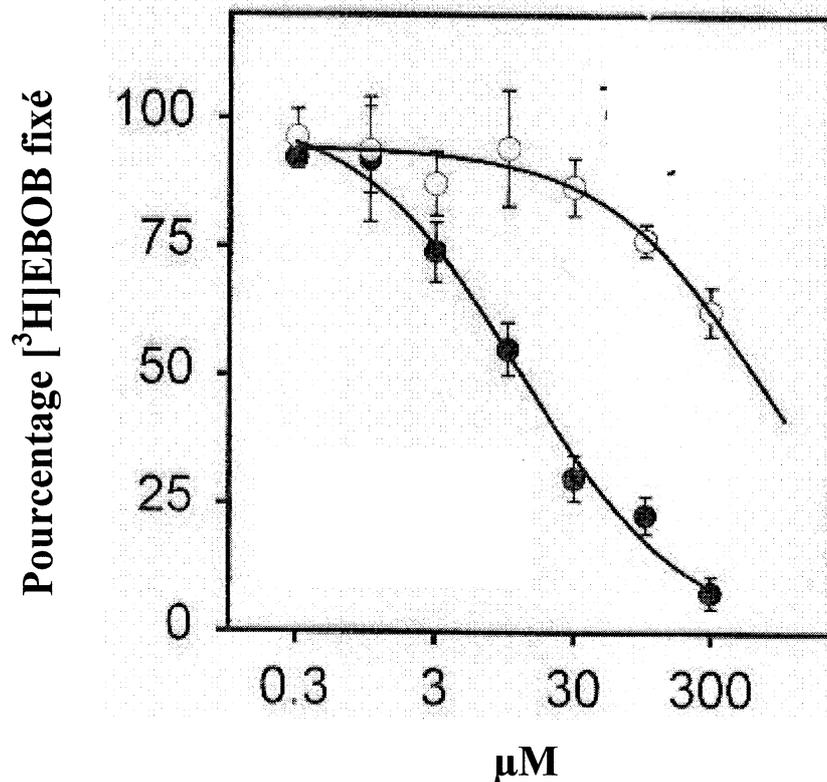
L'action convulsivante de l'alpha-thuyone a donné lieu à de nombreuses hypothèses et notamment que le terpène était un antagoniste du système récepteur GABA. Cette hypothèse est aujourd'hui démontrée et les mécanismes de la neurotoxicité ainsi que les différents métabolites sont déterminés.

Enumérons dans l'ordre les différentes preuves de l'action de la thuyone, issues des expériences décrites dans [12] :

- ▣ l'alpha-thuyone est un convulsivant : chez la souris, la DL50 en intra péritonéale a été déterminée : elle est de 45 mg/kg. Il n'y a aucune mortalité à 30mg/kg et 100% de mortalité à 60 mg/kg. A 60 mg/kg, les convulsions sont toniques et la mort survient en une minute. Les convulsions sont tono-cloniques à 45 mg/kg. Les traitements prophylactiques avec le diazépam, le phénobarbital et l'éthanol protègent de la toxicité du terpène. Ces signes cliniques sont comparables à ceux décrits avec la picrotoxine, antagoniste classique des récepteurs GABA. En effet, la picrotoxine est connue pour bloquer les canaux à chlore des récepteurs GABA type A [28]. L'effet protecteur par les benzodiazépines et les barbituriques est obtenu de la même façon qu'avec la picrotoxine [28].
- ▣ des drosophiles, suite à une mutation entraînant une modification de structure des récepteurs GABA, sont résistantes à l'insecticide dieldrine, organochloré neurotoxique qui se fixe sur ces mêmes récepteurs. Il a été prouvé que ces mouches étaient également résistantes à l'alpha thuyone. Il existe donc une résistance croisée et l'alpha-thuyone a donc une activité insecticide.
- ▣ compétition de fixation sur les récepteurs GABA type A avec l'ethynylbicycloortho benzoate radio marqué au tritium ((3H) EBOB). Le principe de l'expérience est que l'EBOB est une molécule qui peut se fixer sur les récepteurs GABA type A. La molécule est radio-marquée, ce qui permet de quantifier la quantité non fixée sur les récepteurs. Si l'alpha-thuyone a de l'affinité pour les récepteurs GABA, elle va prendre la place de l'EBOB et donc le pourcentage d'EBOB fixé sur les récepteurs va diminuer. Si l'alpha-thuyone a beaucoup d'affinité, une petite quantité peut

déplacer une grande quantité d'EBOB. Si l'affinité est faible, il faudra une grande quantité d'alpha-thuyone pour déplacer l'EBOB (mécanisme moins spécifique, effet de la loi d'action de masse). Ceci est illustré par le schéma suivant :

Figure 14 : compétition de fixation entre l'EBOB et l'alpha-thuyone dans le cerveau de souris



L'IC50 de l'alpha-thuyone est de 13 +/- 4 µM, l'affinité est donc bonne. (L'IC50 étant la concentration qui empêche la fixation d'EBOB sur 50% des récepteurs)

- une quantité de 30 µM d'alpha-thuyone supprime le courant produit normalement par 300µM de GABA. Si on supprime l'alpha thuyone, on retrouve de nouveau le courant. La thuyone bloque donc le fonctionnement normal des récepteurs GABA des neurones des mammifères.
- plusieurs molécules ont été testées. Seule l'alpha-thuyone est mortelle chez la souris. La 7 hydroxy-alpha-thuyone, la dehydro-alpha-thuyone, le thuyol, le neo-thuyol ne sont pas mortels chez la souris.

Conclusion : L'alpha-thuyone se fixe donc sur les récepteurs GABA de type A et est antagoniste (elle a un effet contraire au médiateur normal c'est-à-dire le GABA).

C) Vigilance

Bien que très peu de personnes boivent désormais de l'absinthe, de nombreuses préparations sont disponibles sur Internet, et l'une d'entre elles est l'huile d'Armoise. Les gens utilisent cette huile depuis l'antiquité pour soigner des troubles digestifs. La concentration en alpha-thuyone est plus importante dans cette huile que dans l'absinthe [43].

Une recherche sur Internet avec le moteur de recherche Google effectuée le 24/03/2001 a mis en évidence l'existence de 399 sites à travers le monde proposant la vente de remèdes à base de plantes, et 124 sites proposant la vente d'huiles essentielles. Le site « The Essential Oil Compagny » propose, entre autre, de l'huile d'Armoise à 7.40 € les 5 ml. Ce site est très fréquenté puisqu'il est dénombré 130264 visiteurs à ce jour. L'absinthe est également facile à obtenir. Le site « la fée verte » [19] vous propose le catalogue de vente de cette liqueur que vous pouvez acheter à l'étranger et vous donne également les meilleurs recettes de sa fabrication, ainsi que la façon de fabriquer un alambic.

Il convient de rester très vigilant sur toute les données que l'on trouve « en ligne ». En effet, on peut lire toujours sur ce même site « la fée verte » dédiée à l'absinthe, que l'absinthe n'est pas une drogue, qu'elle souffre d'une véritable psychose et que les études scientifiques à ce sujets ne sont pas sérieuses. On peut souligner à cette occasion le manque d'actualisation de ces données.

Les risques sont donc particulièrement importants et il convient d'avertir les gens sur les dangers potentiels de ces substances et leur utilisation dérivée chez les animaux domestiques. On a émis l'hypothèse que la thuyone pouvait avoir des effets similaires au tetrahydrocannabinol, principe actif de la marijuana, de part une similitude de structure [6]. Mais même si la thuyone a une faible affinité pour les récepteurs aux canabinoïdes, elle ne présente aucun de ses effets secondaires comme l'immobilité, l'analgésie. Les canabinoïdes sont des dépresseurs du système nerveux central (SNC), au contraire de la thuyone, excitant du SNC [28]. Un produit toxique (l'alpha-thuyone) associé a une exposition (la vente possible) entraîne donc un risque élevé d'intoxication.

2.3 INTOXICATIONS DES ANIMAUX DE COMPAGNIE PAR LES HUILES ESSENTIELLES

2.3.1 CAS CLINIQUES D'INTOXICATION AUX HUILES ESSENTIELLES

2.3.1.1 Intoxications aiguës

Nous allons ici rapporter les faits tels qu'ils ont été décrits lors de la description de l'intoxication. La nature, les symptômes et l'issue lorsqu'elle est connue de ces intoxications, seront rapportés.

Les cas présentés proviennent soit :

- des bilans de centres américains
- des cas cliniques publiés

- ▣ des centres français (centres de toxicologie des écoles vétérinaires de Nantes ou Lyon).

→ Mort d'une chienne par application cutanée d'huile de Pennyroyal [37]

Le propriétaire d'une chienne croisée de 7 ans et pesant 30 kg l'a frictionnée avec 60 ml d'huile pure de Pennyroyal afin de la traiter contre les puces. Cette huile a été achetée librement dans un magasin d'alimentation local. Moins d'une heure après l'application, la chienne a commencé à présenter des troubles et son propriétaire a alors tenté de lui retirer l'huile en la shampooinant. Deux heures après l'application, la chienne a commencé à vomir. Trente heures plus tard, la chienne a de la diarrhée, vomit du sang et présente une épistaxis et est léthargique. La chienne est alors admise dans un hôpital vétérinaire et malgré les soins apportés, elle développe des convulsions et meurt. Une autopsie est pratiquée et elle révèle que :

- ▣ l'état de nutrition et d'hydratation de la chienne est correcte,
- ▣ le cadavre a une très forte odeur aromatique,
- ▣ le pelage a un aspect huileux,
- ▣ les muqueuses buccales et oculaires sont congestionnées,
- ▣ la salive est sanguinolente, les selles sont noires, et des hématomes sont visibles sur l'abdomen et les cuisses,
- ▣ 200 ml de sang ont été retrouvés dans la cavité thoracique,
- ▣ les poumons sont congestionnés, œdémateux et présentent des zones hémorragiques, ainsi que le médiastin, le péricarde et la paroi du ventricule gauche,
- ▣ l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle contiennent du sang,
- ▣ le foie est congestionné et présente une nécrose lobulaire accentuée,
- ▣ le lobe caudal présente une lacération de 5 cm de long sur 1 cm de profondeur,
- ▣ le cerveau présente des hémorragies sous-durales.

Comme des hémorragies ont été observées, différents tests de coagulation ont été réalisés. Aucun des anti-coagulants classiques des tests n'a été détecté. L'analyse d'un prélèvement hépatique révèle la présence de pulégone, composé majeur de l'huile. On en conclut alors à une intoxication à l'huile de Pennyroyal.

→ Désinfection d'une plaie aux huiles essentielles

Ce cas est issu d'une fiche du CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires) de Nantes, datée du 29 mars 1999.

Un chat mâle castré de 3 ans souffre d'une blessure à la tête, type blessure par griffure. Sa propriétaire le désinfecte avec une solution destinée à l'homme à base d'huiles essentielles (géranium, romarin, thym...). Une heure plus tard, le chat présente une ataxie dont on ne connaît pas l'évolution.

→ Soins d'un coryza chez un chat

D'après une fiche du CNITV de Nantes datée du 15 avril 1996.

Un chat adulte de 6 kg est traité pour un coryza avec du Perubore®, médicament humain. Un comprimé de Perubore® contient des huiles essentielles de :

- Thym rouge 11 mg
- Romarin 24 mg
- Lavande 9 mg
- Thymol 1 mg

Deux comprimés sont dissous dans un verre d'eau chaude et le chat est soumis à une inhalation de cette préparation pendant quelques minutes. La fiche ne précise pas si ce traitement est mis en place par le propriétaire ou le vétérinaire lui même. Le chat est également sous traitement de terramycine. Moins de 12 heures plus tard, le chat présente des convulsions, un décubitus, un port de tête anormal et des muqueuses très congestionnées. L'évolution reste inconnue.

→ Non respect d'une notice d'utilisation

D'après une fiche du CNITV de Nantes, datant du 6 août 1999.

Un jeune chat de 2 mois et demi est traité contre les puces avec du Vapocanis®, acheté en grande surface. La composition non détaillée de Vapocanis® est :

- eucalyptus
- citronnelle
- menthe pouliot (Pennyroyal)
- polypropylène glycol
- polysorbate 20

Le produit a déjà été utilisé la semaine passée sans conséquences. La notice précise qu'il faut rincer l'animal après application, ce qui n'a pas été fait. En 12 heures, le chaton présente une hypothermie (33,5°C) et une dyspnée. L'évolution est inconnue.

→ Chats et chiens présentent une sensibilité particulière à l'huile de Melaleuca

Les signes cliniques les plus typiques rapportés au « National Animal Poison Control Center » par les vétérinaires sont des réactions chez les chiens et les chats suite à des expositions cutanées. Elles incluent de l'ataxie, de l'incoordination motrice, de la faiblesse, des tremblements, des troubles comportementaux et un syndrome dépressif. Deux chatons lavés avec un produit contenant de l'huile de Melaleuca ont développé des tremblements, incoordination et de la faiblesse en quelques minutes. Sinon, les signes cliniques après une application cutanée apparaissent en 2 à 8 heures.

De plus, des concentrations en huile de Melaleuca supérieures à celles recommandées par le fabricant peuvent causer des signes cliniques d'intoxication chez les chiens et les chats de façon similaire à celle du D-limonène et du linalool [15].

→ Sensibilité du chat aux huiles essentielles contenues dans certains anti-parasitaires

Trois cas d'intoxication avec application correcte d'antiparasitaires aux huiles essentielles chez le chat sont décrits dans trois fiches CAPA (Centre Antipoison Animal) de Nantes. Le dernier exemple traité est issu de l'expérimentation.

Cas 1, daté du 21.10.98

C'est un chat mâle de 5 ans traité avec une pipette insectifuge « spot-on » pour chat achetée dans une grande surface. La pipette a été correctement appliquée, sur le dos comme indiqué, et les symptômes sont apparus moins d'une heure après. Le chat a présenté :

- ▣ une hypersalivation intense
- ▣ de la prostration
- ▣ une proscidence de la troisième paupière.

Cette pipette était à base d'essence de menthe.

Cas 2, daté du 22.03.00

C'est un jeune chat traité également avec une pipette spot-on, appliquée entre les omoplates. L'animal a néanmoins réussi à lécher la zone d'application et il a présenté au bout de 5 minutes :

- ▣ une hypersalivation (arrêtée rapidement)
- ▣ une dyspnée

Le produit, Puceline® de Vétocanis, contient des huiles essentielles de menthe, eucalyptus, citronnelle.

Cas 3, daté du 06.08.97

Il s'agit d'un chat auquel on a mis un collier anti-puces aux « essences aromatiques ». Vingt-quatre heures après la pose du collier, le chat présente une anorexie et une apathie. Quatre plus tard, les symptômes n'ont pas évolués et une légère hyperesthésie s'est ajoutée.

Cas 4 : intoxication expérimentale au D-limonène

Les huiles essentielles de nombreux citrons, de part leurs propriétés insecticides, ont une place importante sur le marché. Deux fractions de ces huiles, le D-limonène et le linalool, sont largement utilisées comme additif alimentaire. Ces substances ont été intégrées à des shampoings et des sprays anti-puces pour chiens et chats. En 1983 et 1984, des appels reçus par le centre de contrôle national anti-poison animal ont indiqués que les chats pouvaient être particulièrement sensibles à ces substances [13].

Pour cette raison, une étude expérimentale de l'action de ces substances a été menée sur des chats. Une préparation contenant 78.2 % de D-limonène et du polysorbate 80 (véhicule du principe actif) a subi différentes dilutions avec de l'eau afin d'obtenir des solutions à des concentrations variées. Cinq groupes de 10 chats ont expérimenté le traitement suivant :

- ▣ un traitement à la concentration normale
- ▣ un traitement à 4 fois la concentration normale
- ▣ un traitement à 8 fois la concentration normale
- ▣ un traitement à 16 fois la concentration normale.

A chaque traitement, un mâle et une femelle sont mouillés selon la notice et séchés ensuite. Pour le contrôle, un chat est traité avec de l'eau et un autre avec du polysorbate à une dilution de 16 fois la dose.

Les chats sont observés chaque jour et tout signe comme : hypersalivation, trémulations musculaire, ataxie, convulsions, vomissements, diarrhée, irritation de la peau, modification pupillaire, est noté. La température rectale est également relevée. Au bout de cinq jours, les chats sont euthanasiés et autopsiés.

Les signes cliniques observés sont :

- ▣ une hypersalivation moyenne à sévère, durant 15 minutes à 1 heure parfois en l'absence d'autres signes cliniques,
- ▣ des trémulations musculaires moyennes à modérées, débutant 30 minutes après le traitement et pouvant durer 4 heures. Chez ces chats, une ataxie moyenne à sévère peut apparaître.
- ▣ une hypothermie variable, la baisse de température étant en moyenne de 7.5°F (soit 4.2 degrés Celcius) [13] [14].

Les conclusions de cette expérience sont que :

- ☒ il n'y a pas de différence entre les mâles et les femelles
- ☒ les signes cliniques ont disparu au bout de 6 heures, sans aucun traitement correcteur, et seule une sévère irritation scrotale chez les mâles traités avec des fortes concentrations perdure.
- ☒ le D-limonène est toxique à seulement 5 fois la dose recommandée par le fabricant mais des applications à 16 fois la dose peuvent être tolérées.

Il apparaît clairement qu'un mauvais calcul de dilution ou qu'une utilisation hasardeuse de ce produit par les propriétaires sur les chats particulièrement sensibles, peut facilement aboutir à une intoxication.

→ Ingestion accidentelle

D'après une fiche du CNITV de Nantes, datant du 8 juin 1998.

Un chien de 8 ans a mangé le pot-pourri de la maison, composé de fleurs séchées et de parfum, à base d'huiles essentielles. Il présente peu de temps après une ataxie, une hyperesthésie, une parésie, des vomissements répétés. Vingt quatre heures après une perfusion et du valium®, il n'y a pas d'évolution. Le chien guéri finalement en une semaine.

Les centres de toxicologie américains ont répertorié que les chats intoxiqués par ces liquides de pot-pourri chats présentaient :

- ☒ une hypersalivation (51%)
- ☒ une hyperthermie (42%)
- ☒ des vomissements ou nausées (40%)
- ☒ une dépression (38%)
- ☒ une dyspnée et des bruits respiratoires anormaux (37%)
- ☒ des ulcères buccaux (35%)

Les chats traités efficacement se sont remis totalement. On note des signes cliniques plus prononcés chez le chat par rapport au chien [33].

2.3.1.2 Intoxications chroniques

Il existe très peu de données sur des cas cliniques d'intoxications chroniques. Les cas relatés sont surtout des intoxications chroniques expérimentales, dont on a parlé à l'occasion des biotransformations.

Nous donnons ici un aperçu des symptômes cliniques et lésions post-mortem de ce type d'intoxications dans deux exemples bibliographiques.

2.3.1.2.1 Administration de pulégone et de menthol à des rats

La pulégone constitue 1 à 3 % de l'huile de menthe poivrée et le menthol 35 à 50 % de cette huile.

Après 28 jours de gavage de rats à des doses différentes de pulégone et de menthol, on observe que [40] :

- ▣ les rats présentent une ataxie dose-dépendante à la pulégone,
- ▣ les deux molécules induisent une déshydratation à forte dose,
- ▣ utilisée à des taux moyens à forts , la pulégone induit une baisse de croissance significative (et non avec le menthol),
- ▣ à forte dose, la pulégone donne des estomacs atones et distendus,
- ▣ les hépatocytes ont une vacuolisation dose-dépendante avec la pulégone (et non avec le menthol),
- ▣ la pulégone induit des altérations dose-dépendantes du cerveau (non observé avec le menthol).

2.3.1.2.2 Intoxication chronique d'une fumeuse de cigarettes mentholée

C'est le cas rapporté d'une femme qui a fumé 80 cigarettes mentholées par jour pendant 3 mois et qui a développé de l'insomnie, des tremblements, une démarche mal assurée, une allocution pâteuse, des vomissements, de la confusion, dépression et des crampes dans les jambes. Son pouls était de 44 battements par minutes. Les symptômes ont disparus lorsque le menthol a été éliminé.

Un test réalisé avec administration de 65 mg de menthol 3 jours de suite induit une bradycardie et une toxicité au bout de 7 jours [22].

Il est intéressant d'extrapoler ces deux cas et de se demander l'incidence par exemple de l'inhalation de ce menthol par des animaux domestiques vivant avec des fumeurs importants. Qu'en est-il de la toxicité chronique des diffuseurs d'huiles essentielles sur notre propre santé et celle de nos animaux domestiques ? Qu'en est-il de l'utilisation de plus en plus répandue de produits cosmétologiques pour la peau aux huiles essentielles ?

A partir des cas cliniques et de l'étude fondamentale, nous allons essayer de décrire les intoxications par les huiles essentielles.

2.3.2 ORIGINE DES INTOXICATIONS

2.3.2.1 Chez l'homme

On peut citer trois principales origines :

La première concerne les ingestions accidentelles chez les jeunes enfants. En effet, ces huiles essentielles sont incorporées à de nombreuses préparations pour des utilisations diverses. Et de nombreux cas d'ingestions orales se sont produits [5] [39].

La seconde est l'utilisation abusive et inconsidérée de certaines préparations issues de médecine traditionnelle et de croyances populaires. C'est le cas des intoxications voire de décès de jeunes femmes ayant absorbé de l'huile de Pennyroyal afin de provoquer un avortement. De nombreux livres de médecine par les plantes mentionnent les effets abortifs de cette plante [38].

Enfin, l'expansion de l'aromathérapie et l'utilisation d'huiles essentielles inconnues et non testées promet de nouvelles intoxications par méconnaissance et manque de vigilance [20].

2.3.2.2 Chez l'animal

En faisant une synthèse à partir des cas cliniques décrits, on peut distinguer plusieurs circonstances d'intoxication chez les animaux domestiques, qui sont proches de celles de l'homme.

2.3.2.2.1 Ingestions accidentelles

Les ingestions accidentelles existent surtout chez les animaux. Elles sont liées, notamment chez le chien, à l'habitude qu'a ce dernier de manger un peu tout et n'importe quoi [32].

Les chats, qui montent facilement en hauteur sur les meubles, sont au plus près des pots-pourris réactivés par des essences aromatiques aux huiles essentielles. Ils peuvent en ingérer ou s'en répandre sur le corps lors de la chute du produit et se lécher ensuite.

Ces liquides de pots-pourris contiennent des huiles essentielles et des détergents cationiques, tous deux toxiques chez le chat. Ils peuvent provoquer de sévères lésions buccales, cutanées et oculaires. Depuis 1995, les vétérinaires du Centre National de Contrôle de l'Empoisonnement Animal, ont recensé plus de 125 cas de chats exposés à des liquides de pots-pourris [33].

Ces produits sont banalisés et utilisés de façon fréquente : l'animal est donc exposé.

2.3.2.2.2 Utilisation irréfléchie des huiles essentielles

Les intoxications sont également liées à une utilisation erronée d'huiles essentielles concentrées et dangereuses. Notons à ce sujet que de nombreuses publications sont écrites pour les propriétaires d'animaux de compagnie et qu'elles recommandent l'utilisation de remèdes à base de plantes. L'Association Américaine de Médecine Vétérinaire Holistique recommande l'utilisation de thérapies alternatives. L'utilisation de ces remèdes n'est pas réglementée par le centre de médecine vétérinaire aux USA et beaucoup n'ont pas été testés pour leur innocuité et leur efficacité [32].

Comme nous l'avons vu, la friction d'une chienne à l'huile de Pennyroyal a entraîné la mort de l'animal. Son propriétaire l'avait utilisé pour des propriétés insecticides notamment vis à vis des puces [37].

L'utilisation de médicaments destinées à l'homme et contenant des huiles essentielles peut être toxique (cas du CNITV de Nantes, daté du 29 mars 1999).

Le non respect des notices d'utilisation est également source d'intoxication (cas clinique du CNITV de Nantes, daté du 6 Août 1999).

Dans tous les cas rapportés par les vétérinaires au « National Animal Poison Control Center », l'utilisation d'huile de Melaleuca chez les chats et les chiens intoxiqués suite à des expositions cutanées primaires était inappropriée ou erronée [15].

2.3.2.2.3 *Sensibilité particulière au produit*

A) Sensibilité d'espèce :

Nous soulignons ici la sensibilité de certains animaux aux huiles essentielles contenues dans des insecticides et produits d'hygiène commercialisés.

Le chat paraît être particulièrement sensible aux huiles essentielles, comme le montre la prédominance de cette espèce dans les cas cliniques [13]. Dans les cas d'intoxication avec les liquides de pots-pourris, on note que les signes cliniques sont plus prononcés chez le chat que chez le chien [33]. Cette sensibilité est peut être expliquée par la déficience du chat en glucuronyl transférase, donc à des biotransformations moins efficaces (élimination métabolique moins efficace).

L'huile de Melaleuca, contenue dans de nombreux shampoings et anti-parasitaires externes, est également responsable de troubles chez les chats et les chiens. Des concentrations en huile de Melaleuca supérieures à celles recommandées par le fabricant peuvent causer des signes cliniques d'intoxication chez les chiens et les chats de façon similaire à celle du D-limonène et du linalool [15].

B) Sensibilité liée à l'âge :

Les jeunes animaux paraissent encore plus sensibles, bien que l'on n'ait pas de données suffisamment importantes à ce sujet. Le cas des deux chatons, lavés avec un produit contenant de l'huile de Melaleuca et selon les indications strictes du fabricant, est le seul laissant supposer cette sensibilité [15].

L'issue de ces intoxications est également plus défavorable chez les enfants que chez les adultes. Trois cas humains d'intoxication aux huiles essentielles sont décrits, et l'enfant a plus mal réagit que les deux adultes [4].

Les causes d'intoxication sont donc multiples. Elles peuvent être accidentelles, due à l'ignorance ou à une sensibilité individuelle à certains produits.

2.3.3 FREQUENCE DES INTOXICATIONS AUX HUILES ESSENTIELLES CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES

En France, ces données sont répertoriées par les centres anti-poison vétérinaires. Nous allons les présenter sous forme d'un tableau récapitulatif (tableau n°4), élaboré à partir de trois sources de données différentes :

- ▣ une thèse du CNITV de Lyon, pour la période courant de 1990 à 1992 [7].
- ▣ une thèse du CNITV de Lyon, pour la période courant de 1992 à 1997 [31].
- ▣ des fiches d'appels du CNITV de Nantes, pour la période courant de 1996 à mars 2000.

Notons que le CNITV de Toulouse n'a enregistré aucune donnée à ce sujet. De 1992 à 1996, 1840 fiches d'intoxications diverses ont été enregistrées et une centaine par an les années suivantes.

Tableau 4 : intoxication des chats et des chiens aux huiles essentielles

		Espèce	Nombre d'appels	Exposition certaine	Nombre d'intoxications	Substance incriminée	% du nombre total d'appels	Voie
L Y O N	1990 / 1992	Chat	5	3	3 (1 mort)	Lavande		
		Chien	1	1		Lavande		
	1992 / 1997	Chien	62	56	37	Essence de térébenthine	1.2	
		Chat		54	48	Essence de térébenthine	39	
				27	25	Huile essentielle	17	
N A N T E S	1996	Chat	1	1	1	Huile essentielle Perubore®		Respiratoire (inhalation)
	1997	Chat	1	1	1	Essence aromatique		Cutanée (collier anti-puces)
	1998	Chat	1			Essence de menthe		Cutanée (Pipette insecticide)
		Chien	1	1	1	Huile essentielle		Orale (Pot-pourri ingéré)
	1999	Chat	2			Huile essentielle		Cutanée (Produit désinfectant, spray insecticide)
	2000	Chat	2			Huile essentielle		Cutanée (vaporisateur, Puceline®)

Les cases grisées de ce tableau correspondent à un manque d'information.

L'étude de ce tableau permet de conclure que :

- ☒ toutes les voies d'intoxication sont citées (cutanée, orale, pulmonaire)
- ☒ les modalités d'intoxication sont variées (insecticides, produits humains, accidents)
- ☒ le nombre de ces intoxications aux huiles essentielles est peu important mais en augmentation
- ☒ le chat paraît être particulièrement sensible aux huiles essentielles
- ☒ il n'y a aucune donnée concernant les animaux de rente.

2.3.4 SIGNES CLINIQUES D'INTOXICATION AUX HUILES ESSENTIELLES

Ces signes cliniques sont ici répertoriés en fonction des diverses sources bibliographiques et des CNITV de Nantes et de Lyon.

2.3.4.1 Intoxications aiguës

2.3.4.1.1 *Signes locaux*

- **Yeux** : Procidence de la troisième paupière (chat)
Ulcères cornéens (chat)
- **Peau** : Forte odeur cutanée
Irritation cutanée locale (scrotale chez le chat)
Desquamation
Hématomes
- **Muqueuses** : Congestion [37]
Ulcères buccaux [33]

2.3.4.1.2 *Signes digestifs*

Vomissements [37] [33]
Diarrhées [37]

2.3.4.1.3 *Signes nerveux*

Troubles comportementaux [15]
Incoordination [15]
Léthargie [37]
Faiblesse [15]
Prostration [33]
Ataxie [15] [14]
Parésie
Trémulations musculaires [14]

Convulsions [37]
 Tremblements [15]
 Modification pupillaire
 Hyperesthésie
 Décubitus

2.3.4.1.4 *Signes respiratoires*

Dyspnée [33]

2.3.4.1.5 *Signes divers*

Anorexie
 Hypersalivation [14] [33]
 Hypothermie [14]
 Hyperthermie [33]
 Hémorragies internes
 Epistaxis [37]

On peut également retranscrire deux tableaux décrivant les symptômes observés lors d'intoxication du chien et du chat par l'essence de térébenthine (huile essentielle d'oléosérine) [31].

Tableau 5 : intoxication du chat par l'essence de térébenthine

Symptômes chez le chat	Nombre	% des 39 intoxications
Ataxie	1	2,6
Coliques	1	2,6
Erythème cutané	1	2,6
Mydriase	1	2,6
Diarrhée	2	5,1
Douleur	2	5,1
Trémulations musculaires	2	5,1
Dyspnée	3	7,7
Anorexie	4	10,3
Polypnée	4	10,3
Vomissements	4	10,3
Agitation	7	17,9
Hypersalivation	8	20,5
Prostration	8	20,5

Tableau 6 : intoxication du chien par l'essence de térébenthine

Symptômes chez le chien	Nombre	% des 37 intoxications
Diarrhée	1	2,7
Dyspnée	2	5,4
Hyperthermie	2	5,4
Erythème cutané	3	8,1
Prurit	3	8,1
Convulsions NP	3	8,1
Prostration	4	10,8
Tremulations musculaires	5	13,5
Vomissements	6	16,2
Douleur	7	18,9
Ataxie	7	18,9
Hypersalivation	8	21,6
Agitation	10	27

2.3.4.2 Intoxications chroniques

On peut récapituler ces signes en fonction des deux exemples détaillés précédemment (un expérimental sur des rats et un cas humain) :

2.3.4.2.1 *Signes nerveux*

- Ataxie
- Insomnie
- Tremblements
- Troubles de la locomotion
- Troubles d'allocution
- Confusion
- Dépression

2.3.4.2.2 *Signes digestifs et lésions*

- Vomissements
- Estomac atone et distendu
- Vacuolisation des hépatocytes

2.3.4.2.3 *Signes divers*

- Crampes
- Bradycardie
- Diminution de croissance
- Deshydratation

2.4 DIAGNOSTIC

2.4.1 EPIDEMIOLOGIQUE

Il s'agit du recueil des commémoratifs, c'est-à-dire de l'interrogation des propriétaires afin de savoir s'ils ont utilisé un produit pouvant contenir des huiles essentielles (aromathérapie, pot pourri...). Il s'agit de voir si l'animal a été exposé au danger.

2.4.2 CLINIQUE

Le diagnostic clinique d'une intoxication aux huiles essentielles est quasi-impossible dans la mesure où il n'existe pas de signes pathognomoniques (à l'inverse d'autres intoxications). Si l'exposition est cutanée ou orale, on pourra éventuellement remarquer l'odeur aromatique.

2.4.3 BIOLOGIQUE

Il s'agit des prélèvements et examens biochimiques, ou hématologiques ou analytiques.

La biochimie peut révéler une augmentation du taux des enzymes de cytolysse du foie, la toxicité hépatique étant marquée avec les terpènes. C'est une preuve indirecte de souffrance hépatique. Ainsi, lors d'une étude comparative du R-(+)-pulégone et du S-(-)-pulégone, les taux plasmatiques de GTP à 24 heures ont été relevés [9].

Tableau 7 : comparaison de la R-(+)-pulégone et de la S-(-)-pulégone

Substance	Dose (mg/kg) voie intra-péritonéale	% de survivants à 24 heures	Nécrose hépatique chez les survivants (après sacrifice)	Taux de GTP à 24 heures (mU/ml)
R-(+)-pulégone	200	100	1.1 +/- 0.28	1194 +/- 357
	400	50	3.6 +/- 0.25	5830 +/- 1021
S-(-)-pulégone	200	100	0	19 +/- 1.1
	300	100	0	41 +/- 1.1
	400	100	0	152 +/- 78
	500	100	0	832 +/- 210
	600	60	2.17 +/- 0.65	2641 +/- 681

La nécrose hépatique est déterminée par une échelle :

- O : absence de nécrose
- 1+ : moins de 6 % de nécrose
- 2+ : nécrose de 6 à 25 % des hépatocytes
- 3+ : 26 à 50 % de nécrose
- 4+ : plus de 50 % de nécrose des hépatocytes.

Il est clair que la R-(+)-pulégone engendre une augmentation importante du taux de GTP.

Les analyses hématologiques peuvent également montrer des signes de coagulopathies. Des troubles de la coagulation, dont des CIVD (coagulations intra-vasculaires disséminées), sont parfois observés, sans que la molécule responsable soit incluse dans le panel des substances généralement testées pour ce genre d'anomalies [37].

Plus directement, la recherche de l'huile ou du terpène dans l'organisme n'est pas encore pratique et répandue. Il est possible d'identifier le terpène par des méthodes différentes (chromatographie associée à une spectrographie de masse ou GC-MS). La pulégone a pu être identifiée par comparaison du profil de spectrographie de masse de référence de la pulégone et celui de la molécule extraite du foie de l'animal [37]. Ceci impose une étude nécropsique ou une biopsie du foie sur un animal intoxiqué, ainsi qu'une extraction du produit. Une nouvelle méthode par GC-MS pour déterminer les concentrations de menthol et menthol conjugué a été décrite et permet de déterminer ces concentrations dans les fluides biologiques (sang, urine) [8].

Quoi qu'il en soit, ces méthodes restent coûteuses, pas encore développées dans la pratique courante, et le traitement restant pour le moment symptomatique, elles ne sont pas encore très utiles en dehors du cadre expérimental.

Ainsi, le diagnostic biologique reste délicat et l'on ne peut dégager de toutes ces données des informations suffisamment révélatrices d'une intoxication par un terpène donné. L'épidémiologie est donc importante afin de faire apparaître une exposition possible et une odeur si elle est décelable.

2.5 TRAITEMENTS DES INTOXICATIONS

Le mode d'action de ces terpènes étant toujours pour la plupart inconnu, les traitements sont essentiellement symptomatiques. Seuls quelques cas ont démontré l'efficacité d'une molécule particulière mais on ne peut pas encore parler de véritable antidote.

2.5.1 TRAITEMENTS NON SPECIFIQUES

Ces traitements peuvent nécessiter plusieurs jours d'hospitalisation et de soins symptomatiques. Décrivons les en fonction du site d'exposition, d'après [33].

2.5.1.1 Exposition cutanée

Après une exposition cutanée, il faut immédiatement laver l'animal avec un savon doux ou un shampoing pour animaux non insecticide. Ceci est nécessaire afin de retirer les résidus de produit sur la peau et prévenir ainsi la suite de l'absorption [15]. Cette opération de décontamination doit se faire avec un produit non alcoolisé ne favorisant pas l'absorption du toxique [13]. L'eau doit être tiède et il faut éviter les frictions si possible (eau chaude et friction favorisent le passage transcutané). Pour être efficace, ce shampoing doit être fait très rapidement, dans l'heure (exemple du cas d'intoxication du chien par l'huile de Pennyroyal).

D'une façon générale, on doit considérer que cette décontamination, même précoce, n'est pas complète. Il faut ensuite surveiller tous les signes cutanés, à savoir un éventuel érythème, de la douleur, du prurit, de la tumescence, et apporter une attention particulière aux membres et plus particulièrement aux espaces inter-digités [33].

2.5.1.2 Exposition oculaire

A la suite d'une exposition immédiate, il faut irriguer l'œil avec de l'eau tiède ou une solution saline physiologique pendant au minimum 20 minutes. Ensuite, l'œil doit être examiné afin de détecter un éventuel ulcère cornéen. Les brûlures chimiques sont traitées avec des applications d'un lubrifiant ophtalmique. Pour les ulcères cornéens, une application locale d'antibiotique (sulfate de gentamicine ou tobramycine) toutes les heures si possible. Un recouvrement conjonctival de l'œil assure une irrigation sanguine des ulcères profonds (favorisant ainsi la cicatrisation). Des examens fréquents sont nécessaires car les lésions des épithéliums sont parfois différées de quelques heures [33].

2.5.1.3 Exposition orale

Si cette exposition est suspectée, le vomissement provoqué et le lavage gastrique ne sont pas forcément conseillés. Il faut en effet éviter d'exposer à nouveau les tissus œsophagiens lésés au toxique ou à un tube gastrique. L'induction des vomissements est notamment contre-indiquée si l'ingestion date de plus de deux heures (risque de lésions œsophagiennes) ou si l'animal est dans le coma (risque de fausses déglutitions) [32].

Une dilution orale précoce avec de l'eau est aussi recommandée, administrée éventuellement avec une seringue [33].

Le charbon actif diminuerait l'absorption des terpènes au niveau du tractus gastro-intestinal. Il se lie à l'huile de turpentine et son utilisation est particulièrement recommandée avec les toxiques ayant un cycle entéro-hépatique [15].

Deux administrations de charbon activé sont recommandées à 6 heures d'intervalle dans ce cas.

Pour les cas de sévères stomatites, pharyngites, œsophagites, ou ulcérations œsophagiennes, l'hydratation doit être maintenue par perfusion intraveineuse et une intubation gastrique peut être nécessaire dans les cas graves. Les ulcères du tractus gastro-intestinal sont traités avec du sucralfate, qui assure une cytoprotection. On recommande 0.25 à 0.5 grammes, trois fois par jour pendant 3 à 5 jours [33].

Nous rappelons, ci-après, le traitement général des ulcères gastriques [41] :

Tableau 8 : traitement général des ulcères gastriques

H2 antagonistes	
Cimétidine Tagamet® Stoméline®	10 mg/kg, 3 fois par jour, IM, IV, PO
Ranitidine Azantac® Raniplex® Ranitidine MSD® Ulcirex® Zidac®	Chien : 2 mg/kg, 3fois/jour, IV, PO Chat : 2,5 mg/kg, 2 fois/jour; 3,5 mg/kg, 3fois/jour, PO
Analogue de prostaglandines	
Misoprostol Cytotec® Artotec®	Chien : 2 à 5 µg/kg, 3 fois/jour, PO, 3 à 4 semaines Chat : non recommandé
Inhibiteur des pompes H+/K+	
Omeprazole Mopral® Zoltum®	Chien : 0,7 mg/kg, PO, 3 à 4 semaines Chat : non recommandé
Agent revêtement protecteur	
Sucralfate Kéal® Ulcar®	Chien : 0,5 à 1 g, 2 ou 3 fois/jour, PO Chat : 0,25 g, 2 ou 3 fois/jour, PO

2.5.1.4 Un support des fonctions vitales et un confort de l'animal

Quel que soit le mode d'intoxication, un monitoring des fonctions vitales est parfois nécessaire.

Les convulsions sont corrigées avec du valium® ou des barbituriques. Rappelons ici les doses recommandées, d'après [26] :

Tableau 9 : correction des convulsions chez le chien et le chat

Substance	Chien	Chat
Phénobarbital Gardenal®	2-4 mg/kg 2 fois/jour PO	2-6 mg/kg/jour 2 à 3 fois/jour IV, IM
Diazépam Valium®	0,25-1 mg/kg PO, IV	Idem

La fonction cardiaque peut être surveillée avec un électrocardiogramme [32].

Les fluides intraveineux préviennent l'hypotension et aident à l'élimination rénale [15].

La température rectale doit être surveillée et corrigée.

Chez le chat, la douleur peut être contrôlée avec du tartrate de butorphanol en intraveineuse (0.1 mg/kg) ou en application cutanée (0.4 à 0.8 mg/kg). Pour des douleurs plus importantes, on peut utiliser du citrate de fentanyl à 0.001 à 0.006 mg/kg/h. Il existe également des timbres cutanés au fentanyl.

Ces substances sont des stupéfiants et obéissent en France à une législation particulière.

Malgré une utilisation controversée, les corticostéroïdes peuvent être administrés pour réduire l'inflammation. La prednisolone peut être administrée en intraveineuse (1 à 2 mg/kg) une fois par jour pendant un ou deux jours. Les glucocorticoïdes inhibent la prolifération de fibroblastes et diminuent le système immunitaire : ils sont donc contre-indiqués impérativement lors de perforation œsophagienne ou gastro-intestinale ou si une surinfection bactérienne est suspectée. Dans ces derniers cas, un antibiogramme devient nécessaire.

Tous ces traitements sont donc uniquement symptomatiques (aucun antidote n'existe) et sont suffisants dans la majorité des intoxications décrites. Des cas d'intoxication humaine ont dévoilé l'utilisation de certaines molécules permettant de limiter les dégâts cellulaires. Leur utilisation peut être extrapolée à nos animaux domestiques, même si leur utilisation n'a pas encore été décrite dans la littérature.

2.5.2 TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Dans les cas d'intoxications humaines et canines à l'huile de Pennyroyal, une CIVD et une nécrose hépatique massive sont observées.

Les intermédiaires réactionnels, normalement détoxifiés par le glutathion, sont responsables de l'hépatotoxicité. On a comparé cette dernière avec la nécrose hépatique provoquée par un surdosage d'acétaminophène, et sa prévention efficace avec le N acétylcystéine (NAC) [38]. Chez le chien, l'acétaminophène est hépatotoxique. Chez le chat, il est méthémoglobinisant à des doses beaucoup plus faibles. Le bleu de méthylène est alors utilisé.

D'après une étude réalisée sur l'intoxication à l'acétaminophène chez le chat, le NAC semble être plus efficace chez le mâle, alors que le bleu de méthylène, seul ou associé au NAC, est plus efficace chez la femelle [35]. Il convient alors de surveiller les paramètres hépatiques des animaux intoxiqués et tout signe d'hémorragie.

Lors d'une intoxication humaine décrite en 1988, l'administration de NAC a été mise en place 10 heures après l'ingestion de l'huile de Pennyroyal [24]. La patiente n'est pas décédée et l'on peut supposer que ce traitement préventif l'a aidée. On peut extrapoler cette situation aux animaux intoxiqués à l'huile de Pennyroyal et proposer l'administration de NAC afin de limiter voire de prévenir l'atteinte hépatique.

Rappelons ici les doses recommandées en NAC lors d'intoxication au paracétamol chez le chat et le chien, d'après [26] :

- Administration en IV ou PO de NAC, Mucomyst®, à la dose de 140 mg/kg en solution à 5% suivi de 70 mg/kg toutes les 4 heures.

L'action bénéfique de l'éthanol contre les effets de la picrotoxine est également intéressante. Les effets anti-convulsivants de l'éthanol sur des convulsions induites par, notamment, la picrotoxine, ont été étudié dans [17]. De l'éthanol à la dose de 2 g/kg en intra-péritonéale offre une bonne protection. On peut extrapoler cet effet avec la thuyone, dont on a montré la similitude avec la picrotoxine.

Il n'existe pas encore de véritables antidotes aux intoxications par les terpènes, mais l'utilisation de telles molécules dans la thérapie courante permettra peut être d'éviter la mort des intoxiqués.

CONCLUSION

Les huiles essentielles sont donc des mélanges complexes de molécules, dont la structure et les propriétés chimiques permettent de dégager des caractéristiques communes (lipophilie, faible poids moléculaire), leur assurant une bonne diffusion dans l'organisme. Malgré le peu d'études sur ces molécules, il faut retenir leur pouvoir toxique, notamment leur hépatotoxicité et neurotoxicité récemment élucidée.

Leur utilisation très variée constitue un fort potentiel d'intoxication, que cette dernière soit accidentelle ou par utilisation erronée. Les signes cliniques que nous avons répertoriés à partir des cas cliniques sont peu caractéristiques de ces intoxications. Il reste donc difficile pour le vétérinaire praticien de faire un diagnostic différentiel et le traitement reste symptomatique. On peut espérer qu'il sera un jour plus ciblé et donc plus efficace. Il convient de rester vigilant et de faire évoluer cette idée qu'aujourd'hui, tout produit « naturel » est forcément bon et dénué de toute toxicité.

AGREMENT ADMINISTRATIF

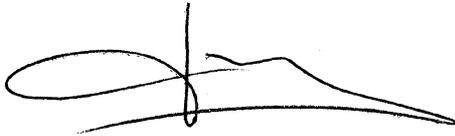
Je soussigné, M. BONNES , Directeur par intérim de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
Mlle COUDERC Véronique, Lucette
a été admis(e) sur concours en : 1993
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 juillet 1997
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Jean-Philippe JAEG , Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
déclare que j'ai lu la thèse de :
Mlle COUDERC Véronique, Lucette
intitulée :
"Toxicité des huiles essentielles"
et que je prends la responsabilité de l'impression.

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**

Docteur Jean-Philippe JAEG



**Vu :
Le Président de la thèse :**



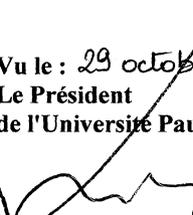
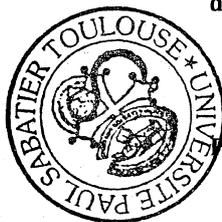
Professeur Christian VIRENQUE

**Vu :
Le Directeur par intérim
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



Professeur Gilbert BONNES

**Vu le : 29 octobre 2001
Le Président
de l'Université Paul Sabatier**



Professeur Raymond BASTIDE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Académie nationale de pharmacie** – Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques - 1997, éditions *Louis Pariente*
- [2] **Bruneton (J.)** – Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales – 1993, *Tec&Doc, Lavoisier, Paris, 915 p.*
- [3] **Budavari (S.), O'Neil (M.J), Smith (A.) et al** – The Merk Index – *Twelfth edition, Whitehouse Station : Merk and Co, INC, 1996, 2350 p.*
- [4] **Burkhard (P.R.), Burkhardt (K.), Haenggeli (C.A.), et al** – Original communication : Plant-Induce seizures : reappearance of an old problem – *Journal of neurologie* – 1999, abstract volume 246, issue 8, 667-670.
- [5] **Del Beccaro (M.A)** – Melaleuca Oil Poisoning in a 17-Month-Old – *Vet Hum Toxicol* – 1995, Dec, 37 (6), 557-8.
- [6] **Del Castillo (J.), Anderson (M.), Rubottom (G.M.)** – Marijuana, absinthe and the central nervous system- -*Nature* - 1975, January 21.-. Vol 253.
- [7] **Gault (G)** – Epidémiologie des intoxications végétales chez les animaux domestiques et sauvages à partir des données du CNITV-Lyon de 1990 à 1992. Etude de la toxicologie de quelques plantes - *Thèse Med. Vét., Lyon, 1993.*
- [8] **Gelal (A.), Jacob (P.), Yu (L.), Benowitz (N.L)** – Disposition kinetics and effects of menthol – *Clin Pharmacol Ther* – 1999 – vol 66, 128-135.
- [9] **Gordon (W.P), Forte (A.J), McMurtry (R.J), et al** – Hepatotoxicity and Pulmonary Toxicity of Pennyroyal oil and Its Constituent Terpenes in the Mouse – *Toxicology and applied Pharmacology* – 1982 – Vol 65, 413-424.
- [10] **Gouin (S), Patel (H)** – Unusual cause of seizure – *Pediatr Emerg Care* – 1996, Aug, 12 (4), 298-300.
- [11] **Hausen (B.M), Reichling (J), Harkenthal (M)** – Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil – *Am J Contact Dermat* – 1999, Jun, 10(2), 68-77.
- [12] **Höld (K.M), Sirisoma (N.S), Ikeda (T.), et al** - α -Thujone (the active component of absinthe) : χ -Aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification – *PNAS* – April 11, 2000 – Vol 97, No 8, 3826-3831.
- [13] **Hooser (S.B.)** - D-limonene, linalool, and crude citrus oil extracts – *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice* – March 1990, Vol 20, No 2, 383-385.
- [14] **Hooser (S.B), Beasley (V.R), Everitt (J.I)** - Effects of an insecticidal dip containing d-limonene in the cat – *JAVMA*, October 15, 1986 – Vol 189, No 8, 905-908.
- [15] **Knight (M.J.), Hansen (S.R), Buck (W.B)** - Toxicity of Melaleuca oil and related essential oils applied topically on dogs and cats – *Vet human toxicol* – April 1994 – Vol 36, No 2, 139-142.
- [16] **Koppel (C.), Martens 5F.), Schirop (T.), et al** – Hemoperfusion in acute camphor poisoning – *Intensive Care Med* – 1988, 14(4), 431-3.
- [17] **Kulkarni (S.K), Mehta (A.K), Ticku (M.K)** – Comparison of anticonvulsivant effect of

ethanol against NMDA-kainic acid- and picrotoxin-induced convulsions in rats – *Life Science* – 1990, vol 46, 481-487.

[18] **Labaune (J.P)** – Pharmacocinétique : Principes Fondamentaux – 1993 – MASSON, Paris.

[19] **La Fée Verte : Absinthe House** – page consultée le 24 mars 2001 – Absinthe La Fée Verte – [en ligne]. Adresse URL : <http://www.sepulchritude.com/chapelperilous/absinthe/>

[20] **Lis-Balchin (M.)** – Possible health and safety problems in the use of novel plant essential oils and extracts in aromatherapy – *The Journal of The Royal Society for the Promotion of Health* – December 1999 – Vol 119, No 4, 240-243.

[21] **Loeper (J.), Descatoire (V.), Letteron (P.), et al** – Hepatotoxicity of germander in mice – *Gastroenterology* – 1994 – Vol 106, 464-472.

[22] **Luke (E.)** – (letter) – *Lancet*, 1962, 1, 110.

[23] **Martindale.** – *The Extra Pharmacopeia* – Tweny ninth edition.

[24] **McCormick (M.A), Manoguerra (A.S)** – Toxicity of Pennyroyal Oil : a case report and review – *Vet Hum Toxicol* – august 1988 – 30 (4).

[25] **Millet (J), Jouclard (J), Steinmetz (M,D)** – Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study – *Clin Toxicol* – 1981, Dec, 18 (12), 1485-98.

[26] **Morailon (R.), Legeay (Y.), Fournier (P.), Lapeire (C)** – Dictionnaire pratique de thérapeutique canine et feline – 4 ième édition, Masson.

[27] **Nelson (S.D), Gordon (W.P)** – Mammalian drug metabolism – *J Nat Prod* – 1983, Jan, 46 (1), 71-8.

[28] **Olsen (R.W.)** – Absinthe and ?-aminobutyric acid receptors – page consultée le 02.05.01 – PNSA Onligne, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.pnsa.org/cgi/content/full/97/9/4417>

[29] **Online Store ACCESSORIES** – page consultée le 30.04.01 – Huiles essentielles isolées Pures et Naturelles, [en ligne]. Adresse URL : http://www.aromansse.com/francais/huiles_essentielles.html

[30] **Perry (N.B.), Anderson (R.E.), Brennan (N.J), et al** – Essential oils from dalmatian sage (*Salvia officinalis* L.) : variation among individuals, plant parts, seasons, and sites – *J Agric Food Chem* – 1999, May, 47(5), 2048-54.

[31] **Pineau (X)** – Approche épidémiologique des intoxications des chiens et des chats. Etudes de 400000 dossiers enregistrés au CNITV de Lyon de 1992 à 1997 – *Thèse Med. Vét., Lyon, 1999.*

[32] **Poppenga (R.H)** – Risks associated with herbal remedies - *Toxicologic Disorders* – 222-225.

[33] **Richardson (J.A)** – Potpourri hazards in cats – *Toxicology Brief, December 1999.*

[34] **Rubel (D.M), Freeman (S), Southwell (I.A)** – Tea tree oil allergy : what is the offending agent ? Report of three cases of tea tree oil allergy and review of the literature – *Australas J Dermatol* – 1998, Nov, 39(4), 244.

[35] **Rumbeiha (W.K), Lin (Y.S), Oehme (F.W)** – Comparison of N-acetylcysteine and methylene blue, alone or in combination, for treatment of acetaminophen toxicosis in cats – *Am J Vet* – Nov 1995, vol 56, No.11.

[36] **Saller (R.), Berger (T.), Reichling (J.) et al** – Pharmaceutical and Medicinal Aspects of

Australian Tea Tree Oil – *Phytomedicine* – 1998, vol 5(6), 489-495.

[37] **Sudekum (M.), Poppenga (R.H.), Raju (N.), et al** - Pennyroyal oil toxicosis in a dog - *JAVMA*, March 15, 1992 - Vol 200, No 6, 817-818.

[38] **Sullivan (J.B.), Rumack (B.H.), Thomas (H.), et al** - Pennyroyal oil poisoning and hepatotoxicity – *JAMA*, Dec 28, 1979 - Vol 242, No. 26, 2873-2874.

[39] **Theis (J.G.), Koren (G)** – Camphorated oil : still endangering the lives of Canadian children – *CMAJ* – 1995, Jun 1, 152 (11), 1821-4.

[40] **Thorup (I.), Würtzen (G.), Carstensen (J.) and Olsen (P.)** - Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol - *Toxicology Letters* – 1983 – Vol 19, 207-210.

[41] **Villar (D.), Buck (W.B.), Gonzalez (J.M)** – Ibuprofen, Aspirin and Acetaminophen Toxicosis and Treatment in Dogs and Cats - *Vet Human Toxicol* – June 1998, 40(3).

[42] **Wichtl (M), Anton (R)** – Plantes thérapeutiques – 1999, *Technique et Documentation*, Paris.

[43] **Wu (C.)** – Toxin in absinthe makes neurons run wild – *Science News* – April. 1, 2000 – Vol 157, No 14, 214.

[44] **Zhang (S.Y), Robertson (D)** – A study of tea tree oil ototoxicity – *Audiol Neurootol* – 200 - Mar-Apr, 5(2), 64-8.

ANNEXE

MENTHE POIVRÉE (HUILE ESSENTIELLE DE)

Menthae piperitae aetheroleum

DÉFINITION

L'huile essentielle de menthe poivrée est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau, à partir des parties aériennes fleuries récemment cueillies de *Mentha × piperita* L.

CARACTÈRES

Liquide incolore, jaune pâle ou jaune-vert pâle, d'odeur et de saveur caractéristiques, suivies d'une sensation de fraîcheur, miscible à l'alcool, au chlorure de méthylène et à l'éther.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

- A. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans du *toluène R* et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *thymol R*, 10 µl d'*acétate de menthyle R*, 20 µl de *cinéole R* et 50 mg de *menthol R* dans du *toluène R* et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque en bandes 10 µl de solution témoin et 20 µl de solution à examiner. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 95 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air jusqu'à disparition de l'odeur des solvants. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner peut présenter des bandes d'atténuation de fluorescence immédiatement au-dessous de la bande due au thymol dans le chromatogramme obtenu

avec la solution témoin (caryone, pulégone). Pulvérisez de la solution d'aldéhyde anisique R. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min à 10 min tout en l'observant à la lumière du jour. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente, par ordre de R_f croissant, une bande intense bleu à violet (menthol) dans le tiers inférieur, une bande bleu-violet à brun (cinéole), une bande rose (thymol) et enfin une bande bleu-violet (acétate de menthyle). Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la bande correspondant au menthol est la plus intense ; la bande correspondant au cinéole est faible. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner peut présenter des bandes d'une couleur rose pâle ou bleu-gris ou vert-gris à un R_f compris entre les R_f correspondant aux bandes dues au cinéole et au thymol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (carvone, pulégone, isomenthone) ; le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente en son milieu une bande bleu-violet correspondant à l'acétate de menthyle et immédiatement au-dessous une bande bleu-vert correspondant à la menthone. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande d'un rouge-violet intense visible près du front des solvants, due aux hydrocarbures et, au-dessous de cette bande, une bande jaune-brun correspondant au menthofuranne. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente, en plus, des bandes moins colorées.

- B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai « Profil chromatographique ». Les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables, quant à leur temps de rétention, aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Carvone et pulégone peuvent être absentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

ESSAI

Indice d'acide (2.5.1). Déterminé sur 5,0 g d'huile essentielle de menthe poivrée dissous dans 50 ml du mélange de solvants prescrit, l'indice d'acide n'est pas supérieur à 1,4.

Densité relative (2.2.5) : 0,900 à 0,916.

Indice de réfraction (2.2.6) : 1,457 à 1,467.

Angle de rotation optique (2.2.7) : - 10° à - 30°.

Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées (2.8.7). La substance à examiner satisfait à l'essai des huiles grasses et huiles essentielles résinifiées.

Profil chromatographique. Opérez par chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution à examiner. Huile essentielle de menthe poivrée.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g de limonène R, 0,2 g de cinéole R, 0,4 g de menthone R, 0,1 g de menthofurane R, 0,1 g d'isomenthone R, 0,4 g d'acétate de menthyle R, 0,6 g de menthol R, 0,2 g de pulégone R et 0,1 g de carvone R dans 1 ml d'hexane R.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne capillaire de silice fondue d'une longueur de 60 m et d'un diamètre intérieur de 0,25 mm environ, dont la paroi intérieure est recouverte d'une couche de macrogol 20 000 R à phase greffée,
- comme gaz vecteur, de l'hélium pour chromatographie R, à un débit de 1,5 ml par minute,
- un détecteur à ionisation de flamme,
- rapport de division 1/100,

Le chromatogramme type est donné à titre d'information et conseil ; il ne constitue pas une partie opposable de la monographie.

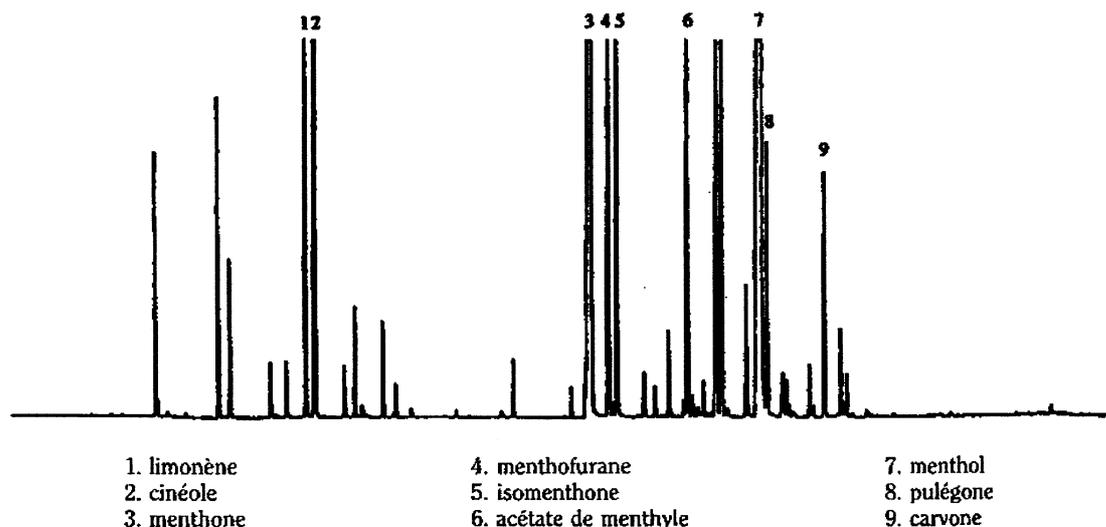


Figure 0405-1. - Chromatogramme type de l'huile essentielle de menthe poivrée

en maintenant la température de la colonne à 60 °C pendant 10 min puis en l'augmentant de 2 °C par minute jusqu'à 180 °C et en la maintenant à 180 °C pendant 5 min et en maintenant la température de la chambre à injection à 220 °C et celle du détecteur à 220 °C.

Injectez 0,2 µl environ de solution témoin. Lorsque les chromatogrammes sont enregistrés dans les conditions prescrites, les constituants sont élués dans l'ordre donné pour la préparation de la solution témoin. Notez les temps de rétention de ces substances.

L'essai n'est valable que si :

- le nombre de plateaux théoriques calculé sur le pic du limonène à 110 °C n'est pas inférieur à 30 000,
- la résolution entre les pics correspondant respectivement au limonène et au cinéole n'est pas inférieure à 1,5.

Injectez 0,2 µl environ de solution à examiner. A l'aide des temps de rétention déterminés avec le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, localisez sur le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, les composants de la solution témoin. Ne tenez pas compte du pic dû à l'hexane.

Déterminez la teneur pour cent de ces composants par le procédé dit « de normalisation ». Ces teneurs sont comprises entre les valeurs suivantes :

Limonène	1,0 à 5,0 pour cent
Cinéole	3,5 à 14,0 pour cent
Menthone	14,0 à 32,0 pour cent
Menthofurane	1,0 à 9,0 pour cent
Isomenthone	1,5 à 10,0 pour cent
Acétate de menthyle	2,8 à 10,0 pour cent
Menthol	30,0 à 55,0 pour cent
Pulégone	inférieur à 4,0 pour cent
Carvone	inférieur à 1,0 pour cent

Le rapport de la teneur en cinéole à la teneur en limonène est supérieur à 2.

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière et de la chaleur.

1997, 0623

Toulouse, 2001

NOM : COUDERC

PRENOM : Véronique

TITRE : Toxicité des huiles essentielles

RESUME :

Les huiles essentielles sont des composés volatils et lipophiles contenus dans les plantes. Elles bénéficient actuellement d'un véritable engouement auprès du public et elles sont utilisées pour leur pouvoir pharmacologique et leurs vertus aromatiques. L'auteur présente une étude bibliographique de la toxicologie de ces huiles. Leur toxicocinétique reste hypothétique car peu étudiée pour le moment. Leur toxicité est connue depuis longtemps mais c'est récemment que leur mode d'action dans l'altération d'organes comme le foie et le système nerveux a été élucidé. L'auteur décrit les origines et les signes cliniques des intoxications des carnivores domestiques à ces huiles, dont le traitement reste symptomatique.

MOTS-CLES : Toxicité, Huiles essentielles, Animal de compagnie, Menthol, Pulégone, Thuyone

ENGLISH TITLE : Toxicity of essential oils

ABSTRACT :

The essential oils are volatile and lipophilic compounds in plants. They are now very popular and they are used for their pharmacological and aromatical properties. The autor introduces a review for the toxicology of these oils. The toxicocinetic still remains hypothetical. Their toxicity is known for a long time but their action on the liver and the central nervous system has been recently discovered. The autor describes the origins and clinical signes of these intoxications in the domestical carnivorous. The treatment of these intoxication still remains symptomatic.

KEY WORDS : Toxicity, Essential oils, Domestical animals, Menthol, Pulegone, Thujone

