

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2020 - Thèse n° 104

***ETUDES PROSPECTIVE ET RETROSPECTIVE A PARTIR DES
CAS REÇUS AU CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS
TOXICOLOGIQUES VETERINAIRES DE LYON DES
INTOXICATIONS AUX HUILES ESSENTIELLES CHEZ LE
CHIEN ET LE CHAT***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 4 Décembre 2020
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MIOCHE Laure



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2020 - Thèse n° 104

***ETUDES PROSPECTIVE ET RETROSEPCTIVE A PARTIR DES
CAS REÇUS AU CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS
TOXICOLOGIQUES VETERINAIRES DE LYON DES
INTOXICATIONS AUX HUILES ESSENTIELLES CHEZ LE
CHIEN ET LE CHAT***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 4 Décembre 2020
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MIOCHE Laure



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2019)

ABITBOL	Marie	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
BENAMOU- SMITH	Agnès	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BONNET - GARIN	Jeanne- Marie	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BOULOCHE	Caroline	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean- Luc	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
CALLAIT - CARDINAL	Marie- Pierre	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
CHALVET - MONFRAY	Karine	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE - MULLER	Marie- Laure	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed- Ridha	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
GILOT - FROMONT	Emmanuelle	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
JOSSON- SCHRAMME	Anne	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria- Halima	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothee	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC- POHL	Anne- Cécile	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
POUZOT - NEVORET	Céline	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
PROULLAC	Caroline	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
SERGEANTET	Delphine	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean- Jacques	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS- CANCIAN	Aurélie	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
VIRIEUX - WATRELOT	Dorothee	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur

Remerciements

A Madame le Professeur Alexandra TRAVERSE-GLEHEN,

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Qu'elle reçoive ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur Philippe BERNY,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir guidée et encadrée dans le choix de cette thèse, dans son élaboration et son évolution. Pour sa gentillesse et sa bienveillance et pour notre passion commune pour la toxicologie. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame le professeur Jeanne-Marie BONNET-GARIN,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Pour la gentillesse et la bienveillance dont elle a fait preuve au cours de mes années d'études à l'Ecole Vétérinaire. Qu'elle trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Table des matières

Table des annexes.....	13
Table des figures.....	14
Table des tableaux.....	15
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
Partie 1 : Définitions, utilisations et propriétés des huiles essentielles.....	23
1. Définitions et réglementation.....	23
1.1. Définitions.....	23
1.2. Réglementation.....	23
1.2.1. <i>Note de l'ANSES sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes du 25 septembre 2013</i>	23
1.2.2. <i>Mise en place d'une procédure allégée pour l'obtention du dossier d'AMM selon l'article R5141-20 du Code de la Santé Publique</i>	25
1.2.3. <i>Données concernant la toxicologie du rapport d'expertise collectif de l'ANSES sur l'évaluation des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché de médicaments vétérinaires à base de plantes publié en février 2016</i>	25
1.2.4. <i>Normes et labels</i>	26
2. Procédés d'obtention des huiles essentielles.....	26
2.1. Matériel végétal et fonctions des huiles essentielles dans la plante.....	26
2.2. Procédés les plus couramment utilisés.....	27
2.3. Contrôles réalisés.....	28
2.4. Durée et méthode de conservation.....	28
3. Spécialités utilisables en médecine vétérinaire.....	28
3.1. Dilutions.....	28
3.2. Principales voies d'administration.....	28
3.2.1. <i>Voie orale</i>	28
3.2.2. <i>Voie cutanée</i>	29
3.2.3. <i>Voie respiratoire</i>	29
3.2.4. <i>Voie rectale</i>	30
3.2.5. <i>Voies d'administration utilisées préférentiellement en médecine vétérinaire</i>	30
3.3. Liste non exhaustive des principales spécialités utilisables avec AMM vétérinaire ou avec AMM biocide.....	30
4. Monographies descriptives des principales huiles essentielles étudiées et retrouvées dans l'étude rétrospective.....	30
Partie 2 : Etude bibliographique de la toxicité des huiles essentielles chez les carnivores domestiques.....	47
1. Pathogénie générale des huiles essentielles chez les carnivores domestiques.....	47
1.1. Pathogénie cutanée.....	47
1.1.1. <i>Irritation locale au point d'application</i>	47
1.1.2. <i>Réactions de sensibilisation</i>	47
1.1.3. <i>Réactions de photosensibilisation</i>	49
1.2. Pathogénie respiratoire.....	49

1.2.1.	<i>Irritation sensorielle</i>	49
1.2.2.	<i>Hyperréactivité bronchique</i>	49
1.2.3.	<i>Exacerbation de symptômes liés à des maladies respiratoires</i>	50
1.2.4.	<i>Récepteurs impliqués dans la toxicité respiratoire induite par les huiles essentielles</i>	50
1.3.	Ototoxicité du Melaleuca.....	50
1.4.	Toxicité ophtalmique.....	51
1.5.	Hépatotoxicité.....	51
1.6.	Toxicité cardio-vasculaire.....	52
1.7.	Néphrotoxicité.....	53
1.8.	Toxicité digestive.....	54
1.9.	Neurotoxicité.....	54
1.9.1.	<i>Activité stimulatrice du système nerveux central</i>	54
1.9.2.	<i>Activité dépressive du système nerveux</i>	55
1.9.3.	<i>Activité psychotrope</i>	55
2.	Toxicocinétique des huiles essentielles chez les carnivores domestiques.....	56
2.1.	Notion importantes de toxicocinétique : définitions et présentation des doses toxiques connues des huiles essentielles étudiées.....	56
2.1.1.	<i>Définitions</i>	56
2.1.2.	<i>Utilisation de modèles mathématiques précis : exemple du modèle PBPK</i>	57
2.1.3.	<i>Principe des analyses de risque</i>	58
2.1.4.	<i>Présentation des doses toxiques connues des huiles essentielles présentées dans notre étude</i>	59
2.2.	Absorption.....	60
2.2.1.	<i>Mécanisme général : la biodisponibilité</i>	61
2.2.2.	<i>Voie orale</i>	61
2.2.3.	<i>Voie cutanée</i>	63
2.2.4.	<i>Voie respiratoire</i>	67
2.3.	Distribution.....	67
2.4.	Biotransformations.....	69
2.4.1.	<i>Réactions de phase I et de phase II</i>	69
2.4.2.	<i>Variations entre les isomères d'une même molécule, pharmacogénétique et conséquences sur le métabolisme</i>	71
2.4.3.	<i>Particularités du métabolisme chez le chien et le chat</i>	72
2.5.	Élimination.....	72
2.6.	Interactions médicamenteuses.....	72
2.7.	Synthèse des données de pharmacocinétique connues sur les huiles essentielles étudiées.....	73
3.	Intoxications chez les carnivores domestiques : étude bibliographique.....	78
3.1.	Intoxications par les huiles essentielles : points communs à toutes les huiles essentielles.....	78
3.1.1.	<i>Origines des intoxications</i>	78
3.1.2.	<i>Signes cliniques</i>	78
3.1.3.	<i>Diagnostic</i>	79
3.1.4.	<i>Traitement général des intoxications aux huiles essentielles</i>	79
3.1.5.	<i>Suivi et pronostic</i>	80
3.2.	Monographies regroupant l'ensemble des données bibliographiques sur les huiles essentielles retrouvées dans l'étude rétrospective.....	81
3.2.1.	<i>Intoxications à l'huile essentielle d'Eucalyptus</i>	81
3.2.2.	<i>Intoxications à l'huile essentielle de Melaleuca ou arbre à thé</i>	82

3.2.3. Intoxications à l'huile essentielle de citronnier	84
3.2.4. Intoxications à l'huile essentielle de Margosa	86
3.2.5. Intoxications à l'huile essentielle de géranium	87
3.2.6. Intoxications à l'huile essentielle de pin	88
3.2.7. Intoxications à l'huile essentielle de Pennyroyal	89
3.2.8. Intoxications à l'huile essentielle de Lavande officinale	91
3.2.9. Intoxications à l'huile essentielle de Menthe poivrée ou au Menthol	92
3.2.10. Intoxications à l'huile essentielle de citronnelle	93

Partie 3 : Etudes rétrospective et prospective des intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat à l'aide de l'exploitation des données du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV)....95

1. Matériels et méthodes.....	96
1.1. Définition des contours de l'étude.....	96
1.2. Recueil des données.....	97
1.2.1. Présentation du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) et du Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL).....	97
1.2.2. Recueil des cas : la base de données V-Tox®.....	98
1.3. Analyse des résultats.....	100
2. Résultats.....	100
2.1. Généralités.....	100
2.1.1. Nombre de cas recueillis.....	100
2.1.2. Espèces et races concernées.....	100
2.1.3. Age des animaux.....	101
2.2. Intoxications chez le chien et le chat.....	101
2.2.1. Huiles essentielles principalement impliquées et voies d'administration.....	102
2.2.2. Circonstances des intoxications.....	104
2.2.3. Sévérité des symptômes.....	105
2.3. Principaux signes cliniques observés.....	106
2.3.1. Temps d'apparition des symptômes entre le moment présumé de l'exposition et le début des signes cliniques et durée d'évolution.....	106
2.3.2. Signes cliniques observés dans les cas recensés dans l'étude.....	107
3. Présentation d'un cas recueilli dans le cadre de l'étude prospective.....	126
3.1. Elaboration d'un questionnaire et sa diffusion.....	126
3.2. Cas clinique : intoxication chez un chat européen de 5 mois suite à l'utilisation d'un spray à base d'huiles essentielles de Margosa, citronnelle, géraniole et lavande.....	127

Partie IV : Discussion.....129

1. Comparaison des données expérimentales obtenues dans l'étude rétrospective aux données bibliographiques connues sur les intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat.....	129
1.1. Circonstances des intoxications, voies d'exposition et espèces touchées.....	129
1.2. Pharmacocinétique et métabolisme.....	130
1.3. Comparaison des signes cliniques rapportés dans la littérature et observés dans notre étude.....	130
2. Focus sur les cas les plus sévères recensés dans l'étude rétrospective et description de ces cas.....	134

3. Comparaison des données bibliographiques et expérimentales dans le cas de l'exposition par voie auriculaire et potentielle ototoxicité du Melaleuca.....	134
4. Comparaison des cas d'intoxications aux répulsifs à base d'huiles essentielles appliqués par voie cutanée aux cas d'intoxications à des antiparasitaires externes classiques.....	135
4.1. Comparaison des cas d'intoxications aux répulsifs contenant des huiles essentielles appliqués par voie cutanée et des cas d'intoxication aux antiparasitaires externes non réputés toxiques chez le chat et le chien comme le fipronil à l'aide des données relatant de l'expérience du CPVL.....	135
4.2. Comparaison des cas d'intoxications aux répulsifs contenant des huiles essentielles appliqués par voie cutanée et des cas d'intoxication à un antiparasitaire externe réputé toxique chez le chat, la perméthrine.....	137
5. Traitement : intérêt de l'utilisation des Emulsions Lipidiques Intraveineuses (ELI) dans le traitement éliminatoire des intoxications aux huiles essentielles.....	139
6. Limites de l'étude et perspectives.....	141
6.1. Limites de l'étude rétrospective.....	141
6.2. Perspectives.....	143
Conclusion.....	145
Bibliographie.....	147
Annexes.....	153

Table des annexes

Annexe 1 : Liste non exhaustive des principales spécialités utilisables en médecine vétérinaire avec AMM vétérinaire ou avec AMM biocide.....	153
Annexe 2 : Principales incompatibilités connues entre les huiles essentielles et certaines substances.....	160
Annexe 3 : Questionnaire publié dans le cadre de l'étude prospective à destination des vétérinaires praticiens.....	162

Table des figures

Figure 1 : Schéma d'un montage d'hydrodistillation simple.....	27
Figure 2 : Structure chimique de l'eucalyptol.....	31
Figure 3 : Structure chimique du terpinène-4-ol.....	33
Figure 4 : Structure chimique du citronellal.....	34
Figure 5 : Structure chimique de l'azadirachtine-A.....	36
Figure 6 : Structures chimiques de la pulégone et du menthol	38
Figure 7 : Structure chimique de l'acétate de linalyle.....	40
Figure 8 : Structure chimique de l' α -pinène.....	41
Figure 9 : Structure chimique du limonène.....	42
Figure 10 : Structure chimique du géraniol.....	43
Figure 11 : Liste des huiles essentielles devant être utilisées avec précaution dans le cas de sujets diabétiques dont le taux de glucose sanguin est contrôlé par un traitement.....	53
Figure 12 : Représentation schématique du modèle corps entier d'un mammifère incluant les voies d'administration standard (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intradermique, inhalation et orale).....	58
Figure 13 : Logos du CNITV et du CPVL.....	98
Figure 14 : Répartition du nombre de cas selon la nature de l'huile essentielle utilisée par voie cutanée.....	103
Figure 15 : Diagramme présentant schématiquement la répartition des cas en fonction de la gravité des symptômes observés au moment de l'appel.....	105

Table des tableaux

Tableau I : Liste des principales huiles essentielles connues comme possédant un potentiel allergisant.....	48
Tableau II : Liste non exhaustive des principales DL50 connues chez l'animal.....	59
Tableau III : Table de conversion approximative des quantités d'huiles essentielles administrées.....	60
Tableau IV : Concentrations atteintes aux pics plasmatiques de quelques constituants administrés par différentes voies chez l'homme.....	61
Tableau V : Demi-vies d'élimination de quelques constituants d'huiles essentielles et pour différentes voies d'administration.....	63
Tableau VI : Synthèse des données de pharmacocinétique connues sur les huiles essentielles étudiées.....	75
Tableau VII : Répartition des cas selon les espèces.....	101
Tableau VIII : Répartition des cas selon les classes d'âges.....	101
Tableau IX : Répartition des cas selon la voie d'administration.....	102
Tableau X : Répartition des cas selon la nature du toxique renseigné dans V-Tox.....	102
Tableau XI : Circonstances des intoxications.....	104
Tableau XII : Circonstances des intoxications selon la voie d'administration.....	104
Tableau XIII : Répartition des cas en fonction de la gravité des symptômes observés au moment de l'appel.....	105
Tableau XIV : Répartition des cas selon le délai d'apparition des symptômes.....	106
Tableau XV : Répartition des cas selon la durée d'évolution des symptômes.....	107
Tableau XVI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.....	108
Tableau XVII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.....	109
Tableau XVIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des troubles cutanés observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.....	110
Tableau XIX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.....	111

Tableau XX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.....	111
Tableau XXI: Tableau récapitulatif des signes oculaires observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.....	112
Tableau XXII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.....	112
Tableau XXIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...	114
Tableau XXIV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	115
Tableau XXV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cutanés observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...	115
Tableau XXVI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	116
Tableau XXVII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	116
Tableau XXVIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes oculaires observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	116
Tableau XXIX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	117
Tableau XXX : Tableau récapitulatif des signes cliniques observés exprimés en nombre de cas en fonction de la composition des huiles essentielles administrées par voie cutanée lorsque celle-ci est connue.....	118

Tableau XXXI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	121
Tableau XXXII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	121
Tableau XXXIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cutanés observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...	122
Tableau XXXIV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	122
Tableau XXXV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...	122
Tableau XXXVI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes oculaires observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...	123
Tableau XXXVII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...	123
Tableau XXXVIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	124
Tableau XXXIX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	124
Tableau XL : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.....	125
Tableau XLI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...	125

Tableau XLII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes oculaires observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...125

Tableau XLIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration...125

Tableau XLIV : Comparaison des signes cliniques selon la composition des huiles essentielles lorsque celles-ci sont connues entre les données relevées dans la littérature et les signes cliniques observés dans notre étude, points communs et principales différences notables...132

Tableau XLV : Comparaison des données connues de pharmacocinétique et des principaux effets indésirables observés chez le chien et le chat après utilisation de fipronil et d'huiles essentielles par voie cutanée en spot-on et à dose thérapeutique.....136

Tableau XLVI : Comparaison des données connues de pharmacocinétique et des principaux effets indésirables observés chez le chien et le chat après utilisation de perméthrine et d'huiles essentielles par voie cutanée en spot-on et à dose thérapeutique.....138

Table des abréviations

AB : Agriculture Biologique

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormon

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFNOR : Association Française de Normalisation

ALAT : Alanine Aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

APCC : Animal Poison Control Center

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ASPCA : American Society for the Prevention of Cruelty to Animals

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAP : Potentiel d'Action Composite

CLP : Classification, Labelling, Packaging

Cl_R : Clairance Rénale

CNITV : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

C_p : Concentration plasmatique

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CPVL : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon

CYP : Cytochrome P450

D : Dose

DAPP : Dermatite Allergique par Piquêre de Puces

DIE : Diplôme Inter-Ecoles

DL : Dose létale

ELI : Emulsion Lipidique Intraveineuse

F : Biodisponibilité

GABA : Acide γ -aminobutyrique

HE : Huile Essentielle

HEBBD : Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie

IL : Interleukine

ISO : International Organization for Standardization

MMDA : 3-methoxy-4,5-methylenedioxyamphetamine

NAC : Nouveaux Animaux de Compagnie

NAPCC : National Animal Poison Control Center

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

P : Coefficient de Partage

PAL : Phosphatases Alcalines

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetics

P_s : Coefficient de Perméabilité

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

$T_{1/2}$: Demi-vie

TI : Index Thérapeutique

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TRP : Transient Receptor Potential

UV : Ultra-Violets

V_d : Volume de Distribution

VPIS : Veterinary Poisons Information Service

Introduction

Les huiles essentielles sont des mélanges composés de substances volatiles et organiques contenues dans une plante. Le mot « essentielle » reflète ainsi la nature intrinsèque ou l'essence de la plante, tandis que « l'huile » reflète plutôt la nature du composé, qui est un liquide insoluble et non miscible dans l'eau. Les plantes aromatiques et les infusions préparées à partir de ces plantes ont ainsi été employées en médecine mais aussi dans l'industrie des cosmétiques depuis plusieurs centaines d'années. Cependant, l'utilisation d'huiles distillées remonte seulement au dixième siècle, lorsque les méthodes de distillation telles que nous les connaissons aujourd'hui ont été développées.

De nos jours, on constate un engouement croissant de la population pour les médecines alternatives telles que l'homéopathie, la phytothérapie mais aussi, et c'est ce qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de cette thèse, l'aromathérapie. C'est ainsi que se développe également et tout naturellement l'utilisation de cette discipline en médecine vétérinaire. Un grand nombre de préparations peuvent ainsi être prescrites ou utilisées par des vétérinaires formés à l'aromathérapie, qui peuvent notamment suivre le Diplôme Inter Ecoles de phytothérapie vétérinaire mais également d'autres formations. Il a notamment été démontré que l'utilisation des huiles essentielles pouvait être bénéfique dans de nombreux cas et avait un réel intérêt dans le traitement de nombreuses pathologies, soit en première intention, soit en complément et en synergie d'un autre traitement. Cependant, nous avons également constaté, lors de notre travail mené en collaboration avec le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) de Lyon, un nombre croissant de cas d'intoxications aux huiles essentielles chez les carnivores domestiques, très principalement chez le chat mais aussi chez le chien. Ces intoxications peuvent être à l'origine de signes cliniques parfois sévères, même à dose thérapeutique, et sont souvent la conséquence d'une automédication de la part des propriétaires d'animaux.

Ainsi, le but de cette thèse est de réaliser tout d'abord une étude bibliographique, mais aussi une étude rétrospective à partir des cas recensés au CNITV de Lyon, et une étude prospective, des intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat, et de croiser ces données pour en construire un outil complet réalisant une revue sur ce sujet. Il pourrait également être envisageable de faire évoluer cet outil à terme, notamment dans le but de sensibiliser le grand public à l'utilisation et aux potentiels effets indésirables pouvant être induits par l'utilisation de ces huiles essentielles sur leurs animaux.

Pour mener ce projet, nous verrons tout d'abord, dans une première partie, des généralités concernant la réglementation, les procédés d'obtention et la composition ainsi que les principales utilisations des huiles essentielles en médecine vétérinaire.

Dans un second temps, nous nous intéresserons, à travers une étude bibliographique, à la toxicité à proprement parler des huiles essentielles chez les carnivores domestiques, avec l'étude de la pathogénie et de la pharmacocinétique de ces composés qui nous permettra ensuite de mieux comprendre et appréhender les effets toxiques observés chez l'animal. Nous réaliserons également une revue de ces effets et des connaissances actuelles dont nous disposons dans la littérature.

Puis, dans une troisième partie nous aborderons les études rétrospective et prospective à proprement parler. Nous présenterons ainsi les résultats obtenus suite à l'exploitation des

données tirées de la base de données du CNITV et discuterons d'un cas obtenu suite à la mise en place de l'étude prospective.

Nous terminerons par une discussion avec une comparaison des données bibliographiques et expérimentales. Nous verrons quels sont les points communs et les différences entre ces données et quelles conclusions nous pouvons en tirer. Nous aborderons également certains points particuliers dans la mise en place du traitement éliminatoire, notamment l'intérêt de l'utilisation des Emulsions Lipidiques Intraveineuses (ELI) dans la prise en charge des intoxications aux huiles essentielles. Et nous verrons, pour finir, quelles sont les limites et les perspectives de notre étude.

Partie 1 : Définitions, utilisations et propriétés des huiles essentielles

1. Définitions et réglementation

1.1. Définitions

En premier lieu, il est nécessaire de définir avec précision la notion d'huile essentielle. Nous reprendrons la définition donnée par la pharmacopée : « Les huiles essentielles sont des 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 huiles essentielles officinales : celui par distillation à la vapeur d'eau de plantes à huile essentielle ou de certains de leurs organes et celui par expression ». (1)

Pour comprendre la toxicité et les mécanismes d'action de certaines huiles essentielles il est également nécessaire de définir le chémotype. Le chémotype d'une huile essentielle est sa carte d'identité. On définit le chémotype de l'huile essentielle par réalisation d'une chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse qui vont permettre de déterminer sa composition chimique exacte. En effet, suivant le biotope que la plante a connu (le climat, le sol, l'ensoleillement par exemple), une même variété peut synthétiser des molécules différentes avec des propriétés différentes. Ainsi, pour différencier les différents chémotypes d'une plante, on utilise la nomenclature suivante en utilisant l'affixe « CT » (pour ChemoType) suivi du nom du chémotype. Par exemple, le romarin officinal possède trois chémotypes :

- Si le romarin est cultivé en Corse, alors on le nomme *Rosmarinus officinalis* CT verbenone. Il a des propriétés hépatoprotectrices. C'est également un stimulant immunitaire, mais il est neurotoxique et abortif à forte dose,
- S'il est cultivé au Maroc, on le nomme *Rosmarinus officinalis* CT cinéole. Il a des propriétés expectorantes et anti-infectieuses et ne possède pas de toxicité particulière.
- Enfin, s'il est cultivé dans le Sud de la France, on le nomme *Rosmarinus officinalis* CT camphre. Il est myorelaxant et antalgique mais neurotoxique et abortif à forte dose. (2)

Enfin, il convient de ne pas confondre huile essentielle et hydrolat. L'hydrolat aromatique est ainsi l'eau distillée que l'on sépare de l'huile essentielle à la sortie de l'alambic après la décantation. L'hydrolat présente des effets thérapeutiques similaires aux huiles essentielles, cependant la concentration des hydrolats est beaucoup plus faible et présente comme avantage de ne pas avoir les contre-indications et les interactions médicamenteuses des huiles essentielles. Cependant les hydrolats sont beaucoup plus fragiles que les huiles essentielles. (3)

1.2. Réglementation

En médecine vétérinaire, l'utilisation des huiles essentielles, qui nous intéresse plus particulièrement ici, et plus largement de tous les produits à base de plantes est soumise à une réglementation, mise en place notamment par l'Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES).

1.2.1. Note de l'ANSES sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes du 25 septembre 2013

Selon cette note publiée par l'ANSES :

« L'usage de produits à base de plantes (huiles essentielles, additifs alimentaires...) dans le cadre de médecines alternatives en lieu et place de médicaments chimiques, notamment dans le cadre de politique de réduction d'usage de certaines catégories de médicaments induisant des résistances tels que les antibiotiques ou les antiparasitaires entraîne de facto la classification de statut de médicament vétérinaire pour ces produits. »

Les huiles essentielles sont donc considérées comme des médicaments vétérinaires et sont ainsi soumises à la même réglementation que tous les médicaments vétérinaires. De ce fait, selon cette même note de l'ANSES, qui est en cours de révision cette année avec un groupe de travail de l'ANSES et pourrait donc évoluer :

« L'administration à un animal dans le cadre de thérapeutiques alternatives nécessite le recours soit à des médicaments vétérinaires disposant d'une autorisation administrative délivrée par l'ANMV (AMM, enregistrement de médicament homéopathique, autorisation d'importation ou ATU autorisation temporaire d'utilisation) soit à des préparations magistrales sur prescription vétérinaire par l'usage de substances végétales ayant la qualité de matières premières d'usage pharmaceutique au sens de la pharmacopée française. Elles ne peuvent en aucun cas être utilisées directement par les détenteurs d'animaux dans le cadre d'automédication. » (4)

Ainsi, les produits d'aromathérapie étant considérés comme des médicaments vétérinaires, cette réglementation s'applique dans leur cas, et ils devraient obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour être utilisés. L'utilisation sans prescription, par exemple en automédication est donc interdite. Cependant, le coût nécessaire pour monter un dossier de demande d'AMM est élevé. Par conséquent, de nombreux médicaments vétérinaires à base de plantes utilisés actuellement ne possèdent pas d'AMM, ils se retrouvent donc dans un « vide juridique » sans accompagnement réglementaire adéquat. La législation vétérinaire prévoit, de plus, un usage possible de ces produits hors-AMM, en suivant le principe de la cascade.(5)

Pour le cas particulier de l'utilisation d'huiles essentielles comme antiparasitaires ou comme répulsifs, on peut ainsi les classer en deux catégories : soit on les considère comme des médicaments vétérinaires et dans ce cas ils seront soumis aux exigences réglementaires décrites précédemment, soit on les considère comme des biocides et dans ce cas voici ce que décrit la note de l'ANSES à ce sujet :

Parmi les produits biocides on trouve : *« les produits TP 19 répulsifs »*. Ces produits sont soumis à une réglementation : *« La mise en œuvre réglementaire s'articule en deux étapes : une évaluation des substances actives biocides aboutissant ou non à leur inscription sur une liste positive européenne ; pour ensuite soumettre les produits qui les contiennent à des autorisations de mise sur le marché nationales (ou éventuellement européennes) avec des exigences communes au niveau européen. En France, ces autorisations sont délivrées par le ministère en charge de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, sur la base d'un avis et d'un rapport d'évaluation émis notamment par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). » (4)*

Pour résumer, l'utilisation d'huiles essentielles en médecine vétérinaire doit en théorie toujours se faire dans un cadre légal. Soit on les considère comme médicaments vétérinaires avec une utilisation avec ou hors AMM, ou bien on les considère comme des biocides, elles

font tout de même l'objet d'une AMM mais ne possèdent pas de suivi concernant la pharmacovigilance.

1.2.2. Mise en place d'une procédure allégée pour l'obtention du dossier d'AMM selon l'article R5141-20 du Code de la Santé Publique

Selon le point 10 de l'article R5141-20 du Code de la Santé Publique :

« Lorsque la demande porte sur un médicament d'usage traditionnel et dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, telles que définies au 1° de l'article R. 5141-1, ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes, le dossier fourni à l'appui de la demande comporte, outre les données pharmaceutiques, les résultats des essais non cliniques et cliniques appropriés lorsque le demandeur ne peut pas démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine phytothérapeutique vétérinaire pratiquée en France ou dans l'Union européenne que le médicament est d'un usage bien établi depuis au moins dix ans dans un Etat membre de l'Union européenne ou dans un autre Etat partie à l'Espace économique européen et qu'il présente toute garantie d'innocuité. »

En résumé, cet article stipule que s'il est possible de démontrer par des références bibliographiques que le médicament est d'un usage bien établi depuis au moins dix ans en Europe et qu'il présente toute garantie d'innocuité, alors il est possible d'obtenir un dossier allégé et notamment de se passer d'essais cliniques. (6)

1.2.3. Données concernant la toxicologie du rapport d'expertise collectif de l'ANSES sur l'évaluation des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché de médicaments vétérinaires à base de plantes publié en février 2016

Afin de clarifier le contenu du dossier et les attentes en matière d'évaluation, un groupe de travail a été constitué et a détaillé les différentes parties du dossier de demande d'AMM d'un point de vue scientifique pour aboutir à des recommandations sur les allègements envisageables. Les conclusions, notamment en ce qui concerne les données sur la toxicologie sont ainsi les suivantes :

« Pour l'évaluation de la génotoxicité, les données relatives à la mutagénicité doivent être issues d'études conduites selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et en conformité avec les lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) ; toute forme de support bibliographique est éligible à l'analyse des exigences de toxicité (toxicité par administration unique et/ou répétées, toxicité spécifique telles qu'irritation ou sensibilisation, reprotoxicité) et à celle des exigences de cancérogénèse ; les substances végétales pour lesquelles une monographie a déjà été établie en médecine humaine sont susceptibles de satisfaire à ces exigences ; pour l'évaluation de la tolérance, il est possible de se dispenser de la réalisation d'une étude au profit de données bibliographiques, uniquement si disponibles dans l'espèce cible ; il sera en revanche nécessaire d'étudier la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments et/ou d'autres substances. »

En résumé, concernant la génotoxicité, l'évaluation de la tolérance et les exigences relatives à la toxicité et la cancérogénèse, il est possible de se référer à des données bibliographiques. Il faut cependant que ces données soient disponibles dans l'espèce cible pour l'évaluation de la

tolérance. En revanche, il est tout de même nécessaire d'étudier la possibilité d'interactions médicamenteuses ou autres. De plus, selon ce même rapport :

« Des études de reprotoxicité ne sont pas requises sauf s'il existe des effets connus pendant la gestation ou si le médicament est susceptible d'être administré pendant la gestation ou l'allaitement. En l'absence de données, le médicament sera contre-indiqué pendant la gestation et/ou la lactation. »

Enfin, *« une expertise considérera également l'appartenance des données présentées à des espèces végétales du même genre ou de la même famille que la substance végétale d'intérêt. »*, autrement dit si l'on réalise des tests sur des échantillons d'une préparation à base de plantes par exemple, on pourra alors considérer que ces tests sont valables pour l'ensemble des plantes qui présenteront le même profil phytochimique. (7)

1.2.4. Normes et labels

Concernant l'utilisation chez les carnivores domestiques d'huiles essentielles à visée thérapeutique, on ne peut s'appuyer que sur certaines normes ou certains labels, qui sont des gages de qualité mais ne revêtent en rien un caractère obligatoire. Ainsi, la norme de l'Association Française de Normalisation (AFNOR) reprend la dénomination botanique latine de l'huile essentielle et précise ses caractères physicochimiques. Avec la Pharmacopée, elle constitue la référence utilisée par les organismes publics de contrôle. Le label HEBBD, pour Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie, est quant à lui un label officiel utilisé par certains laboratoires qui reprend les normes définies par l'AFNOR. On trouve également la norme NF-T.75-004 qui précise les règles de dénomination, selon les cas le ou les chimiotypes, les hybrides et l'origine géographique. La norme NF-T.75-002 concerne l'étiquetage et précise ainsi que celui-ci doit comporter : « la désignation commerciale de l'huile essentielle avec le nom latin de la plante, la partie de la plante dont elle est extraite et la technique de production ou le traitement spécifique qu'elle a subi soit la distillation ou la pression. On trouve également la norme ISO/TC qui est une norme retenue par la Communauté Européenne et concerne cinquante-quatre huiles essentielles. Il existe également des labels concernant la production dans des conditions respectant les principes de l'agriculture biologique qui ne sont pas obligatoires pour les huiles essentielles utilisées en aromathérapie. Ainsi, le label BIO est un label européen qui indique le respect d'un cahier des charges. Celui-ci précise que la culture de la plante aromatique doit être réalisée sans pesticides, sans herbicides et sans engrais chimiques. Enfin, le label Agriculture Biologique (AB) est sensiblement identique au label BIO mais est donné par le Ministère de l'Agriculture Français. (1)

2. Procédés d'obtention des huiles essentielles

2.1. Matériel végétal et fonctions des huiles essentielles dans la plante

Lors de la production d'une huile essentielle, il convient de bien définir le matériel végétal utilisé. En effet, la composition d'une huile essentielle varie selon plusieurs critères. Ainsi, pour une huile essentielle donnée, on définit :

- Sa dénomination latine et française,
- Son chimiotype,
- Son origine géographique directement en relation avec le chimiotype,
- La partie de la plante utilisée : plante entière, racines, fleurs ou graines. Par exemple, pour la cannelle de Ceylan, l'écorce de cannelle de Ceylan contient moins de 2 à 10 %

d'eugénol et est riche en aldéhydes aromatiques (63 à 76 %) alors que les feuilles contiennent plus de 70 % d'eugénol et sont pauvres en aldéhydes aromatiques (3% environ),

- La période de la récolte. (1)

Les essences sont principalement contenues dans les appareils sécréteurs que sont les poils, les poches ou les canaux. Les plantes aromatiques sécrètent en effet les essences lorsqu'elles ont des besoins précis : principalement pour attirer les insectes pollinisateurs, combattre les infections, repousser les insectes ravageurs, ou pour se protéger de la déshydratation en cas de forte chaleur. C'est suite à une exposition à des conditions difficiles par exemple des terrains arides ou un sol peu fertile que les essences sont produites. C'est d'ailleurs pourquoi les huiles essentielles provenant de culture intensive sont souvent de moins bonne qualité. (2)

2.2. Procédés les plus couramment utilisés

Plusieurs procédés permettent l'obtention d'huile essentielle. Parmi les procédés les plus couramment utilisés, on trouve tout d'abord l'hydrodistillation simple (Figure 1). C'est le procédé le plus ancien. La plante aromatique, entière ou broyée, est placée dans un alambic et est immergée dans l'eau. Portée à ébullition, l'eau à l'état vapeur, en passant à travers le matériel végétal entraîne l'huile essentielle ; elle est ensuite refroidie et condensée dans un serpentin. Enfin, l'huile essentielle est séparée de l'eau par différence de densité dans un vase florentin. L'eau obtenue est alors une eau florale ou hydrolat aromatique. Elle renferme des molécules aromatiques mais est très faiblement concentrée (moins de 5%). (1)

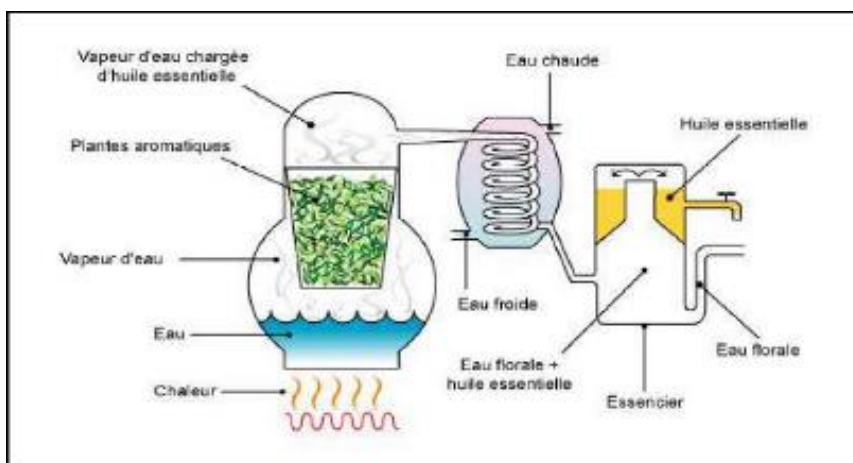


Figure 1 : Schéma d'un montage d'hydrodistillation simple

Source : https://www.memoireonline.com/01/14/8674/m_Etude-de-la-variation-du-rendement-et-de-la-composition-chimique-du-Curcuma-longa-et-Myristica-fragr8.html

Parmi les autres procédés, on trouve également l'hydrodiffusion. Le principe est le même que celui décrit précédemment mais dans ce cas, la vapeur d'eau est pulsée du haut vers le bas à travers la plante aromatique. Dans les deux cas, pour une huile essentielle destinée à usage médical, il convient d'opérer à basse pression, ce qui donne une huile essentielle de meilleure qualité et de réaliser une distillation complète, donc plus longue, de façon à avoir tous les constituants aromatiques contenus dans l'huile essentielle. Ensuite, on trouve d'autres techniques un peu plus marginales dans le domaine de la thérapeutique. On peut citer l'expression à froid. C'est une méthode utilisée seulement pour les épicarpes des Citrus par exemple *Citrus limonum* ou *Citrus sinensis*. Après avoir dilacéré les zestes, l'essence libérée

est récupérée. Enfin, l'extraction par solvants utilise des solvants comme l'hexane, le toluène ou les dérivés chlorés. Le solvant est ensuite éliminé par distillation. Elle ne doit pas être employée si l'on veut préparer une huile essentielle à usage thérapeutique car il pourrait rester des traces de solvant. (1)

2.3. Contrôles réalisés

Tout d'abord, un certain nombre de paramètres physicochimiques peuvent être déterminés pour chaque huile essentielle et notamment la densité, le pouvoir rotatoire, l'indice acide et l'indice d'esters. Ensuite, la Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG) permet de séparer les différents constituants de l'huile essentielle, de les identifier par rapport à des témoins connus et d'évaluer leur pourcentage relatif. C'est la méthode de référence. Lorsqu'il existe plusieurs chimiotypes, il peut ainsi être intéressant de demander au fournisseur le chromatogramme en CPG, qui est la carte d'identité de l'huile essentielle. On peut éventuellement utiliser la méthode de chromatographie sur couche mince en routine. Cette méthode permet une identification rapide des principaux constituants de l'huile essentielle mais n'est pas suffisante pour obtenir une analyse précise. Il est également nécessaire de réaliser la recherche des pesticides et des insecticides. En effet, ces produits, compte tenu de leur liposolubilité, pourraient se concentrer dans l'huile essentielle. Enfin, il convient de contrôler la présence de composés radioactifs. En effet, à titre d'exemple, après l'explosion de la centrale de Tchernobyl, certaines récoltes de thym avaient une radioactivité anormale. (1)

2.4. Durée et méthode de conservation

La durée de conservation varie entre douze et dix-huit mois selon l'huile essentielle considérée. Elle a lieu à l'abri de la lumière et à basse température. L'huile essentielle doit être conservée dans des flacons étanches de faible volume, en verres colorés (brun ou bleu), en acier inoxydable ou en aluminium, avec des bouchons inertes (pas de liège), sous atmosphère d'azote. (1)

3. Spécialités utilisables en médecine vétérinaire

3.1. Dilutions

Toutes les dilutions sont possibles selon l'usage que l'on souhaite. En règle générale, on utilise chez l'animal une dilution de 1% en cosmétique, 3% pour la voie nasale, auriculaire ou vaginale, 5% pour la gestion du stress, 10% pour une peau sensible ou si les huiles essentielles sont irritantes, 15% pour une action musculaire, 20% pour une action systémique et jusqu'à 30% pour une action locale puissante. Enfin, il est tout à fait possible d'utiliser l'huile essentielle à 100%, mais attention, il faut s'assurer que son emploi à une telle concentration ne soit pas sans risque. Il est ainsi contre-indiqué d'administrer les huiles essentielles pures par voie orale, car certaines sont agressives pour les muqueuses orales, œsophagiennes et gastriques.(2)

3.2. Principales voies d'administration

3.2.1. Voie orale

Chez l'homme, plusieurs formes sont décrites pour administrer une huile essentielle par voie orale :

- Le comprimé neutre de 1 gramme : l'huile essentielle est déposée sur le comprimé à raison d'une ou deux gouttes en général,

- La gélule : l'huile essentielle est préalablement adsorbée sur un support inerte comme l'aérosil (la silice) puis mise en gélules. Ces gélules peuvent être rendues gastro résistantes,
- Les gouttes buvables : on réalise un mélange d'huiles essentielles dans de l'alcool à 90 °C. On ne doit alors pas dépasser une teneur supérieure à 10 % d'huile essentielle. La posologie est donnée en gouttes,
- L'hydrolat. (1)

3.2.2. Voie cutanée

Cette voie est très utilisée. Elle ne peut cependant pas l'être directement pour certaines huiles essentielles qui sont irritantes ou photosensibilisantes. L'action peut être locale ou systémique. Parmi les formes galéniques utilisables on a :

- Les lotions et les liniments : on peut diluer l'huile essentielle dans de l'alcool à une concentration ne dépassant pas 20 % puis l'appliquer sur de petites surfaces ou bien incorporer l'huile essentielle dans une huile végétale (pépin de raisin, amande douce, macadamia) à raison de 4 à 5 % d'huile essentielle, soit 50 à 100 gouttes pour 100 mL d'huile.
- Les pommades : elles sont obtenues par incorporation de l'huile essentielle dans un excipient convenable. Cette voie permet une pénétration facile et très rapide de l'huile essentielle.

On peut également de façon plus anecdotique, notamment chez l'animal, réaliser des bains en diluant une vingtaine de gouttes d'huile essentielle dans une base pour bains (produit disponible dans le commerce) ce qui permet la mise en suspension des huiles essentielles dans l'eau, celles-ci n'étant pas solubles dans l'eau. (1)

3.2.3. Voie respiratoire

Parmi les principales formes d'administration par voie respiratoire, on trouve :

- Les inhalations : l'huile essentielle est placée dans un inhalateur avec de l'eau bouillante. Le patient respire les vapeurs émises. La durée ne doit pas excéder 10 minutes.
- Les aérosols : lorsqu'on veut utiliser un aérosol, un diamètre des particules de 1 à 3 µm permet d'atteindre les voies respiratoires profondes. Il ne faut par conséquent pas utiliser de bronchoconstricteurs. On peut ainsi éjecter dans l'air d'une solution d'huiles essentielles et d'un gaz vecteur liquéfié qui se détend en se vaporisant. Le liquide passe alors à l'état de fines gouttelettes. La concentration en huiles essentielles sera de 20 gouttes diluées au dixième dans de l'éthanol à 90 °C. Dans ce cas, la durée ne doit pas excéder 20 minutes.
- La diffusion dans l'air ambiant : on peut l'utiliser en désinfection de locaux ou à visée thérapeutique pulmonaire. Il est possible d'utiliser un diffuseur d'arôme électrique qui en général fonctionnera pendant 15 minutes, plusieurs fois par jour. Certaines huiles essentielles ne doivent pas être utilisées par diffusion dans l'air car irritent la muqueuse pulmonaire. C'est le cas de tous les composés phénoliques. (1)

3.2.4. Voie rectale

On peut citer cette voie de façon un peu plus marginale chez l'animal. Elle est cependant intéressante pour traiter les affections broncho-pulmonaires car elle court-circuite le trajet hépatique pour arriver directement au niveau des poumons. La ou les huiles essentielles diluées au 1/10 sont incorporées dans un excipient pour suppositoires. Cette voie n'est pas utilisable si l'huile essentielle est rubéfiante ou allergisante et, comme on a un court-circuit du trajet hépatique, il ne faut pas dépasser une concentration de 3% en huiles essentielles. (1)

3.2.5. Voies d'administration utilisées préférentiellement en médecine vétérinaire

Ces formes d'administration sont les principales formes décrites et utilisables en médecine humaine. En médecine vétérinaire, c'est en inhalation qu'on administre souvent les huiles essentielles ou en application sur la peau, diluées dans une huile végétale. La forme orale semble assez peu recommandée chez les carnivores domestiques. Parfois, il est préférable d'utiliser une forme réputée moins efficace si elle est mieux tolérée que la forme avec laquelle on espérait avoir les meilleurs résultats si cette dernière provoque des effets indésirables. La voie intramammaire est également utilisée chez les bovins, mais nous ne traiterons pas de cette espèce dans cette thèse. (8)

3.3. Liste non exhaustive des principales spécialités utilisables en médecine vétérinaire avec AMM vétérinaire ou AMM biocide ou encore considérées comme des cosmétiques

L'annexe numéro 1 nous présente une liste non exhaustive des principales spécialités avec AMM, vétérinaire ou biocide, ou bien considérées comme des cosmétiques, utilisables en médecine vétérinaire.

4. Monographies descriptives des principales huiles essentielles étudiées et retrouvées dans l'étude rétrospective

4.1. Huile essentielle d'Eucalyptus

4.1.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

L'Eucalyptus appartient à la famille botanique des Myrtaceae. Il existe plus de 50 espèces d'Eucalyptus incluant *Eucalyptus globulus*, *Eucalyptus radiata*, *Eucalyptus fruticetorum*, *Eucalyptus pulverulenta*, et *Eucalyptus robusta*. Ce sont des arbres pour la plupart à feuilles persistantes, à bois dur et qui produisent de grandes quantités d'huile essentielle que l'on retrouve dans les feuilles. Les feuilles les plus anciennes sont alternes et allongées avec de longs pétioles, alors que les feuilles les plus jeunes sont rondes et opposées, parfois sans pétioles. Les fleurs se distinguent par leurs étamines bien visibles. Les fruits, boisés et en forme de cônes, libèrent les graines par de petites valves situées au bout de ceux-ci. Certaines espèces ont une écorce lisse, alors que d'autres ont une écorce rugueuse formée de fibres courtes ou au contraire de sillons profonds et longs. L'*Eucalyptus regnans* (également appelé Australian Mountain ash) est l'un des arbres les plus grands qui existent. Les Eucalyptus sont des arbres dominants dans les forêts tempérées d'Australie. Ces arbres sont aussi cultivés dans d'autres régions à climats tempérés par exemple en Californie. L'huile essentielle d'Eucalyptus provient de l'hydrodistillation des feuilles fraîches. Le plus important type d'huile essentielle d'Eucalyptus est le type médicinal dérivé d'*Eucalyptus globulus* ou d'*Eucalyptus exserta*. (9)

4.1.2. Composition chimique

La majorité de l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* est composée de 1,8-cinéole ou eucalyptol à hauteur de 70 à 85 % (Figure 2). Elle contient également des monoterpènes (10 à 12 %) dont l' α -pinène, des sesquiterpènes notamment l'aromadendrène et l'alloaromadendrène, des sesquiphénols dont le globulol (6% environ) et enfin des cétones (0.1 %) principalement la carvone. (1)

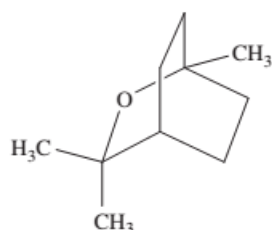


Figure 2 : Structure chimique de l'eucalyptol

Source : Medical toxicology of natural substances

4.1.3. Pharmacocinétique

Par voie orale, l'eucalyptol est absorbé rapidement au niveau du tractus gastro-intestinal. L'application dermique d'huile essentielle d'eucalyptus ne cause généralement pas de symptômes systémiques. Il a été montré que l'eucalyptol traverse le placenta, mais n'est en revanche pas retrouvé dans le lait. Des tests réalisés *in vitro* suggèrent que l'activité inhibitrice de l'huile essentielle d'*Eucalyptus* sur de nombreux cytochromes, dont le cytochrome P450, est relativement faible. Enfin, l'interaction médicamenteuse la plus probable est l'augmentation de l'effet sédatif lorsqu'on associe l'utilisation d'huile essentielle d'*Eucalyptus* et d'autres sédatifs. (9)

4.1.4. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* possède des propriétés expectorantes et mucolytiques par une stimulation de l'épithélium bronchique. Il a également été montré que, chez l'homme, l'eucalyptol inhibe la production de cytokines et d'acide arachidonique sur les monocytes en culture. Enfin, l'huile essentielle inhibe également la synthèse des prostaglandines, elle a donc un effet anti-inflammatoire. Des activités antibactériennes ont également été mises en évidence *in vitro* sur les streptocoques, *Staphylococcus aureus*, les pneumocoques, *Escherichia coli* et *Klebsiella* sp.. Enfin, il existe une activité antifongique sur *Candida albicans*. En conséquence, les indications retenues sont les affections broncho-pulmonaires, notamment les infections des voies respiratoires basses, et les sinusites, en inhalation, pour la réduction de l'inflammation et de la congestion. On note une bonne pénétration par voie cutanée. La voie orale est utilisable mais cependant non recommandée. Il en est de même pour la diffusion. La voie rectale est parfois utilisée dans les maladies broncho-pulmonaires. La dose journalière recommandée chez l'homme est de 0.05 à 0.2 mL pour un adulte, à répartir en trois fois et à diluer avant usage soit au maximum 10 gouttes par jour. L'utilisation est contre-indiquée chez les jeunes enfants car il y a une possibilité de provoquer

des spasmes laryngés ou bronchiques et chez la femme enceinte pendant les trois premiers mois de grossesse. Il est enfin possible d'associer cette huile essentielle avec l'huile essentielle de Ravensare pour le traitement des douleurs musculaires ou les rhumatismes. (1)

Chez les carnivores domestiques, il est peu recommandé d'utiliser cette huile essentielle, en raison des effets indésirables qui pourraient se manifester chez les propriétaires des animaux, notamment les asthmatiques, mais également en raison des effets potentiels qui pourraient être engendrés chez l'animal type bronchospasmes, comme on peut le voir chez les enfants. (8)

4.2. Huile essentielle de *Melaleuca* ou huile essentielle d'Arbre à thé

4.2.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

Il existe plus de cent espèces du genre *Melaleuca*. La plupart de ces espèces sont originaires d'Australie, notamment des régions du Queensland, de la Nouvelle-Galles du Sud et de l'Australie Occidentale dans lesquelles sont apparues de très grandes plantations commerciales dans les années 1970 et 1980. Bien que la distillation de *Melaleuca alternifolia* soit la principale source de l'huile essentielle commerciale d'Arbre à thé, l'hydrodistillation d'autres espèces de *Melaleuca* peut également produire des huiles essentielles similaires notamment *Melaleuca linariifolia* Sm., *Melaleuca dissitiflora* F. Muell., *Melaleuca uncinata* R. Br., *Melaleuca cajuputi* Powell ou encore *Melaleuca quinquenervia* Blake (également appelée huile essentielle de Niaouli). L'Arbre à thé australien appartient à la famille botanique des Myrtaceae. C'est un arbre feuillu qui peut mesurer entre 5 et 8 mètres de haut. L'écorce de l'arbre est friable et celle qui est située dans la partie la plus basse de l'arbre est souvent carbonisée en conséquence des feux de forêt ayant eu lieu précédemment. La floraison a lieu d'octobre à novembre. Les étamines de ces petites fleurs sont proéminentes et les pétales sont de petite taille et discrets. Bien que cette plante soit native d'Australie, on trouve également d'autres espèces de *Melaleuca* en Nouvelle-Zélande, Nouvelle-Guinée, Nouvelle-Calédonie, Indonésie et Malaisie. L'huile essentielle est obtenue par distillation à la vapeur ou hydrodistillation des feuilles et des branches terminales de *Melaleuca alternifolia*. Il est important de ne pas confondre cette huile essentielle avec celles provenant d'autres espèces de *Melaleuca* qui diffèrent de façon significative dans leur composition notamment pour les hydrocarbures cycliques. (10)

4.2.2. Composition chimique

L'huile essentielle d'Arbre à thé contient plus de cent composés, qui sont principalement des hydrocarbures, monoterpènes et sesquiterpènes, et leurs alcools tertiaires associés. La majorité de l'huile essentielle est composée de terpinen-4-ol (Figure 3) à hauteur de plus de 30 % de formule $C_{10}H_{18}O$ et de γ -terpinène à hauteur de 10 à 28 % de formule $C_{10}H_{16}$ selon la norme ISO (International Organization for Standardization). On trouve également dans cette huile essentielle de l'eucalyptol ou 1,8-cinéole à hauteur de moins de 15 % selon cette même norme. La composition et la toxicité de l'huile essentielle varient selon le chémotype, la saison, les conditions de culture et la technique d'extraction. Il existe 6 chémotypes de *Melaleuca alternifolia* permettant de produire des huiles essentielles uniques contenant du terpinen-4-ol, du terpinolène et quatre types de 1,8-cinéole. Le Terpinen-4-ol est cependant le chémotype le plus communément rencontré dans les productions commerciales. (10)

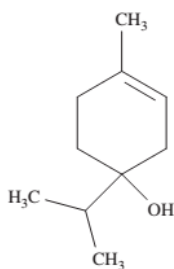


Figure 3 : Structure chimique du terpinène-4-ol

Source : Medical toxicology of natural substances

4.2.3. Pharmacocinétique

L'absorption cutanée et gastro-intestinale est rapide à cause de la nature hautement lipophile de cette huile essentielle. Le métabolisme des terpènes est ensuite majoritairement hépatique et les phases I et II des biotransformations se font via les enzymes du cytochrome P450. Il existe un cycle entero-hépatique. Les terpènes sont des composés qui sont alors conjugués à la glycine ou au glucuronide dans le foie. Cependant, l'excrétion des métabolites, majoritairement urinaire, est réalisée sous deux à trois jours. Une petite partie de ces métabolites est également éliminée par voie fécale. (11)

4.2.4. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* possède une activité antifongique sur les dermatophytes comme *Trichophyton* ou *Microsporum sp.* et sur *Candida albicans* en produisant une altération de la perméabilité et une augmentation de la fluidité membranaire. Elle possède également une activité antibactérienne sur de nombreux germes dont *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ainsi qu'une activité insecticide. Une étude *in vitro* sur les monocytes et les polynucléaires neutrophiles montre également une diminution de la production des radicaux libres oxygénés et de l'inflammation. Il a enfin été montré que le terpinène-4-ol permet une réduction de la production de la substance P, qui est une protéine synthétisée par les neurones chez l'homme et qui joue un rôle dans la nociception. Ainsi, les principales indications de l'utilisation de cette huile essentielle sont principalement des indications dermatologiques notamment lors de dermatites et de prurit localisé. L'utilisation doit se faire principalement par voie locale sous forme de gel à 5 % d'huile essentielle ou de crème à 5 ou 10 % d'huile essentielle. La voie orale est totalement contre-indiquée et ce, même à des doses inférieures à 10 mL. En revanche, on note une très bonne tolérance cutanée. On peut noter, très rarement, une inflammation passagère et de faible intensité. En médecine vétérinaire, une étude multicentrique en double aveugle chez le chien s'est révélée efficace à 70 % dans les dermatites ayant une origine bactérienne ou fongique, localisées, aiguës ou chroniques. On conseille alors l'application d'une crème à 10 % d'huile essentielle, 2 fois par jour pendant 10 jours. (1)

Cette huile essentielle peut être utilisée dans de nombreux cas, pour ses propriétés anti-infectieuses puissantes, par exemple dans la prise en charge de plaies en association avec

d'autres huiles essentielles et de façon plus anecdotique en prévention des lésions liées au rayonnement. (2)

4.3. Huile essentielle de Citronnelle

4.3.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

A la fin du 19^{ème} siècle, la citronnelle a d'abord été utilisée comme insecticide. Puis, au début du 20^{ème} siècle, l'isolation d'un aldéhyde, l'hydroxy citronellal à partir de l'huile essentielle de citronnelle a alors permis son emploi dans l'industrie du parfum. La citronnelle appartient à la famille des Poacées (Poaceae) et a pour nom scientifique le *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle. C'est une plante pérenne, assez grossière, formant de petits buissons tropicaux qui peuvent atteindre 1 à 2 mètres de haut. La surface de la feuille est principalement lisse avec quelques petites zones de rugosité et de couleur verte à grisâtre. Les feuilles sont tombantes sur environ un tiers de la longueur et contiennent les huiles essentielles. Les fleurs sont portées sur forme de grappes terminales et axillaires. La citronnelle est native d'Asie du Sud-Est, et cette plante est cultivée au Sri Lanka, en Inde, en Birmanie, en Indonésie et sur l'île de Java. Cette plante est également utilisée comme plante d'ornement dans le Sud de la Californie et de la Floride mais on la trouve également sous sa forme sauvage en Asie tropicale. L'huile essentielle de citronnelle est obtenue par hydro distillation des feuilles fraîches ou partiellement séchées de la citronnelle (*Cymbopogon nardus*) ou de la citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus* Jowitt). Cette dernière est alors appelée « huile essentielle de citronnelle type Java », alors que la forme précédente est appelée « huile essentielle de citronnelle type Ceylan ». Le rendement en huile essentielle obtenu à partir des feuilles est d'approximativement 0.4 à 1.4 % par rapport au volume total ou au poids total. (10)

4.3.2. Composition chimique

Les deux types d'huile essentielle de citronnelle contiennent plus de 80 constituants, principalement des monoterpènes et une petite quantité de sesquiterpènes. Le citronnellal (Figure 4) de formule $C_{10}H_{18}O$ et le citronnellol de formule $C_{10}H_{20}O$ sont les composants majoritaires de l'huile essentielle de type Ceylan et représentent environ 30 à 45 % des constituants totaux selon la source de l'huile essentielle. Le géraniol est l'autre constituant majeur et représente de 25 à 35 % des constituants. Le type Ceylan contient de plus faibles concentrations de citronnellal et citronnellol et de plus fortes concentrations d'isométhyleugenol comparé au type Java. (10)

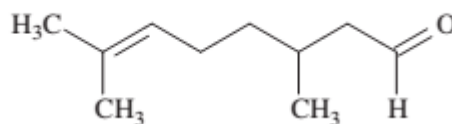


Figure 4 : Structure chimique du citronnellal

Source : Medical toxicology of natural substances

4.3.3. Pharmacocinétique

Il existe très peu de données sur la pharmacocinétique de l'huile essentielle de citronnelle. On sait cependant que cette huile essentielle, lorsqu'elle est absorbée par voie orale, est alors métabolisée par le cytochrome hépatique CYP2B6 chez l'homme. (12)

4.3.4. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'huile essentielle de citronnelle possède des propriétés antispasmodique, anti-inflammatoire, antibactérienne, insectifuge et insecticide sur les larves d'*Aedes albopictus* qui est le vecteur de la dengue chez l'homme. De façon plus anecdotique, cette huile essentielle inhibe également la polyphénol oxydase qui est une enzyme responsable de l'hyperpigmentation chez l'homme et du brunissement des végétaux. Des études menées chez l'animal suggèrent également un effet sédatif et analgésique. Selon les prescriptions réalisées par les médecins aromathérapeutes, nous retiendrons ainsi les indications suivantes : insectifuge, effet anti-inflammatoire contre les piqûres d'insectes, douleurs musculaires, arthrite et colites spasmodiques. Concernant les voies d'administration, la voie orale est possible mais non recommandée. La diffusion est une très bonne voie pour l'effet insectifuge et la voie cutanée est la voie la plus recommandée. On conseille d'incorporer environ 5 mL d'huile essentielle dans 100 mL d'huile végétale avant de l'appliquer. (1)

4.4. Huile essentielle de Margosa ou huile essentielle de Neem

4.4.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

Le Margosa, dont le nom scientifique est *Azadirachta indica* Adr. Juss., appartient à la famille des Meliaceae. C'est un arbre feuillu à croissance rapide qui peut atteindre 15 à 20 mètres de hauteur avec de longues branches ramifiées. Les feuilles sont alternes, spiralées, composées et pennées avec un limbe devenant glabre. Les fleurs blanches sont arrangées en inflorescences avec tous les sépales joints. Les fruits, de couleur jaune, peuvent mesurer de 1 à 2 centimètres et contiennent généralement une seule graine. L'arbre est natif d'Inde et du Pakistan, et on peut le trouver au Sud de la Malaisie, en Thaïlande, et au Sud-Est de l'Asie. Cette plante est également cultivée dans de nombreuses régions semi-arides d'Asie et d'Afrique, en Australie, aux Philippines, en Amérique Centrale et dans la région du Sud des Etats-Unis en dessous de 700 mètres d'altitude. L'huile essentielle est ainsi synthétisée à partir des graines des fruits de cet arbre. (10)

4.4.2. Composition chimique

Les graines de Neem contiennent environ 45 % d'huile essentielle. Cette huile essentielle contient plus de 35 composés pharmacologiquement actifs, notamment des glycérides, des flavonoïdes, des acides gras et des composés sulfurés. Le composé majoritaire est la nimbine, qui représente environ 1.5 % de la composition totale. En plus, on trouve également d'autres composés de la même famille dont l'azadirachtine-A (Figure 5), l'azadirachtine-B mais aussi H, D et I. Les formulations commerciales vendues comme insecticides mentionnent typiquement la concentration en azadirachtine-A de formule $C_{35}H_{44}O_{16}$. Les concentrations en azadirachtine varient beaucoup selon la source de l'huile essentielle. Dans une étude menée sur 28 arbres différents en Inde, les concentrations en azadirachtine A et B varient entre 550 et 3000 mg/kg et entre 40 et 590 mg/kg respectivement. (10)

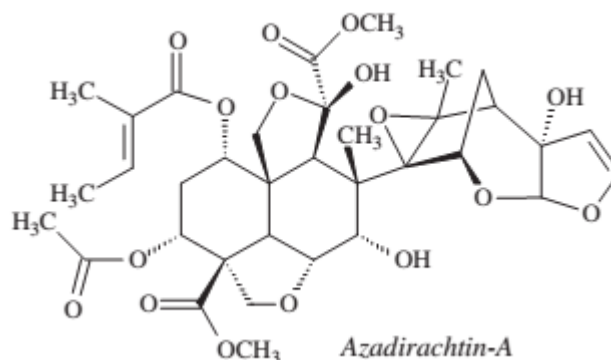


Figure 5 : Structure chimique de l'azadirachtine-A

Source : Medical toxicology of natural substances

4.4.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'azadirachtine est similaire en terme de structure à une pro-hormone stéroïde appelée l'ecdysone, qui contrôle la mue des insectes et d'autres arthropodes, par une action sur le corps cardiaque (*corpus cardiacum*), qui est une glande endocrine similaire à la glande pituitaire chez l'homme, causant ainsi une inhibition de la libération de l'ecdysone. Ce mécanisme cause une interruption du cycle de croissance de l'insecte et à terme engendre sa mort. L'azadirachtine est également connue pour ses propriétés répulsives notamment sur les puces et tiques. Ce composé est ainsi reconnu comme un insecticide biologique, agissant sur de multiples sites notamment chez les tiques, à des doses ne présentant pas de danger pour l'homme ou l'animal. L'azadirachtine est également compatible avec d'autres insecticides ou acaricides. On trouve ainsi de nombreuses formulations, très souvent sous forme de spot-on ou de spray, contenant de l'huile essentielle de Margosa, et utilisées chez le chien et le chat par voie cutanée pour leurs propriétés répulsives sur les parasites externes, possédant donc une AMM biocide. La concentration recommandée en huile essentielle de neem dans ce type de formulations, pouvant donc être considérée comme une dose thérapeutique, est de 20 %, et effectivement, on remarque que dans la plupart des pipettes vendues sur le marché, cette concentration est respectée. Une étude permettant de comparer l'efficacité de l'huile essentielle de Margosa à celle de deux insecticides habituellement utilisés, le fipronil et l'amitraz, sur les tiques de l'espèce *Rhipicephalus sanguineus* chez le chien, a cependant montré une efficacité supérieure des insecticides classiques avec une mortalité des tiques supérieure à 99 % contre 72,7 à 82 % pour l'huile essentielle de Margosa utilisée à des concentration variant de 10 à 40 %. (13)

4.5. Huile essentielle de gaulthérie

4.5.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

La gaulthérie ou *Gaultheria procumbens* L., Ericaceae est un arbrisseau toujours vert d'où son nom de « wintergreen » en anglais. Les tiges étalées, couchées possèdent des branches dressées avec des feuilles alternes uniquement dans la partie supérieure. Ses feuilles, pourpres en dessous, sont presque ovales, coriaces et finement dentées sur les bords. Les fleurs, pendantes, sont solitaires et terminales et leur corolle blanc-rosé est urcéolée. La gaulthérie, originaire d'Amérique du Nord, est spontanée au Canada où les feuilles sont employées sous le

nom de « thé du Canada ». L'huile essentielle est obtenue par hydro distillation des feuilles fraîches. (1)

4.5.2. Composition chimique

Le composant principal de l'huile essentielle est le salicylate de méthyle. Ce composé provient de l'hydrolyse d'un hétéroside, le monotropitoside, qui est un xyloglucoside.(1)

4.5.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

Les principales activités pharmacologiques de l'huile essentielle de Gaulthérie sont l'activité anti-inflammatoire et analgésique. On retiendra ainsi son utilisation dans le cadre de douleurs rhumatismales, d'arthrite ou encore dans le cadre du traitement des affections tendineuses. L'utilisation de cette huile essentielle est proscrite par voie orale ou par diffusion, on peut donc l'utiliser seulement par voie cutanée en appliquant directement quelques gouttes sur la zone douloureuse. (1)

Chez l'animal, on retiendra des indications identiques en ajoutant son effet stimulant hépatocytaire. (2)

4.6. Huiles essentielles de Pennyroyal et de menthe poivrée

4.6.1. Descriptions botaniques et origines des huiles essentielles

Le Pennyroyal, dont le nom scientifique est *Mentha pulegium* L., appartient à la famille des Lamiaceae. C'est un type de menthe vivace, à croissance lente, pouvant former de petits arbustes longilignes. Les tiges sont carrées avec une section en croix et proviennent de rhizomes. Les branches et feuilles simples sont opposées sur les tiges. Les fleurs sont rose claires ou foncées, bleues ou violettes et se regroupent en spirales denses sur les nœuds supérieurs. La plante possède une forte odeur caractéristique de menthe. Le Pennyroyal est une plante native d'Europe qui s'est ensuite développée dans les régions du Nord-Est des Etats-Unis. L'huile essentielle de Pennyroyal est une huile volatile fabriquée par hydrodistillation des variétés européenne (*Mentha pulegium*) et américaine (*Hedeoma pulegioides*), principalement à partir des feuilles et des fleurs. (10)

La menthe poivrée commerciale, dont le nom scientifique est *Mentha x piperita* L. et qui appartient également à la famille des Lamiaceae, est un hybride stérile réalisé par un croisement entre la *Mentha spicata* L. et la *Mentha aquatica* L. Le caractère stérile de cette plante nécessite un recours à la multiplication végétative afin de la produire. Cette plante à croissance lente peut atteindre 0.6 à 0.9 mètres de haut au moment de la floraison de fleurs de couleur violette. Les feuilles lancéolées et aromatiques sont profondément entaillées lorsqu'elles arrivent à maturité. La menthe poivrée est une plante pérenne largement cultivée en Europe et en Amérique du Nord. Le Nord-Ouest des Etats-Unis est l'une des régions commerciales majeures dans laquelle est cultivée la menthe poivrée du à ses conditions climatiques favorables pour la production de cet hybride. L'huile essentielle de menthe poivrée est une huile volatile provenant de l'hydrodistillation des parties aériennes des fleurs de cette plante. (10)

4.6.2. Composition chimique

Le constituant principal de l'huile essentielle de Pennyroyal est la (R)-(+)-pulégone (Figure 6), de formule $C_{10}H_{16}O$. Cette cétone cyclique constitue entre 80 et 90 % et entre 16 et 30 % des huiles essentielles de Pennyroyal européenne et américaine respectivement. En plus, ces huiles essentielles contiennent également de nombreux autres monoterpènes incluant la 3-méthylcyclohexanone, l' α -pinène, le β -pinène, le p-cymène, le limonène, la menthone, l'isomenthone et l'isopulégone. La menthe poivrée contient également des concentrations assez importantes de pulégone, particulièrement dans les jeunes feuilles. Cependant, lors du processus de maturation, la pulégone subit un métabolisme de transformation différent. (10)

Le (-)-Menthol (Figure 6), de formule $C_{10}H_{20}O$ est quant à lui le composant majeur de l'huile essentielle de menthe poivrée à hauteur de 30 à 55%. On trouve également d'autres constituants présents en quantité moins importante comme la menthone, l'isomenthone ou encore le 1,8-cinéole et, comme décrit précédemment, la pulégone. Une étude réalisée sur la pulégone dans l'huile essentielle de menthe poivrée a montré que les concentrations en (+)-pulégone varient entre 1.2 et 5.7 % dans celle-ci. Il existe au total 8 stéréo-isomères du menthol mais lorsqu'on parle de menthol dans le langage courant, on évoque en réalité le (-)-Menthol ou éventuellement le l-menthol. Enfin, on évalue la qualité de l'huile essentielle de menthe poivrée en utilisant le ratio menthol/menthone. Plus ce ratio est élevé, plus cela signifie que l'huile essentielle est de haute qualité. (10)

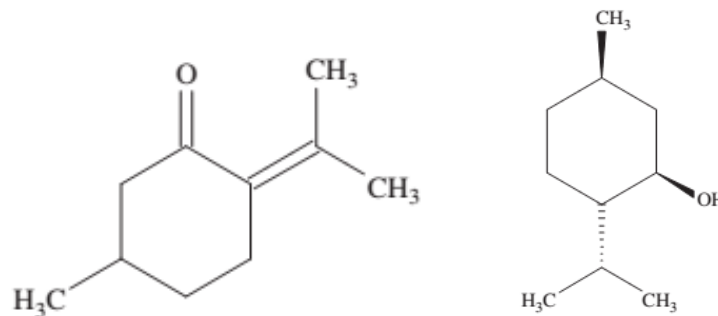


Figure 6 : Structures chimiques de la pulégone (à gauche) et du menthol (à droite)

Source : Medical toxicology of natural substances

4.6.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'huile essentielle de Pennyroyal a été au départ utilisée comme agent abortif ou emménagogue, c'est-à-dire pour engendrer un cycle de menstruations chez la femme. On l'utilise également comme insecticide chez l'animal, et dans le traitement d'inflammations chroniques chez l'homme, comme des bronchites chroniques ou des infections du tractus respiratoire supérieur. Compte tenu de son caractère abortif, l'utilisation de l'huile essentielle de Pennyroyal est en théorie toujours déconseillée chez la femelle potentiellement gestante. (10)

Concernant l'huile essentielle de menthe poivrée, le menthol a une action sur les canaux calciques et permet de les bloquer. Il engendre ainsi une inhibition des spasmes induits par l'histamine ou l'acétylcholine et permet également une excitation des récepteurs du froid : c'est

ainsi que son utilisation engendre souvent une sensation de froid sur la peau. Il est donc principalement utilisé pour son action antispasmodique intestinale mais également pour son activité antiseptique intestinale : il y limite les fermentations. Nous retiendrons ainsi les indications suivantes : stimulation de la digestion, douleurs gastriques et reflux gastro-œsophagien et nausées. La voie orale est la voie préférentielle d'administration et la voie cutanée peut également être utilisée. L'utilisation en inhalation est possible mais contre-indiquée chez les enfants et les personnes sensibles. L'usage de cette huile essentielle est contre-indiquée chez les jeunes enfants car celle-ci peut engendrer des spasmes de la glotte et donc des apnées. Elle est également contre-indiquée chez les femmes enceintes et en cas de calculs biliaires ou d'obstruction des voies biliaires. Il est possible de l'associer avec l'huile essentielle de citron en administrant une goutte de chaque huile essentielle par voie orale en cas de nausées. (1)

Chez l'animal, on utilise préférentiellement l'huile essentielle de Menthe des champs ou *Mentha arvensis*, qui contient 70 à 80 % de menthol et 15 à 30 % de menthone, pour ses propriétés antalgique, anesthésiante, antivirale et antibactérienne, décongestionnante et tonifiante. Elle est indiquée pour les tendinites ou arthrites comme cryothérapie, comme anti-inflammatoire local cutané notamment dans le cadre la prise en charge de Dermatite Allergique par Piqûres de Puces (DAPP) ou d'autres sources de prurit, et enfin dans la lutte contre les vomissements. A forte dose, elle peut être assimilée à un stupéfiant. (2)

4.7. Huile essentielle de lavande officinale

4.7.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

La lavande officinale, dont le nom scientifique est *Lavandula angustifolia*, est un arbrisseau de 20 à 60 centimètres de haut et à rameaux dressés non ramifiés de la famille des Lamiaceae. Les feuilles sont opposées, allongées et étroites, de couleur vert cendré. Les fleurs bleues constituent des épis lâches. Spontanée et cultivée entre 700 et 1700 mètres d'altitude, cette espèce de lavande est originaire des terrains calcaires du Midi de la France, mais aussi de la Péninsule Arabe, de certaines régions d'Afrique et de Russie. Actuellement, elle est cultivée dans de nombreuses régions chaudes de l'hémisphère Nord. L'huile essentielle est obtenue par hydrodistillation principalement des fleurs fraîches mais aussi des feuilles de *Lavandula angustifolia*. Pour les huiles essentielles à usage médicinal, la fleur est la partie la plus communément utilisée car l'huile essentielle provenant de cette partie est plus douce et plus aromatique que les huiles provenant des autres parties de la plante. (1,10)

4.7.2. Composition chimique

Il existe de très nombreuses espèces de lavande dont la composition chimique de l'huile essentielle qui en est issue est extrêmement variable. Nous retiendrons ici celle de *Lavandula angustifolia* qui contient plus de 100 composés dont les principaux sont : 35.4% d'acétate de linalyle (Figure 7), un monoterpène de formule $C_{12}H_{20}O_2$, 18.7 % de linalol, un alcool terpénique de formule $C_{10}H_{18}O$, 5.9 % de 1,8-cinéole dont la formule a été vue précédemment, et 0.5 % de camphre, un composé cétonique de formule $C_{10}H_{16}O$. (10)

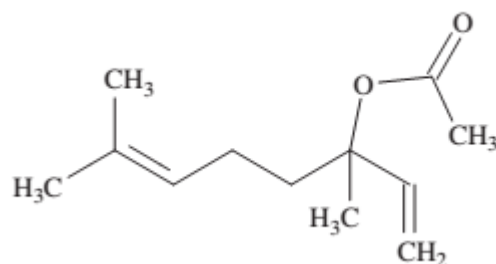


Figure 7 : Structure chimique de l'acétate de linalyle

Source : Medical toxicology of natural substances

4.7.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

Il a été montré sur la souris que l'huile essentielle de lavande officinale a des activités neurosédative et analgésique significatives. Elle possède également des activités anti-inflammatoire, cicatrisante, bactéricide et antifongique. On a aussi montré que cette huile essentielle engendre, par inhalation, une réduction du taux d'Hormone Lutéinisante et, à l'inverse, une augmentation des taux d'adrénaline, de noradrénaline et de dopamine chez le rat femelle ménopausé. En somme, les indications retenues chez l'homme sont ainsi les suivantes : troubles du sommeil chez l'adulte et l'enfant associés à des angoisses, prurit, coups de soleil et brûlures, traitement des escarres et dermatoses. Chez l'animal, l'huile essentielle de lavande est également utilisée pour ses propriétés cicatrisante puissante, régénératrice cutanée, antiseptique, antispasmodique puissante, anti-inflammatoire cutanée, calmante, relaxante et sédative et est par conséquent indiquée dans le traitement général des plaies, ulcères, brûlures et de l'eczéma, mais également dans la prise en charge des pathologies articulaires et musculaires, du stress et de l'agitation. Chez l'animal, on peut également citer l'utilisation de l'huile essentielle d'une autre espèce de lavande, la lavande aspic (*Latifolia spica*), qui est particulièrement intéressante pour ses propriétés antitoxique, anticatarrhale et expectorante en plus des autres propriétés citées précédemment. Elle est ainsi indiquée plus particulièrement dans le cas du traitement de piqûres d'insectes ou d'autres envenimations et des affections bronchiques en association avec d'autres huiles essentielles. C'est l'huile essentielle que l'on peut utiliser en urgence car elle soulage immédiatement tout en neutralisant la toxine ou la brûlure. On peut enfin citer la lavande Stoechas (*Lavandula stoechas* L.) utilisée pour ses propriétés antibactériennes notamment sur *Pseudomonas aeruginosa* qui est ainsi couramment employée en médecine humaine dans le traitement des otites externes séreuses dites « à pyocyaniques ». Il faut cependant veiller à bien respecter la posologie (dilution à 5% dans une huile végétale) car ce type de lavande peut s'avérer fortement neurotoxique même à de faibles concentrations du fait de sa richesse en composés cétoniques. Concernant les voies d'administration pour la lavande officinale, la voie cutanée est la voie la plus couramment utilisée. Il est recommandé de mélanger 1 à 2 gouttes d'huile essentielle à 5 mL d'huile végétale puis de l'appliquer sur la peau, ou pour des lésions plus étendues d'incorporer 40 gouttes à 100 mL d'huile végétale. La diffusion et la voie orale peuvent également être utilisées. Par voie orale, il faut incorporer une goutte sur un support neutre et administrer ce support 3 fois par jour. Les effets secondaires n'ont pas été rapportés aux posologies recommandées. Cependant, à des posologies plus élevées, on peut noter une activité stupéfiante de cette huile essentielle.

De plus, son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte ou, par extrapolation, chez l'animal gestant, car elle peut avoir une activité emménagogue. (1,2)

4.8. Huile essentielle de pin

4.8.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

Il existe de nombreuses espèces ou d'hybrides de Pin que nous allons regrouper dans cette partie. Leur nom scientifique regroupe l'ensemble de ces espèces sous la dénomination *Pinus species* et parmi celles-ci on trouve notamment le Pin sylvestre (*Pinus sylvestris*) qui appartient à la famille des Abietaceae et à partir duquel on fabrique une majorité des huiles essentielles commerciales. Les pins sont des arbres possédant des amas bien distincts d'aiguilles longues et fines et de larges cônes boisés composés d'écailles dures. Les branches poussent généralement de façon circulaire autour du tronc. Les pins sont des espèces de conifères natives d'Amérique Centrale et du Nord, d'Europe, d'Asie et de petites régions du Nord de l'Afrique. Ils sont largement cultivés dans de nombreuses régions du monde incluant l'Afrique et l'Amérique du Sud. L'huile essentielle de Pin sylvestre est obtenue par hydrodistillation des aiguilles fraîches. Sa teneur est de 1 à 2 %. A partir d'autres espèces de pin, on peut également fabriquer l'essence de térébenthine, qui est la fraction liquide, huileuse et volatile provenant de l'hydrodistillation de la résine de pin. (1,10)

4.8.2. Composition chimique

L'huile essentielle de pin contient principalement des alcools terpéniques secondaires hautement lipophiles et tertiaires cycliques. Selon la source et la méthode de production, elle contient également des éthers terpéniques et d'autres hydrocarbures. L'analyse d'un échantillon d'huile essentielle de pin par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse a montré : 57 % d' α -pinène (Figure 8), 26 % de carène, 8 % de β -pinène, 6 % de limonène et 3 % d'autres hydrocarbures. (10)

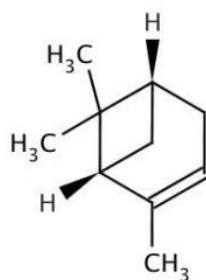


Figure 8 : Structure chimique de l' α -pinène

Source : <https://www.scbt.com/fr/p/alpha-pinene-80-56-8>

4.8.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'huile essentielle de pin, notamment de Pin sylvestre possède des propriétés antiseptiques, antibactériennes, antivirales et anti-inflammatoires. C'est également un décongestionnant car elle engendre un réflexe de vasoconstriction. En nous fondant sur les usages bien établis en aromathérapie, nous retiendrons les indications suivantes : anti-infectieux respiratoire, bronchites, rhinites pour son rôle de décongestionnant nasal, sinusites et coryza. Chez l'animal,

cette huile essentielle est également un tonique puissant par effet cortisone-like ainsi qu'un analgésique percutané. C'est aussi, comme chez l'homme, un antiseptique respiratoire et un expectorant. On l'utilise ainsi dans le cadre d'affections articulaires et respiratoires avec encombrement typiquement pour le traitement du coryza par exemple. L'huile essentielle s'utilise principalement en diffusion en usage local après dilution, et notamment en inhalation il est recommandé de diluer 2 gouttes pour un bol d'eau chaude et d'inhaler pendant 10 minutes. Par voie orale, on utilise 1 goutte sur un comprimé neutre et en usage cutané local, on dilue 30 gouttes pour 50 mL d'huile végétale. Des effets secondaires sont bien connus et rapportés chez l'homme. En effet, cette huile essentielle est dermoagressive et peut engendrer des bronchospasmes. Elle est donc contre-indiquée chez la femme enceinte, les jeunes enfants, les sujets souffrant d'insuffisance rénale et d'asthme. On peut l'associer avec 2 gouttes d'huile essentielle de niaouli ou d'*Eucalyptus globulus* en inhalation. (1,2)

4.9. Huile essentielle de citronnier

4.9.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

Le citronnier, dont le nom scientifique est *Citrus limonum* L., appartient à la famille des Rutaceae. C'est un petit arbre de 3 à 5 mètres de haut et à branches épineuses. Il possède des feuilles ressemblant à celles de l'oranger amer mais leur pétiole n'est pas ailé. Les fleurs sont très odorantes avec des pétales blancs à l'intérieur, pourpres à l'extérieur. Le fruit, de couleur jaune pâle, a une forme ovoïde terminée en mamelon. Originaire d'Asie, le citronnier est cultivé dans les pays méditerranéens, le sud-est de la France, l'Italie du Sud, la Sicile et l'Espagne. L'huile essentielle est obtenue par expression à froid des zestes frais. (1)

4.9.2. Composition chimique

L'huile essentielle contient des monoterpènes dont le composé majoritaire est le limonène (Figure 9) à hauteur de 60 à 75 %. On trouve également 8 à 10 % d' α -terpinène et d' α -pinène, 2 à 3 % d'aldéhydes soit du citral et du citronellal et enfin des furanocoumarines qui sont le bergaptène et le bergaptol.(1)

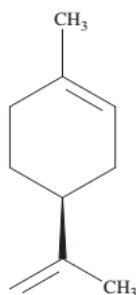


Figure 9 : Structure chimique du limonène

Source : Medical toxicology of natural substances

4.9.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'huile essentielle de citronnier favorise la digestion gastrique et possède des propriétés carminatives. C'est également un agent stimulant et antibactérien notamment sur les *Streptococcus* et les bactéries sporulées. Enfin, cette huile essentielle possède une action fluidifiante sanguine aussi appelée action "vitamin P-like". Elle agit sur la micro-circulation, diminue la perméabilité des capillaires et augmente leur résistance. Selon les prescriptions faites par les médecins aromathérapeutes, nous retiendrons les indications suivantes chez l'homme : régulation de l'appétit, insuffisance hépatique, vomissements, infections répétitives notamment otites, laryngites et sinusites. La voie cutanée ne doit pas être utilisée car cette huile essentielle est photosensibilisante et dermoagressive. En revanche, la voie orale est recommandée. Généralement, on utilise une goutte chez l'enfant et deux chez l'adulte, deux fois par jour. La diffusion est très bonne, ce qui permet d'utiliser l'huile essentielle comme antibactérien atmosphérique. (1,14)

4.10. Huile essentielle de géranium

4.10.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

Le géranium, dont le nom scientifique est *Pelargonium graveolens*, appartient à la famille des Geraniaceae. Le *Pelargonium graveolens* est une plante aromatique et pérenne à haute valeur dont la hauteur peut atteindre 1,3 mètres et la largeur jusqu'à 1 mètre. Ses tiges poilues sont herbacées lorsqu'elles sont jeunes et deviennent ensuite ligneuses avec l'âge. Les feuilles sont profondément incisées, douces au toucher, et portent une forte odeur de rose. L'huile essentielle est obtenue par hydrodistillation des parties aériennes de la plante. (15)

4.10.2. Composition chimique

L'huile essentielle de géranium contient environ 79 composés identifiés. Elle est composée notamment de 37.5 % de citronellol, 6 % de géraniol (Figure 10), 3.7 % d'oxyde de caryophyllène, 3.1 % de menthone, 3 % de linalool et d'une minorité d'autres composés. (15)

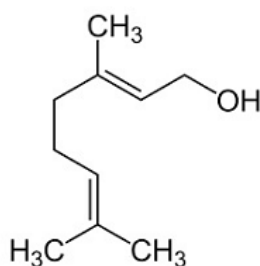


Figure 10 : Structure chimique du géraniol

Source : <http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html>

4.10.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

Il a été montré chez le cochon d'inde que les constituants majeurs de l'huile essentielle de géranium ont des propriétés myorelaxantes. Il a également été prouvé que cette huile essentielle

a un effet antalgique et anti-inflammatoire et qu'elle peut notamment être utilisée dans le cadre de la prise en charge palliative ou en complément du traitement curatif de certains cancers en médecine humaine. En France, on l'utilise couramment dans le traitement des diabètes, diarrhées, des anomalies de la vésicule biliaire, des ulcères gastriques, de l'ictère et insuffisances hépatiques, des troubles de la fécondité et des calculs urinaires. Chez l'animal, l'huile essentielle de géranium a également un effet insectifuge notamment sur les moustiques, mais aussi des propriétés antibactériennes, fongicides, hémostatiques et cicatrisantes, antalgiques et anti-inflammatoires. On l'utilise ainsi pour son effet répulsif des insectes piqueurs associée éventuellement avec d'autres huiles essentielles mais aussi dans le traitement des plaies, hémorragies, épistaxis et mycoses. En ce qui concerne la posologie, chez l'animal, il est conseillé d'utiliser 0.5 mL d'huile essentielle diluée dans 98ml d'alcool à 70° ou à 90° pour utiliser la voie respiratoire. On peut également pulvériser directement l'huile essentielle sur un bandana ou un foulard et l'utiliser pour lutter contre les phlébotomes en prévention de la leishmaniose avant la balade chez le chien. (2,15)

4.11. Huile essentielle de Niaouli

4.11.1. Description botanique et origine de l'huile essentielle

Le niaouli, dont les noms scientifiques des deux principaux chémotypes sont *Melaleuca viridiflora* et *Melaleuca quinquenervia*, appartient à la famille des Myrtaceae et est un petit arbre à feuilles persistantes, lancéolées, alternes, dont le tronc est blanc. Il constitue en Nouvelle-Calédonie « la forêt blanche », et se rencontre également en Australie. Le chémotype à viridifloral provient de Madagascar ou de Nouvelle-Calédonie. L'huile essentielle est obtenue par hydrodistillation des feuilles fraîches du chimiotype à viridifloral. (1)

4.11.2. Composition chimique

Le chémotype viridifloral de *Melaleuca quinquenervia* est le plus utilisé et contient une centaine de composants. Le composé majoritaire est le 1,8-cinéole à hauteur d'environ 60 %. Puis, on trouve 17 % de monoterpènes notamment de l' α et β -pinène, du limonène et de l' α -terpinéol, 6 à 15 % de sesquiterpènes qui sont le viridiflorène et le viridiflorol et enfin 1 à 7 % de nérolidol. Des aldéhydes entrent également dans la composition de cette huile essentielle en faible quantité mais possèdent cependant une activité irritante non négligeable. Ces aldéhydes sont généralement éliminés par un procédé de rectification dans les huiles essentielles commerciales pour donner un autre composé appelé le goménol. Il ne faut pas confondre ce chémotype avec celui à nérolidol qui contient justement environ 80 % de ce composé. On voit bien ici l'importance de préciser quel est le chémotype utilisé. (1)

4.11.3. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire : activité pharmacologique, posologie et voie d'administration, contre-indications et associations possibles

L'huile essentielle de Niaouli est un très bon anti-infectieux. Elle possède ainsi une activité antibactérienne vis-à-vis des bactéries Gram (+) notamment sur les staphylocoques, les streptocoques β -hémolytiques et les pneumocoques ainsi qu'une activité antifongique sur *Candida albicans* et une activité antivirale sur les Herpèsvirus et les Papillomavirus. D'après une étude clinique menée chez l'homme, cette huile essentielle donnée à titre préventif diminuerait également l'intensité et la durée des radiodermites. On peut donc l'utiliser comme radioprotecteur cutané en préventif. Le Niaouli aurait, de plus, une action similaire à celle de la

cortisone. L'huile essentielle serait donc également efficace utilisée comme antiprurigineux notamment après des piqûres d'insectes. Parmi ses autres indications on retiendra notamment son rôle d'antiseptique respiratoire dans le traitement des bronchites et sinusites, d'anti-inflammatoire et de cicatrisant. Chez l'animal, on pourra ajouter la propriété décongestionnante veineuse de l'huile essentielle. On pourra ainsi l'utiliser également dans le cadre d'infections respiratoires avec encombrement mais également dans le cas d'Herpèsvirus cutanés associés à une déficience immunitaire. Il est déconseillé d'utiliser l'huile essentielle par diffusion. La voie cutanée est ainsi la plus utilisée. En usage externe, on peut incorporer 5 % d'huile essentielle dans une pommade, un gel ou une crème en application locale. Comme nous l'avons évoqué précédemment, lorsque l'huile essentielle n'est pas rectifiée, elle peut alors provoquer des irritations cutanées. Elle est enfin contre-indiquée chez la femme enceinte et le jeune enfant. (1,2)

Partie 2 : Etude bibliographique de la toxicité des huiles essentielles chez les carnivores domestiques

1. Pathogénie générale des huiles essentielles chez les carnivores domestiques

1.1. Pathogénie cutanée

L'inflammation causée par le contact de n'importe quelle substance avec la peau est appelée dermatite de contact. Le terme de « dermatite de contact » regroupe en réalité différentes catégories de phénomènes parmi lesquels on trouve les dermatites de contact par irritation, les dermatites allergiques de contact et les phénomènes de photosensibilisation. Ainsi, les huiles essentielles contiennent notamment des haptènes. Un haptène est une petite molécule réactive, qui, lorsqu'elle est couplée avec une protéine, peut initier la formation d'anticorps. L'irritation causée par un haptène peut alors causer soit une réaction inflammatoire immédiate ou bien engendrer une réponse de cellules de la peau appelées les cellules de Langerhans lorsque celles-ci seront de nouveau en contact avec la même substance dans le futur. (12)

1.1.1. Irritation locale au point d'application

Les huiles essentielles peuvent produire une sévère irritation de la peau et peuvent agir de la même façon que des produits chimiques corrosifs, en agissant sur la surface de la peau et en rompant sa fonction de barrière. Certains composés peuvent notamment dissoudre la couche cornée, entraînant ainsi une perte d'eau au niveau des tissus mais aussi permettant le passage de substances potentiellement dangereuses au niveau des couches plus profondes de la peau. Les substances irritantes agissent dès la première exposition, la réaction est rapide et la sévérité des lésions est directement dépendante de la concentration. Il a été mis en évidence que l'interleukine IL-1 α joue un rôle clé dans cette réaction, avec l'assistance du Facteur de Nécrose Tumorale TNF- α , engendrant la libération de cytokines inflammatoires et de chimiokines par les cellules de la peau. Ainsi, il existe un guide industriel de sécurité, appelé le règlement CLP, pour « Classification, étiquetage et emballage des produits chimiques ». La section 3.2. de l'annexe I de ce document liste de nombreuses huiles essentielles et les regroupe dans la catégorie des substances de catégorie 2 : « Irritantes pour la peau ». Parmi celles-ci, on trouve notamment l'huile essentielle de pin mais aussi l'huile essentielle d'arbre à thé. (12,16)

1.1.2. Réactions de sensibilisation

Les réactions de sensibilisation sont les réactions cutanées les plus communément rencontrées et se manifestent notamment par un érythème marqué. Ce type de réaction est le signe visible de dommages tissulaires causés par des substances comme l'histamine, qui est libérée par le derme suite à une réponse immunitaire. Tous les types d'hypersensibilité peuvent avoir lieu mais la très grande majorité sont les réactions de type IV, c'est-à-dire d'hypersensibilité retardée. Des réactions de type I, donc d'hypersensibilité immédiate peuvent également avoir lieu mais de façon moins fréquente.

Dans le cas de l'hypersensibilité retardée, la plupart des substances allergisantes sont des haptènes : ce sont des molécules réactives qui sont de trop petite taille pour être reconnues par le système immunitaire, jusqu'à ce qu'elles se lient à des protéines présentes dans le derme. Ainsi, de très nombreux constituants d'huiles essentielles sont métabolisés au niveau du derme passant de pro-haptènes à des haptènes. Les réactions d'hypersensibilité ont alors lieu classiquement en deux phases, une phase d'induction, puis une phase d'élicitation lors d'un second contact avec l'allergène. De même, on sait qu'il peut également exister des réactions

croisées si les molécules ont des structures proches. La conséquence directe de la réaction d'hypersensibilité est alors ce que l'on appelle la dermatite allergique de contact. On a ainsi pu identifier un certain nombre d'huiles essentielles possédant un potentiel allergisant (Tableau I), parmi lesquelles l'ylang-ylang, la citronnelle et l'arbre à thé sont trois des substances possédant le potentiel le plus élevé. De plus, il a également été montré que de nombreuses huiles essentielles acquièrent un potentiel allergisant seulement après oxydation à l'air libre ou bien que si ce potentiel était déjà présent, il peut être augmenté en cas d'oxydation. En effet, cette biotransformation peut engendrer la libération de nouveaux composés qui sont des oxydes et qui possèdent ce potentiel. Enfin, de nombreux agents conservateurs présents dans les préparations sont également connus pour être des substances allergisantes. Par exemple, on a montré que des réactions qui avaient lieu après application d'une lotion contenant 5 % d'huile essentielle d'arbre à thé étaient réduites de façon importante lorsque cette lotion était reformulée. (12)

Tableau I : Liste des principales huiles essentielles connues comme possédant un potentiel allergisant.

Source : Tisserand R, Young R. Essential oil safety, a guide for health care professionals. second. 2014.

Table 5.5 Grading of skin sensitization			Table 5.5 Grading of skin sensitization—Cont'd		
Substance	Maximum for skin ^b	Reference	Substance	Maximum for skin	Reference
High risk: (dermal maximum of 0–0.1%)			Low risk: dermal maximum of 1.1–20%		
Elecampane oil	No safe level	IFRA	Bay (W)	0.9%	IFRA (for eugenol content ^a)
Fig leaf absolute	No safe level	IFRA	Lemon leaf oil	0.9%	IFRA (for citral content ^a)
Costus oil	No safe level	IFRA	Melissa oil	0.9%	Tisserand & Young (for citral, IFRA 0.63%)
Massoia oil	0.01%	Tisserand & Young (no safe level IFRA)	Myrtle oil (honey)	0.9%	IFRA (for citral content ^a)
Saffron oil/absolute	0.02%	IFRA (for safranal content)	Verbena oil (lemon)	0.9%	Tisserand & Young (for citral, no safe level IFRA)
Lavandin absolute	0.03%	Tisserand & Young	Basil oil (holy)	1.0%	IFRA (for eugenol content ^a)
Cassia oil	0.05%	IFRA (for cinnamaldehyde content)	Ginger lily absolute	1.0%	Tisserand & Young (for isoeugenol content)
Cinnamon bark oil	0.07%	IFRA (for cinnamaldehyde content)	Low risk: dermal maximum of 1.1–20%		
Oakmoss absolute	0.1%	IFRA	Lemon leaf oil	1.1%	IFRA (for citral content ^a)
Treemoss absolute	0.1%	IFRA	Basil oil (lemon)	1.4%	IFRA (for citral content ^a)
Lavender absolute	0.1%	Tisserand & Young	Basil absolute (linalool CT)	1.5%	IFRA (for eugenol content ^a)
Moderate risk: (dermal maximum of 0.2–1.0%)			Spearmint oil	1.7%	IFRA (for carvone content ^a)
Tea leaf absolute	0.2%	IFRA	Sandalwood oil (East Indian)	2.0%	Tisserand & Young
Verbena absolute (lemon)	0.2%	IFRA	Benzoïn resinoid	2.0%	Tisserand & Young
Clary sage absolute	0.25%	Tisserand & Young	Tolu balsam resinoid	2.0%	Tisserand & Young
Ginger lily absolute	0.3%	Tisserand & Young	Balsamite oil	2.3%	IFRA (for carvone content ^a)
Peru balsam oil	0.4%	IFRA	Bakul absolute	2.9%	IFRA (for cinnamyl alcohol content ^a)
Clove bud oil	0.5%	IFRA (for eugenol content ^a)	Basil oil (linalool CT)	3.3%	IFRA (for eugenol content ^a)
Cinnamon leaf oil	0.6%	IFRA (for eugenol content ^a)	Lemon balm oil (Australian)	3.4%	IFRA (for citral content ^a)
Clove leaf oil	0.6%	IFRA (for eugenol content ^a)	Thyme oil (lemon)	3.7%	IFRA (for citral content ^a)
Clove stem oil	0.6%	IFRA (for eugenol content ^a)	Jasmine absolute sambac	4.0%	IFRA
Opopanax oil	0.6%	IFRA	Bergamot (wild)	5.7%	IFRA (for geraniol content ^a)
Styrax oil	0.6%	IFRA	Jamrosia oil	6.2%	IFRA (for geraniol content ^a)
Tejpat	0.6%	IFRA (for eugenol content ^a)	Palmarosa oil	6.5%	IFRA (for geraniol content ^a)
Jasmine absolute	0.7%	IFRA	Tea tree oil	15.0%	Tisserand & Young
Myrtle oil (lemon)	0.7%	IFRA (for citral content ^a)	Geranium oil	17.5%	IFRA (for geraniol content ^a)
Lemongrass oils	0.7%	IFRA (for citral content ^a)	Citronella oil	18.2%	IFRA (for geraniol content ^a)
Sage oil (wild mountain)	0.7%	Tisserand & Young (for massoia lactone)	Catnip oil	No set level	Tisserand & Young
Basil oil (pungent)	0.8%	IFRA (for eugenol content ^a)	Perilla oil	No set level	Tisserand & Young
May chang oil	0.8%	IFRA (for citral content ^a)			
Narcissus absolute	0.8%	Tisserand & Young			
Tea tree oil (lemon-scented)	0.8%	IFRA (for citral content ^a)			
Ylang-ylang oil/absolute	0.8%	IFRA ^a			
Cananga oil	0.8%	IFRA ^a			

^aBased on IFRA category 4: body oils, lotions. Asafoetida oil, black seed oil, garlic oil and onion oil might fall into this category also
^bSee Adjusting safe doses and concentrations (see Ch.13, p. 189)
 IFRA, International Fragrance Association 2009

1.1.3. Réactions de photosensibilisation

La photosensibilisation est une réaction à une substance appliquée sur la peau ou bien administrée par voie orale qui a lieu seulement en présence de lumière ultra-violette de la classe des UVA, et qui peut être de nature phototoxique, dans la très grande majorité des cas avec les huiles essentielles, ou bien photoallergique. Le phénomène de phototoxicité résulte de la formation de complexes avec l'ADN par des agents intercalants entre les paires de bases. Lorsqu'on a une exposition aux UVA, ces complexes sont activés et forment des liaisons covalentes d'abord avec une, puis avec une seconde base pyrimidine adjacente. Ceci génère la production de médiateurs inflammatoires causant une réponse érythémateuse, qui peut se manifester par une peau enflammée et douloureuse ressemblant à un coup de soleil, et dans les cas sévères par la formation de cloques. Ces manifestations cliniques sont retardées et apparaissent entre 36 et 72 heures après exposition. Une hyperpigmentation post-inflammatoire suit alors la réaction aiguë, et peut parfois rester présente pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois. Des agents phototoxiques sont trouvés principalement dans toutes les huiles essentielles à base d'agrumes, en relativement faible quantité, généralement moins de 3%. Cependant, même en utilisant une huile essentielle diluée à 1%, donc contenant 0,03 % d'agents phototoxiques ou moins, des effets peuvent se manifester. Des brûlures extensives peuvent également résulter d'une ingestion par voie orale. La plupart des agents phototoxiques sont retrouvés dans les huiles essentielles provenant de plantes de la famille des Rutaceae et des Apiaceae comme par exemple l'huile essentielle de citronnier. Notons également que, chez l'homme, les huiles essentielles peuvent également être photocarcinogènes, autrement dit induire des mutations responsables de certaines tumeurs lors d'exposition aux ultra-violets. (12)

1.2. Pathogénie respiratoire

Les huiles essentielles contiennent de nombreux composés volatiles appelés composés organiques volatiles. Ces composés incluent l'ensemble des composés participant à des réactions photochimiques atmosphériques et sont à l'origine de deux principaux effets indésirables qui sont l'hyperréactivité bronchique et l'irritation sensorielle. (12)

1.2.1. Irritation sensorielle

De nombreux composés contenus dans les huiles essentielles ont la capacité d'activer les fibres C afférentes du nez, de la bouche, ou encore des yeux. Ce système sensoriel constitue un système d'alarme contre de potentielles substances chimiques dangereuses pour l'organisme. Sa stimulation engendre des sensations telles qu'irritation, chatouillement, brûlure, sensation de froid ou encore picotement au niveau des cavités orale et nasale et de la cornée, via des mécanismes impliquant les récepteurs à la douleur et le nerf trijumeau. Parmi les constituants des huiles essentielles les plus communément cités comme étant à l'origine de ce type d'irritation on trouve notamment le limonène, le menthol, l' α et β -pinène. (12)

1.2.2. Hyperréactivité bronchique

Chez les sujets atteints d'hyperréactivité bronchique, il y a une tendance exagérée pour les muscles lisses de l'arbre trachéobronchique à se contracter en réponse à un stimulus donné. Ainsi, la manifestation la plus évidente de cette contraction est une diminution du calibre des voies aériennes. Ce phénomène peut être d'origine allergique ou non allergique, en réaction à différentes substances chez certains individus plus sensibles que d'autres. Parmi ces substances, on a montré, par exemple, une corrélation entre la concentration de (+)-limonène présente dans

la maison et l'apparition de ce phénomène lors d'une étude épidémiologique incluant 47 personnes ayant présenté des symptômes et 41 personnes n'en ayant pas présenté. (12)

1.2.3. Exacerbation de symptômes liés à des maladies respiratoires

De nombreuses études ont également mis en évidence l'apparition d'effets indésirables liés à l'utilisation d'huiles essentielles dans la cadre du traitement de maladies respiratoires comme les infections aiguës du tractus respiratoire, la maladie chronique obstructive pulmonaire, les rhinites allergiques ou encore l'asthme. Parmi les effets indésirables mis en évidence, on trouve ainsi de la toux ou encore des symptômes d'obstruction du tractus respiratoire. On a également mis en évidence *ex vivo*, les effets bronchodilatateurs de certaines huiles essentielles engendrant ainsi des bronchospasmes. Chez l'enfant, les conséquences peuvent être sérieuses après instillation de certaines huiles essentielles utilisées pour leur propriétés décongestionnantes, notamment celles contenant du 1,8-cinéole comme l'huile essentielle d'eucalyptus, celle-ci engendrant des effets sur le système nerveux central à l'origine d'une sévère détresse respiratoire. (12)

1.2.4. Récepteurs impliqués dans la toxicité respiratoire induite par les huiles essentielles

Un mécanisme important commun à l'ensemble des phénomènes décrits précédemment est l'interaction entre les substances inhalées et des canaux ioniques localisés dans les voies respiratoires appelés récepteurs TRP pour Transient Receptor Potential. Parmi ces récepteurs, on trouve les TRPV1, qui sont principalement exprimés sur les membranes cellulaires des neurones. Lors d'une stimulation, les neurones relarguent alors des neuropeptides qui ont pour effets une inflammation des voies respiratoires, une bronchoconstriction et de la toux. A titre d'exemple, on sait que certains constituants d'huiles essentielles agissent sur ces récepteurs. Le menthol en est ainsi un antagoniste alors que le citral est à l'inverse un agoniste. On connaît également le récepteur TRPM8, qui, lorsqu'ils sont stimulés engendrent une sensation de froid. Le menthol et l'eucalyptol en sont des substances agonistes. (12)

1.3. Ototoxicité du Melaleuca

Depuis que l'on a découvert que beaucoup d'agents pathogènes responsables d'otites externes et moyennes étaient sensibles à l'huile essentielle d'arbre à thé, il est possible que cette huile essentielle devienne un traitement alternatif de choix pour ces infections. Ainsi, une étude a été réalisée et a permis d'explorer la potentielle ototoxicité de cette huile essentielle. Lors de cette étude, on a instillé dans le conduit auriculaire de 13 cobayes, différentes solutions contenant de l'huile essentielle de Melaleuca à différentes concentrations, puis on a mesuré le Potentiel d'Action Composite ou CAP après exposition à différentes fréquences de sons. Les résultats nous donnent ainsi deux conclusions :

- L'élévation du seuil de CAP durant l'instillation et le retour au seuil après le retrait de la solution pour les solutions contrôle et les solutions de faibles concentration, suggère que la perte d'audition produite par ces solutions est purement de nature conductrice due à une déficience de la transmission du son de l'oreille externe à la cochlée
- L'instillation de la solution à 100 % dans la cavité de l'oreille moyenne engendre une élévation durable du seuil de CAP en réponse à un stimulus sonore de 20 kHz, ce qui suggère un effet ototoxique spécifique de l'huile essentielle d'arbre à thé concentrée à

100 %. Cet effet est visible seulement pour de hautes fréquences car l'huile a un accès à la cochlée à travers la membrane de la fenêtre ronde seulement à haute fréquence.

Le processus exact de cette ototoxicité est encore mal connu. Cependant, plusieurs hypothèses coexistent. On pense ainsi que les composants de l'huile essentielle pourraient affecter le processus électromécanique actif des cellules ciliées externes, l'étape de transduction sur les cellules ciliées internes, la synapse dendritique des cellules ciliées internes afférentes ou encore le processus distal des fibres nerveuses de l'audition. Cependant, la concentration minimale inhibitrice de l'huile essentielle d'arbre à thé pour beaucoup de pathogènes communs étant comprise entre 0.25 et 1 %, l'utilisation à de telles concentrations ne semble pas présenter de gros risques même si dans le cadre de l'étude, le temps d'instillation n'a pas dépassé 30 minutes. (17)

1.4. Toxicité ophtalmique

La pathogénie n'est pas complètement élucidée en raison de la grande variété de principes actifs que renferment les huiles essentielles. Ainsi, concernant l'exposition par voie oculaire, le mécanisme d'action repose principalement sur une irritation de la muqueuse oculaire notamment par les terpènes. Lorsque le produit entre en contact avec les yeux, on peut donc observer une irritation oculaire, un larmoiement, un chémosis, un blépharospasme, une conjonctivite voire une kératite ou encore une cécité réversible ou non. (18)

1.5. Hépatotoxicité

Certains constituants des huiles essentielles sont connus pour engendrer une toxicité hépatique, à l'image de la pulégone, constituant majeur de l'huile essentielle de Pennyroyal, qui peut engendrer de sévères lésions hépatiques et notamment une nécrose hépatique centrolobulaire pouvant être fatale. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués, et on sait notamment que les huiles essentielles peuvent inhiber la synthèse de protéines, mais aussi interférer avec les enzymes métaboliques hépatiques ou encore causer des modifications structurales microscopiques cellulaires ou macroscopiques. Ainsi, les conséquences visibles et mesurables de cette hépatotoxicité sont une élévation de certaines enzymes hépatiques et une corrélation entre l'utilisation d'huiles essentielles et l'élévation de ces enzymes a été montrée à plusieurs reprises. Les dommages hépatiques peuvent ainsi être révélés par une élévation des Alanine Aminotransférase (ALAT) compatible avec des dommages hépatocellulaires, une élévation des Phosphatases Alcalines (PAL) et/ou de la bilirubine totale compatibles avec des dommages au niveau du canal cholédoque ou de la vésicule biliaire (cholestase ou cholangite) ou bien une élévation conjointe de ces enzymes. Si on s'intéresse plus précisément à la littérature concernant l'huile essentielle de Pennyroyal, on a remarqué que l'administration répétée de pulégone pendant une période de 5 jours à des rats résulte en une diminution marquée du cytochrome P450 hépatique associée à une perte de l'hème. Une diminution de 55 % du taux de glucose-6-phosphatase indique également des dommages causés sur le réticulum endoplasmique dans le foie. Le métabolite qui semble également être à l'origine de cette hépatotoxicité est le menthofurane. En effet, on sait que celui-ci est oxydé par les enzymes du cytochrome P450 pour former d'autres métabolites réactifs et hépatotoxiques capables de se lier de façon irréversible aux protéines cellulaires, détruisant ensuite rapidement les cellules du foie. On s'est également intéressés au rôle du glutathion. En effet, la pulégone forme des métabolites réactifs électrophiles qui épuisent les réserves de glutathion hépatique par formation de liaisons covalentes. Le glutathion ne peut alors plus se conjuguer aux métabolites

toxiques pour permettre leur élimination et ceux-ci s'accumulent. C'est d'ailleurs ainsi que l'on s'est demandé si, par comparaison aux intoxications au paracétamol, qui présente quelques similarités, on ne pourrait pas utiliser la N-Acétylcystéine comme traitement spécifique. (12,19,20)

1.6. Toxicité cardio-vasculaire

Les huiles essentielles peuvent engendrer trois grands types d'effets sur le système cardio-vasculaire. Parmi ces effets, on note : des effets sur le cœur, sur la pression artérielle et sur le flux sanguin. On possède très peu de données sur les conséquences directes de l'utilisation d'huiles essentielles sur le cœur, excepté lorsque celles-ci sont surdosées. Ainsi, parmi les conséquences observées chez l'homme, on note des troubles du rythme, une tachycardie ou encore un effet dépresseur majeur pouvant aller jusqu'à un collapsus cardio-vasculaire. L'activité cardiaque étant dépendante des mouvements de Calcium au niveau des cellules myocardiques, on sait en fait que les huiles essentielles peuvent agir comme des bloqueurs des canaux à ions Calcium, inhibant ainsi leur influx à l'origine de cet effet dépresseur cardiaque. Plus précisément, on note ainsi une réduction de la contractilité cardiaque donc un effet inotrope négatif mais également une réduction du tonus musculaire par une action sur les muscles lisses vasculaires donc un effet tonotrope négatif. Parmi les substances exerçant cet effet, on trouve le menthol, l'eugénol ou encore la carvone et on sait que l'huile essentielle de menthe poivrée peut être à l'origine de cet effet également. Concernant les effets sur la pression artérielle, la littérature mentionne à la fois des effets hyper- et hypotenseurs selon la substance employée. Ainsi, les principales substances mentionnées dans la littérature comme ayant un effet hypertenseur incluent le camphre, l'eucalyptus, la menthe poivrée, l'hysope, la sauge ou encore le thym. A l'inverse, d'autres constituants d'huiles essentielles peuvent également avoir une action hypotensive, qui est causée par un phénomène de vasodilatation et incluent le linalol, le citronellol, le géraniol, mais aussi l' α -terpineol ou encore le 1,8-cinéole. Il a été montré que ces composés causent une chute de près de 25 % de la pression artérielle systolique, lorsque administrés à des chiens par voie intraveineuse à des doses comprises entre 9,2 et 26,3 mg/kg. Les mécanismes de l'action des huiles essentielles sur la pression artérielle ne sont pas tous connus. Cependant, en ce qui concerne l'action hypotensive, on sait que certaines huiles essentielles peuvent réduire le tonus artériel en diminuant la résistance des vaisseaux au flux sanguin par une action bloquante sur les canaux à Calcium créant ainsi une vasodilatation, de la même façon qu'elles diminuent le tonus myocardique. A l'inverse, concernant l'action hypertensive, le mécanisme n'est pas encore bien déterminé, mais on a pu montrer une étroite relation entre l'action convulsivante et l'action hypertensive de certains composés. On suppose donc qu'il pourrait y avoir un lien de cause à effet. Ainsi, en 1931, Coombs et Pike montrent, après une série de tests réalisés sur des chats, que l'huile essentielle d'absinthe produit tout d'abord une hypotension qui est à l'origine de l'initiation de convulsions, puis que c'est la contraction musculaire causée par les convulsions qui engendre ensuite une augmentation notable de la pression artérielle. Ainsi, bien que d'autres études soient nécessaires, on peut tout de même se demander si l'on ne doit pas utiliser avec grande parcimonie les huiles essentielles connues pour ces effets chez des patients souffrant d'hypo- ou d'hypertension. Enfin, concernant les effets sur le flux sanguin, l'effet le plus communément rencontré est celui exercé sur la coagulation sanguine via l'action des huiles essentielles sur les plaquettes. Deux mécanismes décrits dans des études interviennent ainsi principalement : une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide arachidonique comparable à l'action de l'aspirine et une dissolution du clou plaquettaire. En addition aux effets vasodilatateurs, on a ainsi pour

conséquence une diminution, parfois marquée, les effets étant tout de même comparables à ceux de l'aspirine, de la coagulation sanguine. Parmi les autres effets connus sur le flux sanguin, on a également montré qu'un faible nombre d'huiles essentielles, notamment celle de *Casearia sylvestris*, qui reste malgré tout peu utilisée, peuvent causer une hémolyse marquée sur les érythrocytes humains in vitro. Ces effets érythrotoxiques s'expliquent par un phénomène de cytotoxicité qui pourrait d'ailleurs également impacter certaines cellules cancéreuses. Pour finir, on sait que certaines huiles essentielles possèdent également des propriétés hypo- ou hyperglycémiantes. Ainsi, sur des modèles animaux, les auteurs ont montré que celles-ci peuvent augmenter le métabolisme hépatique du glucose, inhiber la néoglucogénèse mais aussi augmenter le taux plasmatique d'insuline, ayant ainsi pour effet une diminution notable de la glycémie. A l'inverse, on a également observé des effets hyperglycémiantes chez le lapin, par exemple avec l'huile essentielle de romarin, qui engendre une augmentation de 20 à 55 % du taux plasmatique de glucose associée à une diminution de 30 % du taux d'insuline après 60 à 120 minutes suivant l'administration de 25 mg/kg par voie intramusculaire. On a aussi montré que l'huile essentielle d'anis augmente quant à elle l'absorption du glucose chez le rat par une augmentation de l'activité des pompes Na⁺/K⁺ ATPases. De même, l'administration de ces huiles essentielles chez les patients diabétiques est donc déconseillée. La figure suivante (Figure 11) présente une liste de ces substances proscrites ou devant être utilisées avec précaution dans le cas de sujets diabétiques. (12)

Box 7.2	
Essential oils that should be used with caution orally in diabetic subjects whose blood glucose levels are being controlled by orthodox drugs	
Anise	Lemon leaf
Anise (star)	Lemongrass
Basil (lemon)	May chang
Black seed	Melissa
Cassia	Myrtle
Cinnamon bark	Myrtle (aniseed)
Dill	Myrtle (honey)
Fennel (bitter)	Myrtle (lemon)
Fennel (Sweet)	Tea tree (lemon-scented)
Fenugreek	Turmeric
Geranium	Verbena (lemon)

Figure 11 : Liste des huiles essentielles devant être utilisées avec précaution dans le cas de sujets diabétiques dont le taux de glucose sanguin est contrôlé par un traitement.

Source : Tisserand R, Young R. Essential oil safety, a guide for health care professionals. second. 2014.

1.7. Néphrotoxicité

Les constituants les plus hydrophiles contenus dans les huiles essentielles ou leurs métabolites sont principalement excrétés par filtration glomérulaire. Les substances lipophiles, quant à elles, diffusent à travers les tubules rénaux, pour retourner à la circulation, puis au foie, où elles sont métabolisées pour devenir plus hydrosolubles et être finalement éliminées via la filtration glomérulaire. Chez l'homme, les cas de néphrotoxicité causés par les huiles essentielles sont rares et sont toujours associés à un surdosage après administration par voie orale. On constate alors une rapide destruction des tubules rénaux, conduisant à une insuffisance rénale aiguë. De même, chez le rat, on a noté une destruction des tubules associée à une augmentation de l'excrétion des protéines, des acides aminés et du glucose mais également à une urémie. L'une des principales huiles essentielles à l'origine de cet effet est l'huile

essentielle de Pennyroyal. L'huile essentielle d'anis a quant à elle, un effet antidiurétique, en augmentant l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase rénale permettant elle-même une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium et donc à l'origine d'une rétention d'eau. Ces deux huiles essentielles doivent donc évidemment être employées avec précaution chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale. (12)

1.8. Toxicité digestive

Le principal risque lié à l'administration d'huiles essentielles par voie orale est une irritation et une inflammation, pouvant être sévères, des muqueuses gastrique et intestinale. Cette irritation est concentration-dépendante. Ainsi, on a montré par exemple, que l'eugénol peut être à l'origine chez le rat, d'un œdème de la muqueuse labiale, mais aussi d'une nécrose cellulaire et de la formation de vésicules pouvant ensuite donner lieu à la formation d'ulcères. Chez la souris, l'eugénol détruit progressivement les cellules épithéliales causant une réponse inflammatoire aigue avec des dommages de l'épithélium gastrique, et des plages hémorragiques présentes au niveau du pylore et des régions glandulaires. Un petit nombre d'études a également rapporté des réactions de sensibilisation à l'huile essentielle de menthe poivrée et au menthol, avec une sensation de brûlure, une ulcération parfois associé à une inflammation après plusieurs contacts avec ces huiles essentielles ou bien après une utilisation prolongée. Globalement, il faut retenir que, les huiles essentielles étant très concentrées, elles sont toutes irritantes par voie orale et peuvent donc engendrer des troubles gastro-intestinaux plus ou moins sévères. (12)

1.9. Neurotoxicité

Certains constituants des huiles essentielles sont capables de passer la barrière hémato-méningée et ont ainsi des effets fonctionnels sur le système nerveux central. Ces effets incluent une sédation, des effets psychotropes ou au contraire une stimulation du système nerveux central se manifestant par des crises convulsives qui peuvent être partielles ou généralisées. Ces effets sont généralement réversibles lorsque les doses administrées sont modérées. (12)

1.9.1. Activité stimulatrice du système nerveux central

En 1999, Burkhard et al, listent onze huiles essentielles possédant un « pouvoir convulsivant ». Six d'entre elles, l'hysope, le romarin, la sauge, l'absinthe, la tanaïsie et le thuya contiennent des composés connus pour leur activité convulsivante et incluent le camphre, la pinocamphone et la thuyone. Les convulsions sont causées par une activité électrique anormale au niveau du cerveau qui engendre une perte de la synchronisation de l'activité neuronale. Ce mécanisme est du à deux grands phénomènes qui incluent une action antagoniste sur le récepteur GABA_A (Récepteur à l'Acide γ -aminobutyrique), mais également un phénomène d'origine vasculaire puisque certaines huiles essentielles peuvent également engendrer une hypotension à l'origine d'une diminution du flux sanguin au niveau du cerveau. Ainsi, on sait notamment que la pinocamphone et l'isopinocamphone sont des antagonistes du récepteur GABA_A , de même que l' α - et la β -thuyone. De plus, une étude a également montré que le camphre et le 1,8-cinéole pouvaient affecter les taux cellulaires de calcium et de potassium au niveau du cerveau, selon le même mécanisme que le pentylenetetrazol, qui est un convulsivant connu. Enfin, certains individus sont bien sûr plus susceptibles que d'autres d'être affectés par les effets des huiles essentielles sur le système nerveux. Ainsi, un système nerveux immature est plus sensible à ces substances que celui d'un adulte, puisque la barrière hémato-méningée est moins efficace. On sait également qu'il y a plus de chances pour le système nerveux

immature de développer des convulsions car le cerveau en développement augmente l'excitabilité neuronale. Pour finir, on sait également, notamment chez l'homme, que les enfants de sexe masculin sont plus à même de développer des convulsions et que ceci est dû à une différence de développement déterminée par le sexe. (12)

1.9.2. Activité dépressive du système nerveux

Les principaux mécanismes de la dépression du système nerveux connus et induits par les huiles essentielles, notamment l'Eucalyptus, incluent une potentialisation de l'activité des récepteurs GABA et/ou des récepteurs aux opioïdes et, à l'inverse, une inhibition des récepteurs adrénergiques et/ou des récepteurs à l'acétylcholine. Le récepteur GABA est le principal récepteur inhibiteur du système nerveux central et possède trois sous catégories qui sont le GABA_A, GABA_B et GABA_C. Les GABA_A sont ainsi des récepteurs très complexes, possédant des sites de fixation de diverses substances, incluant les benzodiazépines, les barbituriques, certains agents anesthésiques, et bien sûr certains constituants d'huiles essentielles. Ces composés sont ainsi des modulateurs du récepteur GABA_A et potentialisent la réponse engendrée par celui-ci. Ils causent ainsi typiquement des effets anxiolytiques, sédatifs ou anticonvulsivants. Parmi les huiles essentielles pouvant avoir un tel effet, on trouve ainsi les huiles essentielles d'anis, de lavandin, de lavande, de mélisse et de bergamote. Concernant plus précisément l'effet anticonvulsivant, on sait qu'en plus de l'effet agoniste sur le récepteur GABA, on peut également avoir une action sur le récepteur NMDA par un blocage de la fixation du glutamate sur celui-ci, mais également une inhibition par des substances qui inhibent les canaux à Calcium. Les substances peuvent avoir un seul ou plusieurs de ces effets. Le linalol, par exemple, possède seulement un effet sur le récepteur NMDA. Les effets sédatifs sont également régulés via les récepteurs GABA, même si on ne connaît pas les sites de fixation exacts des substances. Cependant, une étude réalisée sur l'huile essentielle de *Matricaria chamomilla*, a montré que l'inhalation de cette huile essentielle diminue significativement les taux plasmatiques d'ACTH chez des rats sur lesquels on a exercé un stress par une restriction de leurs mouvements, révélant ainsi une action sédatif. Cet effet est ensuite bloqué par une injection de flumazénil, qui est un antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines suggérant donc que l'un ou plusieurs des constituants de cette huile essentielle agit via les récepteurs aux benzodiazépines. (12)

1.9.3. Activité psychotrope

Une substance psychoactive est une substance affectant le cerveau dans le sens où elle peut altérer l'humeur, le comportement ou bien la fonction mentale. L'une des huiles essentielles les plus connues pour ses effets psychotropes est l'huile essentielle de noix de muscade. Ainsi, plusieurs cas d'intoxications relatent des effets hallucinogènes mais également de façon plus fréquente une altération de la perception des réalités et de l'état de conscience. Deux constituants de cette huile essentielle, qui sont la myristicine et l'élémicine ont été reportés comme étant à l'origine de ces effets psychotropes chez le rat et la souris. Ainsi, la myristicine est un inhibiteur de la monoamine oxydase, une enzyme qui agit en désactivant certains neurotransmetteurs mais on a aussi montré que cette substance augmente le taux de sérotonine dans le cerveau chez le rat, ce qui pourrait en partie expliquer les effets psychotropes de cette huile essentielle. Une voie métabolique a été proposée et implique la conversion de la myristicine et de l'élémicine en 3,4, 5- trimethoxyamphétamine ou en 3-methoxy-4,5-methylenedioxyamphétamine (MMDA), deux substances connues comme étant des

hallucinogènes. Ainsi, la MDMA est similaire dans sa structure à la MDMA, également connue sous le nom d'ecstasy, ce qui explique les effets similaires à cette substance. (12)

2. Toxicocinétique des huiles essentielles chez les carnivores domestiques

La toxicocinétique est utilisée dans le but de décrire les mouvements et l'utilisation d'un toxique dans l'organisme. Pour décrire la toxicocinétique, il faut ainsi prendre en considération la voie d'entrée ou voie d'administration, c'est-à-dire ingestion, inhalation, voie cutanée ou administration par injection. Puis une description complète de la toxicocinétique doit prendre en compte l'intensité et la durée de l'exposition, la quantité absorbée et le taux d'absorption du toxique à partir du site d'entrée, la distribution, les potentielles biotransformations et enfin la voie ainsi que le taux d'excrétion du toxique et/ou de ses métabolites. La voie d'excrétion peut être urinaire, via les fèces ou respiratoire via l'air expiré. Ainsi, afin de quantifier une partie de ces données, il est important de faire appel et de prendre en compte différents paramètres dont nous allons rappeler quelques définitions ci-dessous. (21)

2.1. Notion importantes de toxicocinétique : définitions et présentation des doses toxiques connues des huiles essentielles étudiées

2.1.1. Définitions

Dans un premier temps, la concentration plasmatique (C_p), est la concentration d'un toxique présente dans le plasma à un instant t donné. Ensuite, la demi-vie ($t_{1/2}$) est le temps nécessaire pour exactement 50 % d'une substance afin de réaliser des fonctions définies qui sont l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Le volume de distribution (V_d) est une constante de proportionnalité sans unité qui relate la concentration plasmatique d'une substance par rapport à la quantité totale de cette substance présente dans le corps à tout instant après qu'un pseudo-équilibre ait été atteint. La clairance rénale (Cl_R) est également un marqueur important. C'est le volume d'une substance totalement épurée par les reins par unité de temps en mL/kg/min. La dose (D) est la quantité d'une substance administrée à un animal, qui peut être définie comme la dose totale, qui est la dose totale à laquelle l'animal est exposé, ou comme la dose absorbée ou effective qui est la fraction de la dose totale qui a effectivement été absorbée par l'animal. A partir de la dose totale, on peut déterminer, et c'est principalement ce qui nous intéresse ici, la dose toxique. C'est la dose pour laquelle on considère ainsi que dans des conditions contrôlées, la réponse d'un animal cible se caractérise par des signes cliniques. Ces signes cliniques incluent des modifications de comportement ou d'apparence mais également toutes les lésions qui peuvent apparaître chez les animaux de l'étude dont ceux qui meurent au cours de cette étude. Les signes cliniques et les données histologiques révèlent les fonctions physiologiques qui sont le plus à même d'être affectées par le toxique. La dose toxique est la plus intéressante car c'est elle qui nous indique à partir de quel seuil on aura des signes cliniques chez l'animal. Mais on peut également utiliser la notion de dose létale si on ne dispose pas de la dose toxique par exemple. Ainsi, la DL_{50} est la quantité d'une substance, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % d'un groupe d'animaux. Enfin, la biodisponibilité (F), également appelée disponibilité systémique d'une substance, est la quantité ou un pourcentage de la fraction totale qui a été absorbée et qui est disponible pour être utilisée ou transformée par l'animal. Dans le cas d'une administration intraveineuse, F est égale à 100%. (21)

Dans le cas précis de tests toxicologiques réalisés pour la mise sur le marché de médicaments ou de toute substance utilisée à but thérapeutique, il est de plus important de déterminer une dose pour laquelle les bénéfices thérapeutiques sont plus importants que les

effets indésirables qui pourraient être occasionnés. Une estimation approximative de cette fenêtre de sécurité, peut être mise en évidence par le calcul de l'index thérapeutique (TI). Ainsi, plus la valeur de l'index thérapeutique est grande et plus la marge de sécurité est importante. L'index thérapeutique se calcule via le rapport suivant :

$$TI = DL_{50} / ED_{50} \text{ ou } TI = TD_{50} / ED_{50}$$

Où la DL_{50} est la dose causant la mort de 50 % de la population test, ED_{50} , la dose causant un effet thérapeutique pour 50 % de la population test et TD_{50} , la dose causant un effet toxique pour 50 % de la population test.

L'index thérapeutique est cependant un rapport assez peu précis car on peut avoir une variation entre individus et inter-espèces mais aussi selon la voie d'administration. Il y a également la possibilité d'effets toxiques idiosyncrasiques.

Une autre estimation plus précise de la marge de sécurité d'une substance est la marge standard de sécurité, qui permet de comparer la dose la plus basse nécessaire pour produire un effet toxique à la dose la plus haute nécessaire pour produire un effet thérapeutique. Cette marge de sécurité standard se traduit ainsi par le rapport suivant :

$$\text{Marge standard de sécurité} = DL_1 / ED_{99} = TD_1 / ED_{99}$$

Où la DL_1 est la dose causant la mort de 1 % de la population test, ED_{99} , la dose causant un effet thérapeutique chez 99 % de la population test et TD_1 , la dose causant un effet toxique chez 1 % de la population test. (12)

2.1.2. Utilisation de modèles mathématiques précis : exemple du modèle PBPK

La détermination de la dose toxique peut faire appel à l'utilisation de modèles mathématiques précis qui permettent de prendre en compte l'ensemble des éléments de la toxicocinétique. Pour cela, on utilise un modèle appelé communément le modèle PBPK pour « Physiologically based pharmacokinetics ». Ce modèle est une simulation mathématique des processus physiologiques qui déterminent le taux d'absorption, le métabolisme et l'excrétion. Il peut être utilisé pour prédire les doses de toxique qui seront atteintes dans les organes cibles et les tissus en prenant en compte les processus physiologiques. Les doses ainsi déterminées peuvent ensuite être utiles dans le cadre par exemple d'analyses dose-réponse. En toxicologie vétérinaire, la méthode PBPK est particulièrement intéressante dans la mesure où elle peut être utilisée afin d'améliorer la précision d'études de toxicité inter-espèces en extrapolant des données obtenues pour une espèce donnée à une autre espèce. La première étape dans la construction du modèle PBPK est la détermination de l'objectif du modèle et de quelles doses atteintes au sein d'un tissu sont nécessaires afin de répondre aux questions scientifiques posées. Une fois que cela est réalisé, un diagramme schématique est construit et est composé de différents compartiments qui représentent les tissus auxquels on s'intéresse, d'un compartiment plasmatique, et d'un ou plusieurs compartiments qui représentent le reste du système en question (Figure 12).

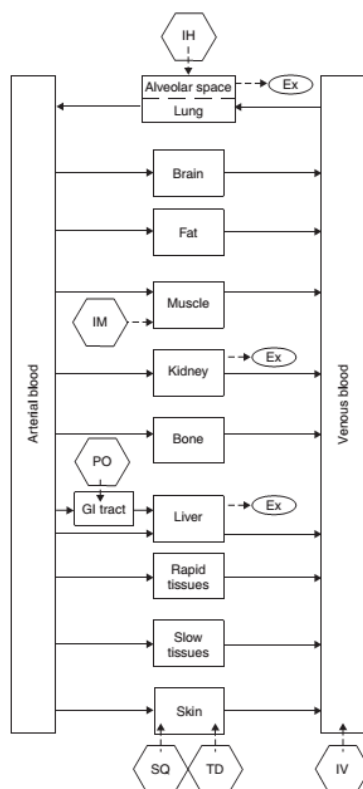


Figure 12 : Représentation schématique du modèle corps entier d'un mammifère incluant les voies d'administration standard (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intradermique, inhalation et orale). Les lignes entières représentent le flux sanguin et les lignes en pointillés l'absorption et l'excrétion.

Source : Gupta RC. Veterinary Toxicology, Basic and Clinical Principles. Academic press; 2007. 1201 p.

Une fois la représentation schématique achevée, l'étape suivante est d'écrire des équations représentant les variations de la concentration du toxique dans les tissus en fonction du temps. Ces équations prennent également en compte les clairances hépatique et rénale ainsi que la liaison du toxique et de ses métabolites aux protéines. L'étape finale dans la construction d'un tel modèle est la confirmation que celui-ci est prédictif. Ce type de validation se réalise en comparant le modèle de simulation à un ensemble de données externes connues. Ce qui nous intéresse particulièrement dans ce genre de modèle est évidemment l'ensemble de ses applications possibles. Ainsi, le modèle PBPK permet notamment de déterminer la dose minimale toxique pour une espèce donnée, mais également de déterminer cette dose chez une espèce pour laquelle il n'existe pas de données disponibles en se basant sur les données toxicologiques obtenues avec des études menées en routine sur les animaux de laboratoire. Enfin, des facteurs d'incertitude peuvent être appliqués afin de déterminer les taux d'exposition maximums acceptables, aussi considérés comme la dose de référence. (21)

2.1.3. Principe des analyses de risque

L'objectif d'une analyse de risque est d'assurer la protection contre une atteinte modérée à sévère à l'état de santé d'un patient. L'une des approches les plus communément rencontrées lors de l'analyse de risque se divise en quatre étapes. La première est l'identification du risque. Son but est de définir la nature qualitative d'un effet indésirable potentiel et l'importance de la mise en évidence de cet effet. Pour les huiles essentielles par exemple, cette étape se réalise en

croisant les données toxicologiques et épidémiologiques. La deuxième étape est l'analyse dose-réponse. Celle-ci détermine la relation entre la dose administrée et la probabilité ou l'incidence de l'effet. La complexité de cette étape réside principalement dans le fait qu'il faut parfois extrapoler à partir de hautes doses à des doses moins importantes et en prévoir les effets. De plus, les différences entre individus dues à la génétique ou à d'autres facteurs signifient que le danger pourrait être plus important pour certains groupes. Ensuite, la mesure de l'exposition a pour but de déterminer la quantité d'une substance, donc la dose, à laquelle les individus et les populations seront exposés. Comme les différents lieux et modes de vie et d'autres facteurs sont susceptibles d'influencer cette estimation, une fourchette de valeurs possibles est ainsi générée. Dans la caractérisation du risque, les résultats de ces trois précédentes étapes sont ainsi combinés pour produire une estimation finale du risque. Et c'est ainsi que l'on comprend aisément que cette estimation peut-être variable au sein même d'une population. Il est important de préciser le fonctionnement de cette analyse de risque en toxicologie puisque nous verrons par la suite que c'est exactement ce type d'analyse que réalise le logiciel sur lequel sont récoltées les données que nous allons exploiter. (12)

2.1.4. Présentation des doses toxiques connues des huiles essentielles présentées dans notre étude

Le tableau suivant (Tableau II) présente une liste non exhaustive des principales DL₅₀ connues chez l'animal. Ces doses toxiques sont des doses représentatives de la toxicité aiguë par voie orale calculées chez le rat ou par voie dermique évaluées chez le lapin ou le cochon d'inde. Afin d'obtenir une conversion approximative mais rapide des différentes quantités administrées, notons que : 1 mL d'huile essentielle représente environ 0.9 grammes, 1 gramme représente 1.1 mL et 1 mL représente 30 gouttes. Le tableau III permet une conversion rapide.

Tableau II : Liste non exhaustive des principales DL₅₀ connues chez l'animal

Source : Tisserand R, Young R. Essential oil safety, a guide for health care professionals. second. 2014.

Huile essentielle	DL ₅₀ orale mesurée chez le rat (en g, mg ou mL/kg)
Citronnelle	Supérieure à 5 g/kg et DL ₅₀ dermique chez le lapin égale à 4.7 mL/kg
Citronnier	Supérieur à 5g/kg
Eucalyptus	3.67 à 3.75 mL/kg A partir de 2 mL/kg, on a observé des lésions hépatiques chez la souris
Gaulthérie	Pas de données
Géranium	Pas de données
Lavande	4.25 g/kg et DL ₅₀ dermique chez le cochon d'inde supérieure à 5 g/kg
Margosa ou Neem	14,09 mL/kg (Fourchette entre 8,7-22,8 mL/kg) chez le rat et 25,00 mL/kg chez le lapin (19)
Melaleuca ou Arbre à thé	1.90 g/kg, DL ₅₀ dermique supérieure à 5 g/kg chez le lapin, une dose de 60 mL administrée chez trois chats a causé une hypothermie associée à des troubles neurologiques et à une déshydratation. L'un des trois chats n'a pas survécu.
Menthe poivrée	4.44 g/kg Dose toxique : 0.5 à 2 mL/kg produisent une ataxie, des convulsions, une paralysie et perte des reflexes
Niaouli	Foetotoxique par voie intra-péritonéale à 1.350 mg/kg/j pendant 18 jours

Pennyroyal	400 mg/kg <10 mL : Troubles gastro-intestinaux 30 mL : nécrose centrolobulaire hépatique massive, insuffisance rénale, encéphalose hépatique voire mort
.jnPin	Supérieure à 5 g/kg et DL ₅₀ dermique chez le lapin supérieure à 5 g/kg Par voie respiratoire : signes à partir de 125 ppm ou mg/L, dose létale : 1500 ppm ou mg/L

Tableau III : Table de conversion approximative des quantités d'huiles essentielles administrées

Source : Tisserand R, Young R. Essential oil safety, a guide for health care professionals. second. 2014.

Pour convertir des En	... Multiplier par
mL	g	0.9
mL	mg	900
g	mL	1.1
mg	mL	0.0011
mL	Nombre de gouttes	30

2.2. Absorption

Le but du thérapeute lorsqu'il administre une substance physiologiquement active est d'obtenir le maximum de bénéfice thérapeutique tout en garantissant le minimum d'effet toxique ou indésirable. Ainsi, dans le but de travailler en toute sécurité et de façon efficace avec les huiles essentielles, le thérapeute doit faire un certain nombre de choix pratiques qui sont les suivants : l'huile essentielle en elle-même, la voie d'administration, la dose, la fréquence, la forme galénique, les interactions potentielles avec l'administration concomitante du repas par exemple. Afin de prendre une décision, les facteurs suivants doivent ainsi être pris en compte : les actions thérapeutiques désirées, les sites d'action attendus, les concentrations optimales des constituants pharmacologiquement actifs désirées dans les tissus ou organes cibles et enfin les concentrations maximales des constituants toxiques tolérées dans tous les tissus ou organes. Ainsi, la première étape est de bien comprendre quels sont les mécanismes d'absorption des huiles essentielles. (12)

2.2.1. Mécanisme général : la biodisponibilité

Parmi les mécanismes généraux d'absorption, il est nécessaire de bien comprendre la notion de biodisponibilité, qui est l'un des principaux paramètres à prendre en considération lorsqu'on choisit la voie d'administration d'une huile essentielle. Celle-ci dépend principalement de trois facteurs. Le premier facteur est ainsi la substance administrée. En effet, le passage de molécule à travers les barrières comme la peau ou la muqueuse gastrique ou intestinale est un processus actif nécessitant de l'énergie ou bien, et c'est le cas dans la majorité des cas, une diffusion passive. Nous savons que le taux de diffusion passive d'une substance à travers ces membranes dépend ainsi d'un gradient de concentration et est donné par la première loi de Fick. Ce taux de diffusion est également influencé par la solubilité en milieu aqueux, la liposolubilité et le poids moléculaire. La biodisponibilité dépend également de la voie d'administration. Comme définit précédemment, si une substance est administrée par voie intraveineuse, sa biodisponibilité sera ainsi de 100 % et si elle est donnée par une autre voie, elle sera toujours d'une valeur inférieure à 100 %. Dans la plupart des études, il a été rapporté que les huiles essentielles sont généralement rapidement absorbées après une administration orale, cutanée ou par inhalation.

Le tableau suivant (Tableau IV) nous présente ainsi les concentrations atteintes aux pics plasmatiques de quelques constituants administrés par différentes voies chez l'homme. (12)

Tableau IV : Concentrations atteintes aux pics plasmatiques de quelques constituants administrés par différentes voies chez l'homme.

Source : Tisserand R, Young R. Essential oil safety, a guide for health care professionals. second. 2014.

Preparation administered	Constituent detected	Peak serum concentration (ng/mL)	Route of administration	Time to peak (minutes)	Reference
Pinimenthol ointment	Camphor ^a	1	Dermal	–	Schuster et al 1986
Suntan preparation	Bergapten	1	Dermal	–	Moysan et al 1993
Pinimenthol ointment	α -Pinene ^a	10	Dermal	–	Schuster et al 1986
Bergamot oil	Bergapten	235	Dermal	360	Wang & Tso 2002
2% Lavender oil	Linalyl acetate ^a	100	Dermal/inhalation	20	Jäger et al 1992a
2% Lavender oil	Linalool ^a	120	Dermal/inhalation	20	Jäger et al 1992a
Thymol (1.08 mg) ^b	Thymol	93.1	Oral	120	Kohler et al 2002
GeloMyrtol (300 mg) ^c	1,8-Cineole	238	Oral	–	Zimmermann et al 1995
Peppermint oil (180 mg)	(–)-Menthol	1,492	Oral	100	Mascher et al 2001

^aIsomer not specified
^bAdministered in the form of a Bronchipret TP tablet
^c1,8-Cineole is the main active ingredient

Enfin, la biodisponibilité dépend également de l'individu lui-même, elle est ainsi sujette aux variations biologiques. Les facteurs qui peuvent l'influencer sont ainsi par exemple l'état de santé initial du patient, son statut nutritionnel, son âge, l'intégrité de sa peau et son métabolisme. Par exemple, chez un individu souffrant de dermatite atopique, la fonction de la peau comme barrière aux substances exogènes est susceptible d'être altérée. (12)

2.2.2. Voie orale

Parmi les principaux avantages de l'utilisation de la voie orale, on trouve notamment la praticité pour le patient, mais aussi une meilleure précision dans la dose administrée et la biodisponibilité des constituants qui est souvent plus élevée. C'est d'ailleurs pourquoi, les praticiens qui prescrivent des traitements par voie orale le font souvent dans le cas où ils doivent traiter des maladies qui nécessitent d'atteindre d'importantes doses systémiques. La plupart des préparations orales sont formulées telles que l'irritation gastro-intestinale est faible voire inexistante. Malgré tout, certains constituants peuvent irriter la muqueuse gastro-intestinale, qui est généralement plus sensible que les muqueuses cutanées. Comme l'irritation est concentration-dépendante, il est très important que l'huile essentielle soit dissoute ou incorporée dans un support approprié. La méthode la plus appropriée est l'administration soit sous forme de gélules soit après dissolution dans un milieu lipophile comme une huile végétale ou un alcool. En plus de prévenir contre l'irritation gastrique, ce type de milieu permet également une meilleure absorption. Notons qu'il a été montré qu'une haute viscosité comme celle des huiles végétales ralentit en fait l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal. L'administration orale occasionne de ce fait souvent des nausées et vomissements et on ne connaît pas bien les effets de l'administration concomitante de nourriture sur l'absorption et le passage dans la circulation sanguine. De plus, les enzymes digestives peuvent altérer certains constituants des huiles essentielles, par exemple les esters peuvent être hydrolysés dans l'estomac. Après absorption à partir de quasi toutes les régions du tractus gastro-intestinal, la plupart des substances vont alors directement au foie, dans lequel une proportion significative de ces substances est désactivée par le métabolisme primaire. Malgré tout, une partie de ces métabolites ainsi formés peuvent également se révéler être des substances ayant une toxicité plus élevée que les composés de base. Cependant, dans la plupart des cas d'intoxications

recensés par voie orale chez l'homme, celles-ci suivaient l'ingestion de grandes quantités d'huiles essentielles et ces quantités sont généralement bien supérieures aux doses thérapeutiques. (12)

Dans de nombreuses études réalisées chez l'homme, les quantités d'huiles essentielles ingérées par un adulte sur 24 heures varient entre 0,05 et 1,3 mL. La dose thérapeutique orale, comprise entre 0,22 et 0,66 mL, est approximativement dix fois supérieure à la quantité typiquement absorbée par voie cutanée qui est de 0,03 à 0,06 mL. On considère souvent dans les cas d'intoxications que 100 % de l'huile essentielle, lorsqu'elle est administrée par voie orale, est absorbée, ce qui permet d'envisager le pire scénario. De même, on considère ainsi que la dose obtenue par voie orale est 10 fois supérieure à celle obtenue après application cutanée, ce qui permet de constituer une base raisonnable pour faire la distinction entre les deux voies en termes de sécurité. Le passage dans la circulation systémique est beaucoup plus lent par voie cutanée, et les muqueuses du tractus gastro-intestinal sont plus à même d'être traversées par les huiles essentielles, mais également sont plus facilement irritables, ce qui nécessite plus de précautions. Ceci est dû au réseau capillaire de la muqueuse gastrique qui y est présent plus en surface que sur la peau. En utilisant la voie orale, on a donc un risque plus élevé de surdosage, d'irritation gastrique et d'interactions médicamenteuses. C'est pourquoi, seuls les praticiens qualifiés et ayant une bonne connaissance de la pharmacologie des huiles essentielles doivent prescrire des huiles essentielles par voie orale. (12)

La posologie orale est déterminée par des facteurs tels que la concentration plasmatique optimale, la durée du traitement et l'observance du traitement. Le facteur le plus important est la demi-vie d'élimination qui nous indique à quelle fréquence il faut administrer le traitement pour maintenir une certaine concentration plasmatique. Le tableau V nous indique les temps de demi-vie d'élimination de quelques constituants d'huiles essentielles, notamment pour ceux qui nous intéressent le 1,8-cinéole, le limonène, le menthol, l' α - et le β -pinène. Ainsi, dans les cas où il est important de maintenir cette concentration plasmatique, par exemple dans le cas de traitement de certaines infections, il est possible de donner l'huile essentielle jusqu'à trois fois par jour. Dans le cas des huiles essentielles, ces demi-vies d'élimination sont très variables, c'est pourquoi il est utile avant de se lancer dans la mise en place d'un traitement, de collecter le maximum de données. Ainsi, si pour certaines huiles essentielles, trois administrations journalières sont nécessaires, on remarque par exemple que si on réalisait le même nombre d'administrations avec le thymol, on atteindrait rapidement une dose toxique et les effets associés. En médecine humaine, notons qu'il est recommandé chez l'enfant, d'adapter la posologie au poids. De plus, il n'est pas recommandé, d'utiliser la voie orale pour un enfant dont le poids est inférieur à 20 kg. On peut ainsi se demander par extrapolation, si pour un animal dont le poids est inférieur à celui-ci, la voie orale serait recommandée ou pas. (12)

Tableau V : Demi-vies d'élimination de quelques constituants d'huiles essentielles et pour différentes voies d'administration

Source : Tisserand R, Young R. *Essential oil safety, a guide for health care professionals. second. 2014.*

Constituent	Route	Animal (sex, if known)	Half-life (hours)	Reference
β -Asarone	Oral	Rat	0.9	Wu and Fang 2004
δ -3-Carene	Inhalation	Human (M)	4.5	Filipsson 1996
1,8-Cineole	Inhalation	Human (F)	2.95	Jäger et al 1996
1,8-Cineole	Inhalation	Human (M)	0.5	Jäger et al 1996
Cinnamaldehyde	Intravenous	Rat (M & F)	1.7	Yuan et al 1992
Coumarin	Dermal	Human (M)	1.7	Ford et al 2001
(+)-Limonene	Inhalation	Human (M)	1.25	Falk-Filipsson et al 1993
(+)-Limonene	Oral	Rat	5.6	Chen et al 1998
(-)-Menthol*	Oral	Human (M & F)	0.9	Gelal et al 1999
Methyleugenol	Oral	Human (M & F)	1.5	Schechter et al 2004
Methyl salicylate	Bath	Human	2.4-4.0	Pratzel et al 1990
α -Pinene [†]	Inhalation	Human (M)	4.8	Filipsson 1996
β -Pinene [†]	Inhalation	Human (M)	5.3	Filipsson 1996
Thymol	Oral	Human (M)	10.2	Kohler et al 2002

[†]Isomer not specified
*Half-life for menthol glucuronide

2.2.3. Voie cutanée

Durant de nombreuses années, les biologistes ont pensé que la peau formait une barrière totalement imperméable au monde extérieur. Mais nous savons maintenant que ça n'est pas le cas et que de nombreuses substances sont absorbées à travers la barrière cutanée. De plus, on a montré que des composés volatils avaient été détectés dans les voies respiratoires chez l'homme après une exposition par voie cutanée. Il est donc important de comprendre le fonctionnement de la barrière cutanée et les mécanismes de passage des huiles essentielles à travers celle-ci. Au sein de la barrière cutanée, on trouve notamment une couche de cellules appelée la couche cornée. Comme les cellules de la couche cornée ne sont pas des cellules vivantes, elles sont donc incapables de produire une réponse physiologique à un composé toxique. Ainsi, avant que les constituants d'une huile essentielle puissent causer une réponse toxique au niveau de la peau, voire à terme au niveau d'une autre cible ou d'un autre organe, ceux-ci doivent d'abord traverser la couche cornée. Deux schémas sont en théorie possibles pour cela : la voie intercellulaire, c'est-à-dire entre les cellules cutanées, et la voie transcellulaire, c'est-à-dire à travers les cellules. Une troisième voie d'entrée est possible à travers les follicules pileux et permettrait de court-circuiter les cellules de la couche cornée. Ainsi, toutes les substances lipophiles, et notamment les huiles essentielles, diffusent préférentiellement à travers les follicules pileux et les glandes sébacées par l'intermédiaire du sébum, qui est une sécrétion lipophile, en l'utilisant comme milieu de transport. Il a ainsi été clairement mis en évidence que de nombreux constituants des huiles essentielles passent de la surface de la peau à la couche cornée, puis au derme et enfin à la circulation sanguine. De plus, une fois qu'un constituant a été absorbé,

l'épiderme agit comme un réservoir, pouvant retenir une proportion de l'huile essentielle pendant plus de 72 heures, jusqu'à ce que celui-ci parvienne à la jonction dermo-épidermique, puis pénètre dans le derme et atteigne enfin les capillaires sanguins. La majorité de l'huile essentielle est ainsi absorbée dans les 24 heures. (12)

La perméabilité et la cinétique d'absorption des huiles essentielles sont influencées par la composition de l'huile essentielle, mais aussi par le support, la constitution de la peau et certains facteurs environnementaux. Ainsi, après application d'huiles essentielles sur une peau excisée non couverte chez l'homme, on note que différentes quantités de leurs constituants ont été absorbées. Le pourcentage maximum d'absorption d'un constituant d'huile essentielle par voie cutanée est ainsi de respectivement 33 % et 50 % après 24 et 72 heures pour la coumarine. Cependant, au final, la coumarine est très rarement retrouvée dans les huiles essentielles utilisées couramment, et on peut plutôt retenir un pourcentage de 5,9 % d'absorption pour l'alcool benzylique qui est plus typique. Si on admet que 50 % supplémentaires de 5,9 % sont absorbés dans les 48 heures suivantes, on peut alors extrapoler à un maximum de 8,8 % dans les 72 heures. On a ainsi réalisé un arrondi à 10 % de cette valeur, et c'est le maximum que nous avons retenu pour toutes les huiles essentielles afin de mettre en place des limites de sécurité pour l'application par voie cutanée. En utilisant ces paramètres, on en conclut ainsi que la quantité maximale absorbée après application cutanée au bout de 24 heures, soit 0,15 mL, est dans tous les cas toujours inférieure à la quantité absorbée par voie orale qui est, rappelons-le de 0,22 à 0,66 mL. Afin de quantifier la perméabilité de la barrière cutanée vis-à-vis d'une substance, on peut utiliser le coefficient de perméabilité (Ps). C'est un coefficient estimé *in vitro*, qui peut être mesuré en appliquant la substance sur un support au niveau de l'épiderme dans une cellule de diffusion thermostatique. Ainsi, les valeurs de ce coefficient varient de $1,51 \cdot 10^{-3}$ cm/h à $0,14 \cdot 10^{-3}$ cm/h pour le camphre, la carvone, le 1,8-cinéole, le linalol, le menthol, l' α -thuyone, la menthone et l'anéthol. Plus ce coefficient est élevé, plus la perméabilité sera ainsi importante. (12)

D'autres facteurs qu'il est important de prendre en compte dans la pharmacocinétique cutanée sont la taille et le poids moléculaire ainsi que la solubilité de la substance. En effet, la couche cornée possède à la fois des régions hydrophiles et lipophiles. En général, les substances lipophiles traversent la barrière cutanée plus rapidement et plus largement que les substances hydrophiles. Cependant, la solubilité dans l'eau est également importante afin de permettre le passage de la substance du derme à la circulation sanguine. Une mesure qu'il est possible de réaliser pour évaluer la solubilité relative d'une substance dans un milieu adipeux et aqueux est celle du coefficient de partage (P), habituellement exprimé sous sa forme logarithmique. Pour l'absorption cutanée des constituants des huiles essentielles, une valeur de référence comprise entre 2 et 4 (pour le rapport n-octanol/eau) a été ainsi été proposée. Pour finir, une étude comparant une large gamme de composés, et incluant certains constituants d'huiles essentielles, a montré une relation linéaire fortement significative entre l'absorption percutanée mesurée chez l'homme *in vitro* et les valeurs du coefficient de partage, ainsi qu'une relation inverse avec la masse moléculaire. (12)

De plus, il apparaît que de nombreux constituants d'huiles essentielles sembleraient augmenter leur propre absorption cutanée mais également celle d'autres substances en augmentant le flux capillaire sanguin local. D'autres peuvent temporairement altérer les propriétés de transport de la couche cornée en interagissant avec les lipides intercellulaires. Ainsi, de nombreux terpènes, par exemple, augmentent leur propre accumulation en rompant

l'intégrité de la bicouche lipidique intercellulaire. En simples termes, les huiles essentielles, en se mêlant aux lipides cutanés, réduisent ainsi leur fonction de barrière en les rendant plus hydrophiles, et de ce fait, rendent leur propre passage plus facile à travers le derme. Ceci pourrait en revanche poser souci notamment lors de l'administration concomitante de certains autres médicaments par voie topique. De plus, l'absorption transdermale d'autres médicaments, qui normalement ne sont pas appliqués par voie topique, est également augmentée par l'application d'huiles essentielles. C'est par exemple le cas de l'aspirine ou encore de la nicotine. (12)

Compte tenu des observations précédentes, il est également important d'évoquer le rôle du support sur lequel est administrée l'huile essentielle. En effet, lorsqu'on administre l'huile essentielle sur un support, la tendance qu'à cette substance à quitter le support et à diffuser à travers la peau est liée à la différence de caractère lipophile entre celle-ci et son support. Les huiles essentielles étant majoritairement lipophiles, leurs constituants tendent donc à se diriger des milieux aqueux vers les milieux lipophiles. Ainsi, lorsqu'elles sont appliquées sur la peau diluées dans une huile végétale, celles-ci vont diffuser jusqu'à la peau plus lentement que si elles étaient dans un milieu semi-aqueux. De plus, on sait que les composés dont la masse moléculaire est supérieure à 500 ont généralement plus de difficultés à passer à travers la barrière cutanée que les molécules de plus faible poids moléculaire. Parmi ces molécules, on trouve les triacylglycérols, qui sont des acides gras et que l'on trouve dans les huiles végétales. Ces triacylglycérols étant hautement lipophiles, ils sont donc plus à même de pénétrer la couche cornée qui contient des acides gras, mais ne peuvent normalement pas passer à travers les autres couches. D'autres types d'acides gras, qui sont des acides gras libres, combinent le caractère lipophile et la masse moléculaire inférieure à 500, ce qui fait qu'ils peuvent aisément être absorbés à travers la peau. Bien qu'une huile ne soit pas un support idéal pour permettre l'absorption de substances lipophiles, on sait que le taux de passage de ces substances à travers la peau augmente avec la concentration selon la loi de Fick. On comprend ainsi que, pour cette raison, on peut s'attendre à ce que les constituants d'une huile essentielle non diluée diffusent plus rapidement à travers la peau que lorsqu'ils sont dilués dans un support. Cependant, au regard de la sécurité vis-à-vis de l'utilisateur, l'application d'huiles essentielles non diluées par voie cutanée est très controversée et est même totalement déconseillée par de nombreux aromathérapeutes. Plusieurs raisons expliquent l'exclusion de cette pratique, particulièrement pour les groupes de personnes dites vulnérables, comme les nouveau-nés, les enfants ou les personnes âgées. Tout d'abord, le risque de réactions cutanées augmente avec la concentration. Ensuite, lorsque l'huile essentielle est appliquée non diluée sur la peau, l'absorption percutanée pourrait engendrer la présence de concentrations relativement importantes des constituants dans le flux sanguin, ce qui augmente le risque de toxicité systémique. Enfin, le risque d'interactions médicamenteuses est également augmenté comme on l'a vu précédemment. Certains cas particuliers autorisent cependant l'application topique d'huiles essentielles non diluées comme le traitement d'infections locales pour lesquelles le rapport bénéfices risque est évalué et prend son sens. Dans la plupart des cas, des concentrations n'excédant pas 12 % sont recommandées pour être à la fois sécuritaires et efficaces. (12)

Les conditions d'hydratation de la peau jouent également un rôle dans l'absorption des huiles essentielles. En effet, l'hydratation de la couche cornée facilite l'absorption de l'huile essentielle. Il a également été montré que lorsqu'on masse la zone d'application, on augmente l'absorption de 34 à 158 %, selon les conditions expérimentales. Ceci est dû au fait que l'on stimule le flux sanguin lorsqu'on réalise le massage. De même, une augmentation de

température de 10 °C du milieu dans lequel on administre l'huile essentielle augmente le taux d'absorption, très probablement car celle-ci engendre une augmentation de la circulation capillaire dans la zone en question. (12)

On a également montré les effets de la volatilité des molécules sur leur absorption. Ainsi, lorsqu'on applique une huile essentielle sur une peau chaude et non couverte, en général, les plus petits constituants sont plus volatiles que les gros. Les constituants les plus volatiles s'évaporent donc en partie, réduisant de ce fait la quantité disponible pour l'absorption. Si la peau est couverte avec un matériau non perméable, on remarque que l'absorption jusqu'au flux sanguin est largement augmentée. De même, lorsque la peau est endommagée ou en cas de troubles cutanés préexistants, l'absorption peut être significativement plus rapide. C'est le cas lors de maladies cutanées d'origine inflammatoires ou de dermatites atopiques par exemple, pour lesquelles on a une diminution de la fonction de la barrière cutanée. La rupture de la barrière cutanée produit alors une réponse avec production de cytokines et augmente la densité des cellules de Langerhans épidermiques, ce qui engendre une inflammation. Dans le cas de la dermatite atopique, il y a une diminution significative de la production de certains lipides cutanés, ce qui explique en partie la rupture de la barrière cutanée. L'augmentation de l'absorption ainsi produite résulte en une augmentation des risques de réactions cutanées, créant un cycle inflammatoire qui s'auto-entretient. On doit donc toujours employer les huiles essentielles avec précaution dans le cas de toutes les maladies cutanées. L'âge a également une influence sur l'absorption des huiles essentielles par voie cutanée. Ainsi, chez les nouveau-nés et les sujets âgés, on note une augmentation de la perméabilité cutanée à ces substances. Chez les personnes âgées, le risque de sensibilisation semble diminuer en raison de la réduction du nombre de cellules de Langerhans, bien que la réduction de la fonction de barrière cutanée semble compenser ce phénomène. (12)

Pour finir, il est également nécessaire de déterminer la posologie d'utilisation par voie cutanée des huiles essentielles, notamment car certaines contiennent des substances carcinogènes, neurotoxiques ou encore photo toxiques. La posologie dépend de plusieurs facteurs qui sont les suivants : la quantité totale appliquée, la dilution dans le support, le support, la surface totale de la peau sur laquelle l'huile essentielle est appliquée, l'intégrité de la peau, l'âge du patient, la température de la peau, la surface de peau couverte après application, et bien sûr la nature de l'huile essentielle en elle-même. En utilisant les cinq premiers paramètres, il est possible de réaliser une approximation de la quantité d'huile essentielle effectivement absorbée. Le pourcentage de dilution que l'on utilise est communément compris entre 2 et 3 % avec un minimum de 1% et un maximum de 5%. Le support usuel est une huile végétale comme l'huile d'amande douce, et la quantité totale d'huile essentielle appliquée doit être comprise entre 5 mL et 30 mL. Il est recommandé de réaliser au maximum une application par jour. (12)

2.2.4. Voie respiratoire

Les substances inhalées passent en premier lieu le long de la trachée jusqu'aux bronches, puis vont jusqu'aux bronchioles pour arriver dans les alvéoles pulmonaires, dans lesquelles ont majoritairement lieu les échanges gazeux avec le sang. Les alvéoles sont extrêmement efficaces dans le transport des petites molécules, comme par exemple les constituants des huiles essentielles, jusqu'au flux sanguin. Cette efficacité augmente en fonction du débit sanguin au niveau de la circulation pulmonaire, de la fréquence respiratoire et avec la liposolubilité des

molécules. L'épithélium olfactif, bien qu'il soit d'une surface bien inférieure, agit également comme une membrane d'absorption et une grande proportion des molécules qui viennent en contact avec la muqueuse nasale est absorbée et passe dans la circulation générale via cette voie. Les constituants des huiles essentielles absorbés via l'inhalation, entrent alors dans la circulation générale et peuvent atteindre le système nerveux central avec une facilité relative. Cet accès facile au système nerveux central devrait ainsi avoir des implications concernant la sécurité, particulièrement si des composés potentiellement neurotoxiques ont été inhalés. De plus, il pourrait y avoir des risques particuliers pour les sujets ayant des pathologies touchant le système nerveux central, comme par exemple l'épilepsie. Au final, dans des expériences ayant été menées chez des souris, après une heure d'inhalation continue, on a noté que les concentrations plasmatiques de divers constituants comme la coumarine, l' α -terpineol, le linalol ou l'acétate de linalyl atteignaient des taux variant de 2 à 10 ng/mL. L'inhalation est l'une des principales voies d'exposition, mais malgré tout, d'un point de vue purement sécuritaire, représente finalement un risque très faible pour la plupart des sujets qui y sont exposés. Ainsi, même si l'on se place dans une pièce fermée de petite taille, et en considérant que l'on a 100 % d'évaporation, la concentration de n'importe quelle huile essentielle ou de l'un de ses constituants, n'est pas à même d'atteindre un niveau qui pourrait s'avérer dangereux. Le seul risque potentiel pourrait être en cas d'exposition prolongée, soit 30 minutes ou plus, à des taux relativement élevés de vapeurs d'huile essentielle, comme cela peut arriver lorsque l'on inhale directement l'huile essentielle non diluée, ou bien en cas d'exposition modérée, soit 10 minutes ou plus, à de fortes concentrations de constituants neurotoxiques. Enfin, l'estimation et le contrôle d'une posologie pour cette voie d'administration est difficile en raison de difficultés de connaître précisément certains facteurs qui lui sont inhérents, incluant les proportions des constituants évaporés qui entrent par voie nasale, la durée de l'inhalation et les méthodes utilisées pour l'inhalation. (12)

2.3. Distribution

De la même façon que les substances atteignent la circulation sanguine à partir de leurs sites d'administration, la distribution des substances est largement déterminée par leur solubilité dans les différents compartiments aqueux et adipeux. Cependant, le passage du compartiment sanguin aux tissus varie selon la nature de ces derniers. Ainsi, les substances lipophiles vont préférentiellement au foie, alors que les composés hydrosolubles tendent à aller majoritairement dans le sang ou vers d'autres compartiments aqueux. La diffusion jusqu'au cerveau, quant à elle, nécessite que la substance soit préférentiellement lipophile car les jonctions serrées entre les cellules endothéliales adjacentes présentes le long des vaisseaux sanguins, qui forment la barrière hémato-méningée, forcent cette substance à passer par la voie intracellulaire. Ainsi, les constituants des huiles essentielles, sont capables de traverser la barrière hémato-méningée, et il a été observé qu'ils pouvaient même interagir avec de nombreux récepteurs présents dans le cerveau, comme les récepteurs GABA ou ceux au glutamate. Ensuite, une fois que la substance est absorbée dans la circulation sanguine, la quantité de cette substance apportée aux différents tissus dépend en partie de la quantité de sang que reçoivent ces tissus. Ainsi, les tissus qui reçoivent les plus grandes quantités de sang à partir de la pompe cardiaque sont le cerveau, les reins, les poumons et les muscles striés squelettiques. Par conséquent, généralement, les tissus et organes les plus affectés par les substances toxiques sont ceux qui sont très irrigués et reçoivent un important débit sanguin. Le foie, qui est le siège d'un très grand nombre de biotransformations, est également sujet à une toxicité « site-spécifique » puisque certaines substances à la base non toxiques, peuvent être converties en des substances qui le sont et

exercent un effet local sur certains récepteurs hépatiques. Alors que la barrière hémato-méningée, offre une certaine protection chez l'individu adulte, cette barrière est moins efficace au niveau du système nerveux périphérique ou dans un cerveau immature, et de ce fait, est plus susceptible de laisser passer des composés toxiques. Les poumons sont également fortement exposés car ils reçoivent une grande quantité d'air inhalé, qui peut apporter des gaz, vapeurs et fines particules toxiques.

Concernant l'accumulation dans les tissus, étant des substances principalement lipophiles, on peut s'attendre à ce que les mono- et sesquiterpènes passent peu de temps dans la circulation sanguine avant d'être redistribués en premier lieu aux muscles, puis après une plus longue période aux graisses. De plus, l'administration de hautes doses de façon répétée peut engendrer une toxicité due à l'accumulation. Le stockage dans les cellules adipeuses est un facteur important dans la distribution des composés lipophiles, étant donné que la graisse peut jouer le rôle de réservoir, puis relarguer lentement ces mêmes composés dans la circulation sanguine. Ce phénomène est d'autant plus important chez les individus ayant une masse adipeuse plus importante. Lorsqu'elles sont stockées dans la graisse, la plupart des substances sont alors incapables d'exercer une activité toxique ou même pharmacologique. Les constituants des huiles essentielles, pour leur part, pourraient rester stockés dans les tissus adipeux pendant plusieurs heures à plusieurs jours. De plus, le tissu adipeux est pauvrement irrigué par les vaisseaux sanguins, donc l'atteinte de l'état d'équilibre d'une substance avec le flux sanguin est lente. Si la quantité de tissu adipeux devait être significativement réduite, par exemple dans le cas de malnutrition, des effets toxiques pourraient résulter du relargage à court terme des substances accumulées. (12)

Enfin, lorsqu'on évoque la distribution d'une substance, il faut également prendre en compte la liaison aux protéines. En effet, le sang contient un nombre important de protéines solubles qui peuvent se lier et former des complexes réversibles avec de nombreuses petites molécules circulantes. La protéine la plus communément impliquée dans la formation de ces complexes est l'albumine, qui est présente en très grande concentration dans le sang de sujets sains. Du fait de cette concentration importante, ses effets sur la concentration des petites molécules libres peuvent être notables. La proportion d'une substance qui existe à tout instant à son état lié dépend de l'affinité de l'albumine pour cette substance. Dans ce sens, les protéines plasmatiques fonctionnent de la même façon dans le tissu adipeux. Bien qu'une large quantité de médicaments et d'hormones soit connue pour se lier aux protéines plasmatiques à différents degrés, on a en revanche finalement peu de données sur les huiles essentielles. Et de même, bien que la plupart des huiles essentielles aient des propriétés qui font qu'elles devraient se lier aux protéines plasmatiques, de nombreuses études montrent qu'elles sont rapidement éliminées du corps. Ceci suggère que la liaison aux protéines, et donc l'accumulation dans le sang, sont relativement peu importantes pour les huiles essentielles. De la même façon que lorsqu'ils sont stockés dans la graisse, les composés liés aux protéines plasmatiques ne seront pas non plus capables d'exprimer une activité toxique ou pharmacologique. De plus, ces composés ne seront pas disponibles pour subir des biotransformations ou même être excrétés, donc leur durée de vie dans le corps sera prolongée. Les composés liés à ces mêmes protéines plasmatiques peuvent également influencer leurs propres actions par compétition sur les sites de fixation aux protéines. Donc comme il est tout de même possible que certains constituants des huiles essentielles soient liés aux protéines, il y a ainsi une possibilité pour qu'ils interagissent avec d'autres substances par compétition sur les sites de liaison aux protéines. Ainsi, il est conseillé de réduire la posologie d'huiles essentielles administrées par voie orale à des patients souffrant

de maladies rénales ou hépatiques, étant donné que leur taux d'albumine plasmatique sera réduit, et que par conséquent, on trouvera une plus grande proportion de molécules libres dans le sang. Cependant, comme la plupart des huiles essentielles étudiées ont finalement des demi-vies d'excrétion assez courtes, mais également parce que leur concentration sanguine après administration par voie cutanée est assez faible, la liaison aux protéines n'est pas à même d'avoir des conséquences significatives sur l'administration concomitante d'autres médicaments. (12)

2.4. Biotransformations

Le métabolisme est un processus par lequel une substance est chimiquement transformée en une ou plusieurs autres dans le corps, chacune de ces substances ayant ses propres propriétés physicochimiques et actions biologiques. Le foie est le principal organe dans lequel ont lieu les réactions du métabolisme. La peau, le tissu nerveux, les reins, les poumons, la muqueuse intestinale, le plasma sanguin, les glandes surrénales et le placenta peuvent également être le siège de transformations. Il est important de prendre en compte le fait que les huiles essentielles contiennent de nombreux constituants qui ont chacun leur métabolisme propre. Il est ainsi inapproprié de parler du métabolisme d'une huile essentielle mais il est en réalité plus juste d'évoquer celui de ses constituants. Il est également important de noter que ces constituants, qui sont principalement lipophiles, ont des affinités avec les tissus différentes de celles de leurs produits de biotransformation qui sont souvent plus polaires. Les métabolites, étant moins lipophiles que leurs précurseurs, sont moins à même de représenter un risque toxique, puisqu'ils seront éliminés plus rapidement du corps et moins susceptibles de se stocker dans le tissu adipeux ou de se lier aux protéines sanguines. Il existe deux grands types de réactions métaboliques, nommées réactions de phase I et de phase II. Le plus souvent, ces réactions ont lieu en chaîne, mais parfois, certaines étapes peuvent ne pas être réalisées. (12)

2.4.1. Réactions de phase I et de phase II

Les réactions de phase I permettent principalement l'introduction ou la mise en évidence de groupes fonctionnels, polaires et réactifs, comme des groupes hydroxyle, amine, et thiol. Les réactions de phase I les plus communément rencontrées sont l'hydrolyse, l'oxydation et la réduction et ont lieu pour la grande majorité dans le foie. Tout d'abord, l'hydrolyse, est un processus par lequel un composé est scindé en d'autres composés simples et s'accompagne de l'incorporation de molécules d'eau. La majorité des substrats impliqués dans cette réaction sont des esters et les enzymes qui la catalysent sont appelées estérases. Les esters les plus communément retrouvés dans les huiles essentielles sont quasi tous métabolisés selon cette réaction et les produits ainsi formés sont des acides carboxyliques et des alcools. Ensuite, l'oxydation, implique généralement l'addition d'un atome d'oxygène à un carbone, un azote ou un soufre, ou bien le retrait d'un atome d'hydrogène. Le groupe le plus important d'enzymes oxydatives sont les cytochromes P450 (CYP), dont il existe plus de cinquante types chez l'homme, et dont on sait qu'ils métabolisent les constituants des huiles essentielles. Ainsi, le (+)-limonène, par exemple, est oxydé par les enzymes du cytochrome de type 2B, nommé CYP2B. Les cytochromes P450 détoxifient souvent les molécules, les rendant alors inactives, mais peuvent également activer d'autres molécules en métabolites hautement réactifs responsables de dommages importants sur le foie ou sur d'autres organes. Par exemple, le menthofurane, est oxydé par ces enzymes en différents métabolites réactifs et hépatotoxiques qui se lient de façon irréversible à des protéines des cellules du foie. Enfin, la réduction

concerne essentiellement l'addition d'atomes d'hydrogène ou la suppression d'atomes d'oxygène sur un substrat. En d'autres mots, c'est la réaction opposée à l'oxydation. Cette réaction ne concerne cependant que très peu les huiles essentielles. (12)

Les réactions de phase II, sont principalement, quant à elles, des réactions de conjugaison. Ce sont des réactions par lesquelles les substances sont combinées à des molécules polaires endogènes dans le but de réduire leur caractère liposoluble et de les préparer à l'excrétion. La plupart des médicaments et des constituants d'huiles essentielles impliquent des réactions de ce type. Ces réactions incluent ainsi la glucurono-conjugaison, la sulfatation et la conjugaison au glutathion. Tout d'abord, la glucurono-conjugaison est la réaction de phase II la plus communément rencontrée, chez l'homme mais aussi chez la plupart des animaux, et est presque toujours la voie empruntée pour détoxifier les substances. Les glucuronides sont formés par des molécules qui contiennent des groupes hydroxyle comme les alcools ou phénols, des groupes acide carboxylique ou encore des groupes amine en présence d'une enzyme nommée glucuronyl transferase. Le citronellal, par exemple, est très fréquemment conjugué avec l'acide glucuronique, et une proportion est alors excrétée sous forme d'acide dicarboxylique. Ces conjugués sont par la suite excrétés dans l'urine si le poids moléculaire du composé d'origine est inférieur ou égal à 300 Da, ce qui est le cas pour la plupart des composants des huiles essentielles. Les molécules de poids moléculaire plus important sont plus à même de passer dans le tractus gastro-intestinal s'ils sont excrétés dans la bile par exemple, où ils peuvent alors être hydrolysés pour redonner un composé identique au composé parent. Ensuite, parmi les réactions métaboliques de phase II les plus importantes, on trouve la conjugaison au groupement sulfate. Cette réaction est catalysée par des enzymes appelées sulfotransferases, qui sont présentes dans le foie mais aussi dans d'autres organes. Les produits sont des composés extrêmement polaires, et de ce fait sont excrétés directement par les reins car très hydrosolubles. Dans le cas particulier du safrole, de l'estragole et du méthyleugénol, cette réaction est cependant considérée comme une réaction à caractère toxique. En effet, dans chaque cas, les métabolites formés sont des molécules potentiellement carcinogènes. Pour finir, on trouve également la conjugaison au glutathion. Le glutathion est un tripeptide qui possède un groupe fonctionnel thiol très réactif. Ce groupement peut réagir avec un très grand nombre de substances. Cette réaction est catalysée par la glutathion-transferase, pour former des complexes, qui sont souvent convertis en conjugués plus simples comme la N-acetylcystéine, avant d'être éliminés. Le glutathion joue un rôle protecteur en réagissant puis en permettant l'élimination de molécules toxiques, comme c'est le cas pour les radicaux libres, avant qu'elles ne causent de dommages sur l'ADN ou les protéines. On connaît en revanche un petit nombre d'huiles essentielles qui sont justement capables de diminuer le taux de glutathion hépatique, ce qui pourrait augmenter la vulnérabilité à des agents mutagènes, mais aussi tout simplement engendrer une toxicité hépatique. Cependant, un très grand nombre de constituants augmente également le taux de synthèse de glutathion S-transférase, offrant ainsi une meilleure protection contre les agents mutagènes. (12)

Pour finir, il peut être intéressant d'évoquer le métabolisme particulier de la voie cutanée. En effet, les enzymes cutanées peuvent catalyser des réactions de phase I ou de phase II, avec une efficacité variable. Ainsi, l'activité de l'estérase est particulièrement importante au niveau de la peau. De plus, on sait également que la plupart des isoformes du cytochrome P450 trouvées dans le foie sont également retrouvées sur la peau chez l'homme. Cependant, l'activité de ces enzymes au niveau de la peau est généralement beaucoup moins importante qu'au niveau

du foie. Malgré tout, de la même façon que dans le foie, on a montré que certaines enzymes cutanées pouvaient activer certaines substances, augmentant ainsi leur seuil de toxicité. (12)

2.4.2. Variations entre les isomères d'une même molécule, pharmacogénétique et conséquences sur le métabolisme

Parfois, les isomères d'un même composé sont métabolisés selon des voies différentes, et ceci peut avoir des conséquences sur la toxicité. Par exemple, on sait que le (1S)-(-)- β -pulgéone est moins toxique que le (1R)-(+)- β -pulgéone, et que ceci est lié aux taux plus faibles de ρ -crésol et de piperitone qui sont les métabolites formés.

De plus, on a également montré qu'il existait de très nombreuses variations individuelles concernant le métabolisme des huiles essentielles. C'est ce qu'étudie la pharmacogénétique, c'est-à-dire comment la génétique d'une personne peut affecter sa réponse à l'administration d'un médicament. Pour aller plus loin, on peut même affirmer que les variations génétiques entre individus déterminent quelles enzymes métaboliques (souvent des isoformes différentes du cytochrome P450) leur corps va produire ou au contraire ne pas produire. Ces variations, appelées polymorphismes, sont généralement liées à la race chez l'animal. De même, des différences selon le sexe ont été mises en évidence. Ainsi, on a montré que les femelles avaient de plus grandes activités ou au contraire des activités moins importantes de certains cytochromes. Malgré tout, ces variations sur les voies de métabolisme des huiles essentielles n'ont jamais été vraiment étudiées chez l'homme, même s'il semblerait qu'elles existent et ne soient pas si rares. Par exemple, on sait que le menthol ne peut pas être métabolisé chez les individus dépourvus de la glucose-6-phosphate déshydrogénase. De même, il a été évoqué le fait que des facteurs génétiques pourraient déterminer une sensibilité individuelle aux dermatites par allergie de contact, même si ceci n'a pas été démontré pour les huiles essentielles. Il n'existe, de plus, à ce jour, aucun test accessible qui permettrait de déterminer un profil métabolique individuel. (12)

Ainsi, que les constituants d'une huile essentielle soient toxiques ou pas, le métabolisme facilite dans tous les cas leur excrétion du corps via les reins. De plus, une substance toxique peut être, via le métabolisme, convertie en un métabolite avec une plus faible toxicité (détoxification) voire sans toxicité (inactivation), ou à l'inverse, et c'est particulièrement ce à quoi nous allons nous intéresser, une substance non toxique peut aussi être convertie en un métabolite toxique, via une toxification ou une activation. Le processus de détoxification est le plus souvent rencontré avec les huiles essentielles, mais le processus inverse peut tout de même être rencontré, par exemple avec la production de composés carcinogènes. Il faut également garder à l'esprit que l'activité métabolique des enzymes varie entre les individus, et également selon l'âge. Elle est ainsi plus faible chez les nouveau-nés, pour lesquels la capacité métabolique est encore en développement, et chez les sujets âgés, pour lesquels les fonctions rénale et hépatique sont souvent moins bonnes. (12)

2.4.3. Particularités du métabolisme chez le chien et le chat

Chez l'animal, il existe des particularités concernant le métabolisme qui peuvent permettre d'expliquer la sévérité des signes cliniques observés chez certaines classes d'âge par exemple. Ainsi, la capacité de métabolisation est réduite chez le très jeune ou le juvénile, comparé à l'adulte, qui peut réaliser à la fois des réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et de phase II (réactions de conjugaison avec le glutathion, la cystéine, la glycine et la

glucoronidation). Par exemple, les chiots nouveau-nés n'ont pas d'activité métabolique impliquant des réactions de phase I ou II avant l'âge de 9 jours et l'activité du cytochrome P450 n'atteint pas son pic d'activité avant 135 à 145 jours d'âge. Une autre particularité qu'il est très important de prendre en compte est le métabolisme particulier du chat. En effet, il a été montré que les chats ont une capacité très limitée voire inexistante à réaliser la glucuroconjugaison, surtout pour les composés exogènes, ce qui pourrait expliquer que toutes les huiles essentielles étant métabolisées par cette voie, ne puissent pas être éliminées aussi efficacement que chez le chien et engendrent donc des signes cliniques plus sévères lors d'intoxication. On sait également que, par conséquent, les chats compensent ce manquement en utilisant d'autres voies métaboliques, et privilégient par exemple, la conjugaison à la glycine qui est une autre réaction de phase II. (22)

2.5. Elimination

Les principaux organes impliqués dans l'excrétion sont les reins en premier lieu, mais aussi le foie, les poumons et la peau dans une moindre mesure. Pour la majorité des substances, les plus importants de ces organes sont les reins, dont la fonction est celle de filtrer le sang. Toutes les substances, incluant les huiles essentielles, présentes dans la circulation sanguine, passent au niveau de reins, et la majorité d'entre elles sont filtrées et quittent ainsi le flux sanguin. Une fois filtrées, une partie de ces substances peut en revanche par la suite regagner de nouveau la circulation par diffusion passive. Cependant, ceci ne peut avoir lieu seulement si les substances possèdent une liposolubilité suffisante. Or, on sait qu'après avoir été métabolisés, la majorité des composés deviennent moins lipophiles, donc cette diffusion passive reste minoritaire. De plus, parce que les huiles essentielles sont des composés relativement volatils, de petites quantités peuvent également diffuser de la circulation sanguine, à travers les membranes, vers les poumons, puis y être excrétés par expiration. Ainsi, les métabolites qui tendent à être plus solubles dans le sang, sont moins à même d'être excrétés par cette voie. Egalement, de très petites quantités d'huiles essentielles peuvent être éliminées via les sécrétions corporelles, incluant la sueur, la salive et le lait. Attention donc, si une mère allaite ses petits et ingère des huiles essentielles, car il peut y avoir dans une moindre mesure un passage dans le lait, et donc une ingestion par les petits. Les huiles essentielles sont principalement excrétées dans l'urine (de 31 % pour l'oestragol à 95 % pour l'eugénol), alors que l'air expiré et les fèces ne sont qu'une voie secondaire d'élimination. Cependant, notons que lorsque la voie d'administration est respiratoire, alors l'excrétion urinaire sera minime. La plupart des composés sont éliminés sous leur forme métabolisée, alors que très peu le sont sous leur forme inchangée. Enfin, très peu d'études ont été réalisées dans le but de déterminer le devenir des huiles essentielles après administration cutanée ou intraveineuse. Celles qui ont été faites suggèrent que celles-ci semblent dans tous les cas rapidement éliminées du corps des sujets. De plus, des clairances élevées associées à des demi-vies d'élimination courtes pour la majorité des huiles essentielles, suggèrent que leur accumulation dans les tissus est peu probables pour des doses normales, quelle que soit la voie d'administration. Les profils d'élimination de la plupart des huiles essentielles selon un mode diphasique ou triphasique suggèrent enfin qu'elles sont distribuées efficacement du sang vers les tissus. (12)

2.6. Interactions médicamenteuses

Lorsque les conséquences pharmacologiques ou toxicologiques de l'administration de deux substances ou plus ne peuvent pas être directement attribuées à leurs actions individuelles, on

dit alors qu'à lieu une interaction médicamenteuse. Ces interactions peuvent être particulièrement problématiques pour des médicaments possédant de faibles index thérapeutiques ou bien lorsque les taux plasmatiques doivent être maintenus dans une fourchette de valeurs bien précise. Il est difficile de prédire la probabilité qu'à une huile essentielle d'interagir avec une autre substance puisque de très nombreux mécanismes sont impliqués. Par exemple, on sait qu'il peut y avoir une compétition pour des sites de fixation dans les tissus ou sur des protéines plasmatiques, mais également pour des récepteurs intracellulaires ou des récepteurs spécifiques de surface cellulaires. Les huiles essentielles peuvent également engendrer des modifications de composition ou de la mobilité de la flore commensale. Enfin, les enzymes métaboliques peuvent également être affectées, principalement les enzymes du cytochrome P450 dans le foie qui peuvent être induites ou au contraire inhibées. L'annexe numéro 2 nous montre les principales incompatibilités connues entre les huiles essentielles et certaines substances. Ainsi, parmi les huiles essentielles que nous avons étudiées dans cette thèse, on note que l'huile essentielle d'arbre à thé est incompatible avec les substrats du CYP2B6 car ses constituants inhibent ce cytochrome et potentialisent ainsi les effets des substrats employés. Les huiles essentielles de citron, citronnelle et géranjol administrées par voie orale possèdent également les mêmes effets. L'huile essentielle de pin ne doit pas être employée en association avec l'aspirine, le coumafène ou encore l'héparine car ses constituants inhibent l'agrégation plaquettaire et peuvent exacerber l'action anticoagulante de ces médicaments. Le pennyroyal, quant à lui, ne peut être utilisé avec le paracétamol, mais celui-ci est en théorie très rarement employé chez l'animal puisqu'il peut avoir des effets toxiques. En effet, cette huile essentielle engendre un épuisement du glutathion hépatique qui métabolise lui-même le paracétamol. Cette huile essentielle ne doit pas non plus être employée avec le phénobarbital, pour la raison inverse. En effet, c'est ici le phénobarbital qui induit des enzymes qui exacerbent l'hépatotoxicité de la pulégone. Pour les huiles essentielles d'eucalyptus et de lavande, on ne possède pas beaucoup de données mais on sait cependant que celles-ci engendrent une augmentation de l'effet sédatif lorsqu'utilisé avec un médicament ayant cette même action comme une benzodiazépine par exemple, mais aussi l'alcool. L'huile essentielle de menthe poivrée est un inhibiteur potentiel et réversible de l'activité du cytochrome CYP3A4 *in vitro* et augmente ainsi la biodisponibilité de la felodipine chez l'homme, qui est un inhibiteur calcique. Pour terminer, on sait également que les huiles essentielles de géranium, citron et arbre à thé ne peuvent être employées avec des médicaments antidiabétiques car leurs constituants influencent les taux de glycémie et peuvent causer des hypoglycémies ou bien à l'inverse des hyperglycémies. (10,12)

2.7. Synthèse des données de pharmacocinétique connues sur les huiles essentielles étudiées

Nous venons de voir dans les parties précédentes, les données connues concernant la toxicocinétique des huiles essentielles dans leur globalité. Mais il faut noter, comme on l'a déjà évoqué, qu'il existe également de très nombreuses différences puisque chaque huile essentielle possède une composition qui lui est propre. Le tableau ci-dessous (Tableau VI) est une synthèse regroupant l'ensemble des données bibliographiques connues sur la toxicocinétique des huiles essentielles que nous allons étudier dans cette thèse.

Concernant l'huile essentielle de Pennyroyal, son métabolisme étant relativement bien connu, il nous faut ainsi apporter quelques précisions. La pulégone, qui est un monoterpène mais également le constituant majeur de l'huile essentielle de Pennyroyal, subit principalement

un métabolisme hépatique, dont le métabolite principal formé est le menthofurane. Une analyse d'urine réalisée chez des rats qui avaient reçu de la pulégone a également montré la présence de 11 métabolites différents incluant le menthofurane. On trouve également : la piperitone, la piperiténone, le p-crésol, la 5-hydroxypulégone, la 4-méthylcyclohexanone, la 3-méthylcyclohexanone, l'isopulégone, le pulécol, la 7-hydroxypiperitone et l'acide benzoïque. Trois grandes voies de métabolisme distinctes régissent les biotransformations de la pulégone :

- Une hydroxylation pour donner de la pulégone monohydroxylée suivie d'une glucurono-conjugaison,
- Une réduction de la double liaison carbone-carbone pour former la menthone et isomenthone suivie par une hydroxylation et une glucurono-conjugaison,
- Une addition de glutathion suivie par d'autres transformations pour donner la 8-(N-Acetylcystéine-S-yl) menthone ou isomenthone.

De plus, il existe également des réactions d'oxydation à partir de la pulégone. Ainsi, l'oxydation des groupements méthyl de la pulégone produit le menthofurane, qui est le métabolite hépatotoxique formé à partir de cette huile essentielle. Par la suite, le menthofurane peut lui-même subir une oxydation par les enzymes du cytochrome P450 pour former de la mentholactone et de l'isomentholactone via de nombreux intermédiaires notamment le 2-hydroxymenthofurane. Cette voie métabolique n'implique pas a priori la déplétion du glutathion selon des études menées chez l'animal. En revanche, une étude a montré qu'il existerait tout de même une déplétion en glutathion, mais que celle-ci serait liée au métabolisme de la pulégone et non du menthofurane. De plus, des études menées *in vitro* indiquent que l'oxydation de la pulégone implique plus particulièrement les cytochromes CYP1A2, CYP2A1 et CYP2C19 alors que l'oxydation du menthofurane implique plutôt le cytochrome CYP2A6 en plus de ses trois isoenzymes. Une étude faisant intervenir des inhibiteurs spécifiques du cytochrome P450 suggère que le CYP1A2 joue un rôle plus important que CYP2E1 dans le développement des métabolites hépatotoxiques responsables des dommages hépatiques induits par la pulégone chez la souris. Il est important de savoir quels sont les cytochromes impliqués car cette connaissance peut avoir de nombreuses applications, notamment dans la détermination des interactions médicamenteuses. (23)

Tableau VI : Synthèse des données de pharmacocinétique connues sur les huiles essentielles étudiées

Source : personnelle

Huile essentielle	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
Eucalyptus	Rapide au niveau du tractus Gastro-intestinal (10)	Systèmes nerveux et respiratoire (10)	Métabolites : 1,8-dihydroxy-10-carboxy-p-methane, 2-hydroxy-cineole, 3-hydroxy-cinéole Inhibition de l'activité des cytochromes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 (10)	Passage Trans placentaire possible Pas de passage dans le lait (10)
Melaleuca ou arbre à thé	Rapide par voie orale et cutanée Les lésions cutanées (par exemple des piqûres de puces) augmentent l'absorption chez le chat (16)	Système nerveux et musculo-squelettique (16)	Principalement hépatique Via le Cytochrome P450-monoxygénase dépendant et la conjugaison avec le glucuronide et la glycine (voie prioritaire chez le chat) Induction de l'augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase sériques (16)	Excrétion urinaire : 60 à 80 % dans les 2 à 3 jours et fécale Cycle entéro-hépatique (16)
Citronnelle	Rapide par voies orale, cutanée ou pulmonaire Absorption quasi complète par voie orale alors qu'on a de grosses pertes par voie cutanée car composé très volatil (23)	Système nerveux (23)	Principalement hépatique Via le cytochrome CYP2B6 Induction du cytochrome P450, de la glucuronyltransférase et de l'alcool déshydrogénase, augmente également l'activité de la glutathione S-transferase and aminopyrine dimethylase Métabolisme très rapide et peu ou pas de bioaccumulation : Dans les 5 min après administration par voie intraveineuse, on retrouve quasi 100 % de métabolites, principalement des acides et des conjugués au glucuronide (23)	Excrétion majoritairement urinaire Élimination minoritaire via les fèces et l'air expiré sous forme de CO ₂ 25 % de la dose administrée par voie intraveineuse est éliminée via la bile dans les 4 heures suivant l'administration Augmentation de l'élimination fécale au détriment de la voie urinaire si administration cutanée Demi-vie d'élimination très rapide (23)

Margosa ou neem	Pas de données	Système nerveux (traverse la barrière hémato-méningée) (24)	Pas de données	Pas de données
Gaulthérie (méthylsalicylate = métabolite issu de l'hydrolyse)	Hydrolyse du méthyl salicylate dans l'intestin (apparition de son métabolite dans les 15 min après administration par voie orale) (25)	Pas de données	Hydrolyse → Méthyl salicylates (augmentation de la toxicité chez le chat) qui sont ensuite transformés en acide salicylique (11) L'acide salicylique apparaît très rapidement dans le plasma, dans les 15 min après administration de 200 mg/kg de méthyl salicylate par voie orale et atteint son pic de concentration dans les 10 heures. (25)	T _{1/2} varie de 2,28 +/- 0.83 heures à 5,63 +/- 2,51 heures après administration par voie orale de méthyl salicylate et selon la dose (de 200 à 800 mg/kg) (25)
Pennyroyal	Pic de concentration de la pulégone : 1 heures Du menthofurane : 2 heures (10)	Système hépato-biliaire (11) et pulmonaire (20)	Principalement hépatique 11 métabolites dont le menthofurane 3 étapes du métabolisme de la pulégone: 1) Hydroxylation suivie d'une glucuronidation 2) Réduction de la double liaison carbone-carbone 3) Addition du glutathion En plus, une réaction d'oxydation produit le menthofurane, qui est le métabolite hépatotoxique et le menthofurane subit de nouvelles oxydations via le cytochrome P450 (10)	Demi-vie d'élimination des métabolites estimée à quelques heures. (20)
Menthe poivrée	Rapide : pic de concentration sérique à t + 2 heures (10)	Pas de données	Conjugaison avec acide glucuronique (dose-dépendante) → Menthol glucuronide (10)	Majoritairement urinaire Cycle entéro-hépatique (10) Temps de demi-vie plasmatique du menthol : 56,2 min Valeur moyenne dans les échantillons d'urine prélevés 24 heures après ingestion de menthol de glucuronide : 45,6 +/- 12 % (18)
Lavande	Rapide : pic de concentration sérique à t + 2 heures (10)	Pas de données	Pas de données	Urine et bile (10)
Pin	Rapide au niveau des poumons Absorption pulmonaire : 60 à 70 % (10) Absorption gastro-intestinale très faible (21)	Stockage dans les graisses ++ (10)	Principal métabolite : Bornylacétate Étapes : hydratation, hydroxylation, réarrangement, acétylation et réduction (21)	Excrétion sous forme inchangée faible Majoritairement urinaire et respiratoire Excrétion lente : pic urinaire 5 à 6 jours après ingestion et jusqu'à 12 jours (10)

Citronnier	Limonène : Rapide, pic de concentration sérique à t + 2 heures, Absorption pulmonaire = 70 % (10)	Système gastro-intestinal, musculo-squelettique et nerveux (11)	Métabolites espèces-dépendants Hydroxylation du limonène par CYP2C9 et CYP2C19 (10)	Demi-vie d'élimination : 1,38 +/- 0,40 heures Excrétion de moins de 1 % du limonène sous forme inchangée (10) Majoritairement urinaire avec 75 à 90 % de la dose absorbée éliminée dans les 2 à 3 jours, fécale à 10 % de la dose absorbée Passage dans le lait (10)
Géranol	Le géranol est absorbé par voie orale avec un taux supérieur à 80 %, indépendamment de la dose d'administration (22)	Reins, foie et glandes surrénales mais à un taux faible (22)	Complexe oxydation alcoolique, puis omega-oxydation, hydratation, hydrogénation et conjugaison pour former des métabolites polaires oxygénés (acide de Hildebrandt, acide géranique et acide 3-hydroxy citronellique). Alternativement, l'acide carboxylique formé par oxydation de la fonction alcool sera métabolisé en dioxyde de carbone. Le géranol acétate est supposé être rapidement métabolisé en géranol par l'action d'hydrolases (22)	Excrétion principalement urinaire (54 %) et rapide. 11 % de la dose administrée se retrouve dans l'air expiré et 24 % dans les fèces (22)

Références : (24-31)

3. Intoxications chez les carnivores domestiques : étude bibliographique

Nous allons nous intéresser dans cette partie à la réalisation d'une synthèse bibliographique concernant les cas d'intoxications à proprement parler chez l'animal, ou le cas échéant chez l'homme, lorsque les données manquent chez l'animal. Dans une première partie, nous allons nous intéresser à l'origine des intoxications, leur fréquence, les signes cliniques et lésions associées, les méthodes de diagnostic et enfin les traitements employés concernant les huiles essentielles dans leur généralité, puis dans une seconde partie, nous verrons des monographies basées sur le même plan, mais permettant d'apporter des précisions concernant les huiles essentielles que l'on retrouve principalement dans l'étude rétrospective.

3.1. Intoxications par les huiles essentielles : points communs à toutes les huiles essentielles

3.1.1. Origines des intoxications

Deux grandes sources d'exposition peuvent être à l'origine des intoxications aux huiles essentielles. En effet, l'exposition peut être volontaire, soit faisant suite à une prescription, soit par automédication. Ainsi, les huiles essentielles sont souvent utilisées directement sur les animaux par toutes les voies d'administration qui ont été décrites précédemment, mais particulièrement par voie cutanée. C'est le cas de tous les traitements antiparasitaires externes administré par exemple sous forme de spot-on, mais également on peut trouver des produits que l'on administre par inhalation. C'est le cas du Respicat® utilisé dans le traitement du coryza chez le chat par exemple ou plus largement dans le traitement de soutien des maladies respiratoires. Mais l'exposition peut aussi bien sûr être d'origine accidentelle, avec un accès direct à des huiles essentielles sous toutes leurs formes ou à des produits en contenant comme les pots-pourris liquides. On retrouve d'ailleurs très souvent une odeur forte caractéristique sur les poils ou la peau des animaux mais aussi dans l'air expiré ou dans les vomissements. Le plus souvent l'exposition se fait dans la maison. Dans le cas d'une exposition accidentelle, les chats, ayant un comportement exploratoire plus développé que les chiens, ils sont donc plus susceptibles d'être exposés, par exemple lorsqu'un pot-pourri liquide est placé sur une table. Enfin, les animaux ayant déjà des déficiences ou atteintes hépatiques, rénales, métaboliques ou les animaux épileptiques pourraient être plus sévèrement affectés selon la nature et l'action de l'huile essentielle à laquelle ils sont bien sûr exposés. (11)

3.1.2. Signes cliniques

Les signes cliniques observés dépendent bien sûr également de la nature de l'huile essentielle employée et sont aussi variés qu'il existe de composants. Parmi les signes les plus communément rencontrés, on retrouve notamment pour la quasi-totalité des huiles essentielles administrées par voie orale des troubles digestifs dus à l'irritation de la muqueuse gastrique et intestinale pouvant aller d'une simple hypersalivation à des vomissements ou de la diarrhée parfois sévères associés à un abattement. Également, l'ingestion de détergents cationiques contenus occasionnellement dans les pots-pourris liquides peut causer des effets systémiques tels que nausées, dyspnée secondaire à un œdème pulmonaire, hypotension, acidose métabolique ou dépression chez les chiens. De même, on peut également avoir un phénomène d'irritation cutanée allant d'un érythème associé à une dépilation et parfois à un prurit secondaire à des ulcérations sévères. Une exposition oculaire peut être à l'origine d'ulcères cornéens modérés à sévères. Enfin, on trouve d'autres signes qui sont cette fois-ci beaucoup plus spécifiques de l'huile essentielle employée et de son propre métabolisme et notamment des

troubles neurologiques avec des tremblements, crises convulsives, agitation ou comportement agressif ou au contraire un effet sédatif pouvant aller jusqu'au coma mais on peut également avoir des atteintes hépatiques ou plus rarement rénales et des atteintes respiratoires et cardiovasculaires avec toutes les conséquences que cela engendre. Ces signes cliniques spécifiques seront abordés plus précisément dans les monographies qui suivent. (11,18)

3.1.3. Diagnostic

Le diagnostic est dans la plupart des cas de nature épidémiologique basé sur la probabilité d'exposition de l'animal au toxique et clinique. Lorsque l'on est en présence de troubles gastro-intestinaux, l'endoscopie peut-être recommandée afin de déterminer le degré des lésions causées sur le tractus gastro-intestinal. Dans le cas de lésions hépatiques ou rénales, un profil biochimique peut également être réalisé et dans le cas d'huiles essentielles ayant un effet connu sur la coagulation sanguine, un bilan de coagulation associé à une numération formule sanguine sont recommandés. De même, nous verrons plus précisément quelles méthodes de diagnostic peuvent être réalisées au cas par cas. (11)

3.1.4. Traitement général des intoxications aux huiles essentielles

Nous allons voir dans cette partie toutes les mesures qu'il est possible de mettre en place dans le cadre d'une intoxication aux huiles essentielles, quelle que soit la nature de l'huile essentielle, puis nous verrons dans les monographies des éléments particuliers propres à chaque huile essentielle, mais nous ne décrirons par conséquent pas de nouveau l'ensemble des mesures présentées ici.

Le traitement général des intoxications aux huiles essentielles inclut tout d'abord une phase de décontamination qui doit avoir lieu le plus précocement possible. Si l'exposition est cutanée, il faut laver avec du liquide vaisselle ou du savon de Marseille puisque ce sont pour la plupart des composés très lipophiles. Si l'exposition est oculaire, on peut rincer les yeux abondamment avec de l'eau claire ou avec du sérum physiologique. Pour l'exposition orale, si le produit est non caustique, alors on peut réaliser des vomissements provoqués dans les 1 à 2 heures suivis d'administration de charbon végétal activé et d'un pansement gastrique. En revanche, si le produit est caustique, et c'est le cas de la plupart des huiles essentielles, il ne faut pas induire de vomissements. En revanche, l'une des premières choses que l'on peut faire est de donner à boire à l'animal, dans la mesure où son état neurologique le permet, afin de diluer au maximum le produit et de limiter ainsi son action caustique. L'utilisation des Emulsions Lipidiques Intraveineuses (ELI) pourrait être intéressante dans la mesure où les huiles essentielles sont des composés hautement lipophiles. Le reste du traitement est très majoritairement symptomatique et de soutien car il n'existe pas d'antidote spécifique.

Ainsi, pour de très sévères irritations ou dommages caustiques, il faut prévoir une réhydratation avec une fluidothérapie par voie intraveineuse. La douleur occasionnée doit être prise en charge, par exemple avec de la Buprénorphine à une dose comprise entre 0.005 à 0.03 mg/kg par voies intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée toutes les 6 à 8 heures. Du Sucralfate, entre 0.25 et 1 g par voie orale doit également être administré toutes les 8 heures pour le traitement des ulcères buccaux, œsophagiens, gastriques ou duodénaux. Le cas échéant, on peut également administrer un pansement gastrique type phosphate d'aluminium (Phosphaluvet®). Le pansement gastrique doit être associé à un antiémétique comme le Métopramide (Emepid®) à 1 à 2 mg/kg/jour par voie intraveineuse en CRI si les

vomissements sont modérés ou peu fréquents ou bien il est possible d'utiliser du Maropitant (Prevomax®) à 1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour. Il est également possible de façon plus anecdotique d'utiliser l'Ondansetron à 0,1 à 0,2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 à 12 heures pour son action antiémétique. Des corticostéroïdes comme de la Methylprednisolone à une dose de 1 à 2 mg/kg par voie intraveineuse, en une dose, peuvent également être administrés. Notons que l'utilisation de corticoïdes est controversée. Bien que l'utilisation d'une dose puisse être bénéfique, il n'a pas été démontré d'effet évident. Enfin, il faut penser à mettre en place une alimentation facilement digestible et pour des cas d'irritation sévère ou de dommages caustiques, une sonde de gastrotomie peut être nécessaire pour permettre une nutrition par voie orale adéquate.

Si l'huile essentielle possède une toxicité hépatique connue, comme c'est le cas pour le pennyroyal, l'utilisation d'hépatoprotecteurs est recommandée. Ainsi, on peut administrer de la Sylimarine, qui est un composé extrait du Chardon Marie à une dose comprise entre 20 et 50 mg/kg par voie orale deux fois par jours ou bien, pour un effet comparable à celui recherché lors d'intoxication au paracétamol, de la N-Acétylcystéine (Mucomyst®), avec une dose de charge à 140 mg/kg par voie intraveineuse ou par voie orale. On passe ensuite à une dose d'entretien de 70 mg/kg toutes les 6 à 8 heures pendant 24 à 48 heures. Si on veut administrer la formulation injectable par voie orale, cela est possible. Il faut alors réaliser une dilution à 5 % avec une solution saline. Enfin, un autre traitement qu'il est possible de mettre en place est la S-adenosyl-méthionine (SAM-e), pour ses propriétés de protecteur hépatique. On peut ainsi administrer 18 à 20 mg/kg par voie orale deux fois par jour et on considère un dose de charge à 40 mg/kg pour les 2 à 4 premiers jours de traitement. Si des dommages sévères sont présents sur le foie, il faut bien penser à utiliser tous les traitements métabolisés par le foie avec précaution et vérifier la fonction hépatique tous les 2 à 3 jours jusqu'à amélioration.

Les ulcères cornéens peuvent être traités avec des pommades lubrifiantes ophtalmiques et des antibiotiques comme de la Gentamicine ou de la Tobramycine 4 fois par jour. Un cathéter palpébral peut être nécessaire.

Enfin, le meilleur des traitements reste encore la prévention. Les propriétaires doivent ainsi être avertis à propos des risques associés à l'utilisation spécifique de certaines huiles essentielles, de pots-pourris liquides ou encore d'antiparasitaires par voie cutanée. (11,32)

3.1.5. Suivi et pronostic

Lorsque des dommages caustiques ont été mis en évidence, un suivi par endoscopie peut être nécessaire. En effet, la mise en place du tissu cicatriciel peut causer un phénomène de striction au niveau du tube digestif engendrant alors des troubles plus ou moins sévères. Pour les huiles essentielles possédant une toxicité hépatique, un suivi régulier des paramètres hépatiques est également recommandé jusqu'à normalisation. Concernant le pronostic, il est réservé à mauvais pour l'huile essentielle de Pennyroyal, et bon à réservé pour les autres selon la dose administrée et la voie d'exposition. (11)

3.2. Monographies regroupant l'ensemble des données bibliographiques sur les huiles essentielles retrouvées dans l'étude rétrospective

3.2.1. Intoxications à l'huile essentielle d'Eucalyptus

3.2.1.1. Origines de l'intoxication

Plusieurs études relatent de cas d'intoxications, dans la majorité des cas d'origine accidentelle, notamment chez de jeunes enfants. Ainsi, plusieurs analyses rétrospectives concernant des cas d'admission d'enfants au Royal Children's Hospital, à Melbourne, entre le 1^{er} janvier 1981 et le 31 décembre 1992 ou encore à propos de cas rapportés dans le Sud-Est du Queensland, pour lesquels on avait diagnostiqué une intoxication à l'huile essentielle d'eucalyptus, ont été réalisées. Ces études concernent pour la première, 109 cas et pour la seconde 41 cas rapportés. Dans la première étude, 59 % des sujets ont présenté des symptômes et dans la deuxième environ 20 %, sachant qu'à leur admission à l'hôpital, 6 patients sur les 8 présentaient un examen clinique dans les normes. Les voies d'exposition étaient principalement orale ou respiratoire après instillation nasale ou de façon plus rare cutanée et on sait que le principal composé à l'origine de la toxicité de cette huile essentielle est le 1,8-cinéole ou eucalyptol. (33–35)

3.2.1.2. Signes cliniques observés

Les principaux symptômes rapportés lors de ces études sont les suivants :

- Des troubles digestifs : sensation intense de brûlures nasale et épigastrique, douleurs abdominales, vomissements parfois répétés et pouvant apparaître jusqu'à 4 heures post-ingestion, diarrhée,
- Des troubles neurologiques : tremblements musculaires, myosis, délires et convulsions voire coma dans les 15 minutes à 4 heures post-ingestion ou somnolence,
- Des troubles cardio-respiratoires (après exposition orale ou respiratoire) : tachycardie, hypotension avec pouls faible et filant, détresse respiratoire avec bronchospasmes, cyanose, dyspnée, bruits respiratoires augmentés, œdème pulmonaire dans les cas les plus sévères,
- Des troubles cutanés modérés et plus rares : érythème associé à une éruption cutanée.

Notons que chez des individus sensibilisés, l'inhalation ou l'ingestion d'huiles essentielles peuvent exacerber des réactions d'asthme et/ou de rhino conjonctivite. (33,34,36)

3.2.1.3. Lésions associées

Une étude concernant l'évaluation de la toxicité orale aiguë et sub-chronique de l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* chez la souris révèle que, de façon aiguë ou chronique, on n'observe pas de modification significative des taux sériques d'ASAT ou d'ALAT, mais également d'urée ou de créatinine. Ceci indique que l'huile essentielle ne cause pas de dommages significatifs sur le foie ou sur les reins après une utilisation unique ou prolongée. Cependant, les examens histopathologiques montrent que chez les souris traitées avec 2,0 mL/kg, on voit dans les sections de foie une nécrose focale, une pycnose qui pourrait traduire une nécrose cellulaire, une dégénération vacuolaire, et une distorsion de l'architecture générale. Malgré tout, ces modifications ne sont pas accompagnées par des modifications significatives des marqueurs biochimiques de lésions hépatiques ce qui indique que les modifications observées sont mineures ou focales. La conclusion de cette étude est donc qu'il n'y a pas

d'altération de la fonction hépatique ou rénale suite à une exposition aiguë ou chronique à l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus*. (37)

3.2.1.4. Traitement, évolution et pronostic

Le traitement repose principalement sur un traitement symptomatique et de soutien (voir partie 3.1.4.). En cas de détresse respiratoire, l'administration de Butorphanol à 0,3 mg/kg par voie sous-cutanée et l'instauration d'une oxygénothérapie est vivement recommandée et en cas de troubles neurologiques, la prise en charge est classique et repose sur l'emploi d'anticonvulsivants comme le Diazepam ou le Midazolam. En cas d'échec de l'emploi de ces molécules, on peut utiliser classiquement du phénobarbital (Gardenal®) à 2 à 4 mg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire ou bien encore de la Médétomidine (Chez le chien à 10-80 µg/kg et chez le chat à 80-150 µg/kg) ou de la Xylazine. Un cas d'intoxication en médecine humaine a impliqué l'utilisation de mannitol, d'hémodialyse et de dialyse péritonéale et a permis une issue favorable. Cependant, la contribution de ces mesures au traitement de l'intoxication est discutée et l'utilisation de la dialyse en médecine vétérinaire est encore très limitée. De même, la dialyse péritonéale reste une pratique relativement peu souvent mise en place. L'efficacité du charbon végétal activé est soumise à équivoque à cause de l'installation rapide de convulsions et de coma mais aussi car l'on manque de données concernant l'adsorption de l'eucalyptol par le charbon végétal activé. (10,38)

Dans les cas qui ont été relatés dans les articles cités précédemment, tous les patients ont connu une résolution des signes cliniques après une prise en charge adaptée malgré la sévérité de certains de ces signes pouvant aller jusqu'au coma. Egalement, dans la plupart des cas, la gravité des symptômes reste modérée. La relation entre la dose ingérée et la sévérité des signes cliniques est difficile à établir. Cependant, dans l'analyse rétrospective qui avait été réalisée à Melbourne, chez 27 patients qui ont ingéré des doses connues d'huile essentielle, 10 n'avaient aucun effet jusqu'à une dose moyenne de 1,7 mL, 11 ont eu une intoxication mineure après ingestion de 2 mL en moyenne, 5 ont eu une intoxication modérée après ingestion d'une moyenne de 2,5 mL et 1 seul a eu une intoxication sévère après ingestion de 7,5 mL. (36)

3.2.2. Intoxications à l'huile essentielle de Melaleuca ou Arbre à thé

3.2.2.1. Origines de l'intoxication

L'huile essentielle d'arbre à thé est utilisée en médecine humaine, principalement non diluée par voie cutanée, mais elle peut également être ajoutée dans des vaporisateurs afin d'être utilisée par inhalation dans le cadre du traitement des troubles du tractus respiratoire. En médecine vétérinaire, cette huile essentielle est utilisée chez le chien, le chat, le furet et le cheval sous forme de produit nettoyant pour les poils, mais aussi de divers produits dermatologiques pour traiter les hot-spots et certaines allergies cutanées. La concentration en arbre à thé utilisée dans la plupart des produits dermatologiques est faible et varie de 0,1 à 1,0 %. Dans une étude dont le but était de passer en revue des incidents d'intoxications résultant de l'utilisation de l'huile essentielle d'arbre à thé concentrée à 100% chez le chien et le chat rapportés à l'ASPCA Animal Poison Control Center, de janvier 2002 à décembre 2012, on a recensé 443 chiens et chats exposés à cette huile essentielle pendant la période d'étude, incluant 76% de chiens et 24% de chats. Le produit a été intentionnellement utilisé pour réaliser un traitement dans 89% des cas et l'exposition était accidentelle 2% des cas seulement. Au final, 47% des cas ont été classifiés comme intoxications avérées, c'est-à-dire qu'il y a une grande probabilité pour que les signes cliniques observés soient causés par l'huile essentielle, ce qui est un pourcentage non

négligeable. L'exposition directe a été observée dans 70 % des cas. La voie d'exposition était connue dans 438 cas est a révélé une exposition cutanée pour 50% des cas, cutanée et orale pour 30% et orale seule pour 15%, auriculaire pour 3.6% et intraveineuse pour 1 cas. Un second article relate l'exposition de trois chats femelles adultes de race Angora, chez lesquelles on avait appliqué de l'huile essentielle à 100 % par voie cutanée dans le cadre d'un traitement antiparasitaire. (22,39)

3.2.2.2. Signes cliniques observés

Dans cette même étude, les signes cliniques ont été observés dans les 2 à 12 heures après exposition et ont duré en moyenne 72 heures. La sévérité des signes a été classée comme modérée ou bénigne pour 93 % des cas donc pour la grande majorité, et majeure pour 7 % des cas, avec une issue fatale chez deux chiens de l'étude. Une association significative a été montrée entre la sévérité des signes et l'espèce. Les chiens sont ainsi plus à même de développer des signes modérés alors que les chats développent des signes majeurs ou bénins, s'expliquant par leur capacité limitée à réaliser la glucuroconjugaison. Ainsi, les signes cliniques les plus souvent observés dans le cadre d'intoxications à l'huile essentielle d'arbre à thé chez le chien ou le chat sont les suivants :

- Des signes neurologiques de façon très fréquente : Dépression, léthargie, somnolence, ataxie, trémulations musculaires et fasciculations, dans de rares cas, coma et perte de la sensibilité. Il a également été montré un effet déprimeur du système nerveux central similaire chez l'homme. Une hypothermie peut-être associée à ces signes neurologiques. (40,41)
- Des signes digestifs de façon fréquente : hypersalivation surtout chez le chat, vomissements dans de rares cas,
- Des signes cutanés de façon peu fréquente chez l'animal : Dermate, prurit et éruption cutanée.
- Des modifications des marqueurs sanguins hépatiques peu fréquentes : Augmentation notable des ASAT, ALAT et des PAL. Cette augmentation est visible aussi bien chez le chat que chez le chien, (22,39)
- Un cas a également révélé une augmentation de l'urée chez un chat mais sans augmentation conjointe de la créatinine associé à une leucocytose neutrophilique. (22,39)
- Une ototoxicité : effet spécifique de l'huile essentielle d'arbre à thé concentrée à 100 % a priori visible seulement pour de hautes fréquences (20 kHz), perte d'audition réversible et purement mécanique pour les autres solutions et autres fréquences, (17)
- La mort dans de très rares cas.

Notons que, chez l'animal, aucune réaction suspectée comme allergique n'a été rapportée. Cependant, chez l'homme, de nombreux cas relatent de réactions allergiques extrêmement prurigineuses et persistantes causées par cette huile essentielle. Il semblerait que ce soit les fractions terpéniques qui en soient à l'origine, sans certitude sur le fait que la fraction monoterpénique soit plus sensibilisatrice que la fraction sesquiterpénique, puisque les résultats diffèrent selon les études. En revanche, on sait que lorsque l'huile essentielle subit une photooxydation, cela engendre alors la création de produits de dégradation qui sont des sensibilisateurs modérés à importants et sont considérés comme responsables du développement de dermatites allergiques de contact. (42-44)

Pour finir, aucune association significative n'a été mise en évidence entre la sévérité des signes cliniques et le sexe, la race, l'âge ou le poids chez le chien et chez le chat, en revanche, la sévérité des signes cliniques est significativement associée à l'âge et au poids. (22)

3.2.2.3. Diagnostic et traitement

L'exposition peut être confirmée par la mise en évidence de terpinene-4-ol dans l'urine par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse. Cependant, en routine, ce test est très peu réalisé et n'influe pas sur la mise en place du traitement, puisqu'il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement est donc uniquement un traitement de soutien et symptomatique comme décrit précédemment. Cependant, il est important de souligner que, lors d'exposition orale, l'induction de vomissements n'est pas recommandée car les animaux ont déjà souvent développé des signes neurologiques ce qui augmente le risque d'aspiration par fausse déglutition, ce risque étant accru par le fait que les huiles essentielles ont une importante viscosité et contiennent des hydrocarbures volatils. De plus, à cause de potentiels dommages hépatiques causés par les terpènes, les animaux présentant des signes modérés à sévères pourraient nécessiter une surveillance des enzymes hépatiques pour plusieurs jours, a minima 72 h et l'utilisation de protecteurs hépatiques sur ces animaux est fortement recommandée. (22,39)

3.2.2.4. Evolution

Dans l'étude qui avait été réalisée avec l'ASPCA APCC, l'évolution est connue pour 26 chiens et 6 chats. Ainsi, 92% des chiens ont eu une évolution favorable avec un traitement adapté à la maison et 8% ont eu une évolution favorable avec des soins vétérinaires. On a tout de même recensé 2 morts, dont un chien Bobtail qui avait reçu accidentellement 0,3 à 0,4 mL d'huile essentielle par voie intraveineuse, et un caniche miniature qui avait reçu par voie cutanée 28,5 mL d'huile essentielle une fois par jour pendant 3 jours et est mort approximativement 60 heures après la dernière exposition malgré la mise en place de soins vétérinaires. Sur les 6 chats dont on connaît l'évolution, celle-ci a été favorable pour tous les chats. Cependant, dans l'article traitant de l'exposition des trois chats femelles Angora, l'une des femelles a malheureusement également trouvé la mort, malgré la mise en place d'un traitement adapté. (22,39)

3.2.3. Intoxications à l'huile essentielle de citronnier

3.2.3.1. Origines de l'intoxication

Des produits contenant des monoterpènes tels que le d-limonène, qui est le composant majoritaire de l'huile essentielle de citron ou d'autres agrumes, seul ou en combinaison, sont vendus sous forme de shampoings, de sprays antiparasitaires ou encore de spot-on pour chiens et chats. L'exposition est ainsi quasi exclusivement cutanée, sauf lors de rares cas d'ingestion accidentelle. Parmi les articles qui décrivent des cas d'intoxication au d-limonène, les formulations utilisées contiennent des quantités variables de ce composé allant de 1 à 78,2 %. De plus, les signes cliniques les plus sévères semblent associés à un surdosage des solutions utilisées allant de 5 à 15 fois la concentration normale, alors que l'utilisation à la dose thérapeutique n'engendre généralement que des signes cutanés. Enfin, bien qu'aucune étude n'ait permis de mettre ce phénomène en évidence, la majorité des articles relate de cas d'intoxications rapportés chez le chat, alors que chez le chien, il ne semble apparaître que des signes cutanés. Il semblerait donc que le chat soit particulièrement sensible aux effets toxiques

d'antiparasitaires contenant ces huiles essentielles, même si pour l'instant ceci ne reste encore qu'à l'état de constatation. (26,45)

3.2.3.2. Signes cliniques et lésions associées

Chez l'animal, la majorité des signes cliniques observés après application cutanée de produits contenant du d-limonène sont d'origine neurologique ou cutanée et regroupent ainsi :

- Des signes neurologiques : Dépression et décubitus pouvant durer plusieurs jours, trémulations musculaires et ataxie modérée à sévère à 5 fois la concentration normale, parfois vocalises et comportement d'agressivité,
- Des signes digestifs : hypersalivation modérée à sévère très fréquente pouvant durer de 15 à 60 minutes,
- Une hypothermie sévère pouvant durer jusqu'à 5 heures à 15 fois la concentration normale,
- Des signes cutanés très fréquents : irritation cutanée à haute dose, érythème, nécrose épidermique à médiation immune avec lésions bulleuses aboutissant à une dermatite nécrotique coalescente sévère avec de larges plaies cutanées, phénomène de sensibilisation du à l'oxydation des composés de l'huile essentielle et notamment du d-limonène en oxyde de limonène. Il apparait que ce phénomène de sensibilisation ne soit observé qu'en présence des composés oxydés qui sont générés par une exposition prolongée à l'air. (26,45-49)

Un article relatant de données recueillies par le National Animal Poison Control Center (NAPCC) en 1983 et 1984 révèle la mort d'un chat qui avait été trempé dans un extrait d'huile essentielle brute de citron. Un article relate également d'un cas plus sévère de dermatite avec nécrose associée à une septicémie d'apparition aigue chez une chatte européenne stérilisée de 2 ans après application d'un shampoing insecticide contenant du d-limonène à 1 %. Malgré la mise en place d'un traitement de support, et un état stable pendant les 7 premières heures après l'admission, l'état du chat s'est détérioré jusqu'à une hypothermie, l'apparition de bruits respiratoires augmentés, une hypotension avec un pouls fémoral non palpable, une acidose métabolique, une hypoglycémie et enfin une apnée jusqu'à ce qu'une ventilation mécanique soit alors nécessaire. (26,46)

3.2.3.3. Traitement et évolution

Mis à part les rares cas décrits précédemment dont l'évolution n'était pas favorable, dans la grande majorité des autres cas, l'évolution est plutôt bonne avec souvent une résolution des signes neurologiques dans les 6 heures suivant le début des signes cliniques sans traitement particulier. Les cas de nécrose épidermique ont été pris en charge avec des corticostéroïdes type dexaméthasone et des soins de support et ont montré une résolution totale des lésions. Enfin, l'étude réalisée dans le but de déterminer les effets d'une unique application d'un insecticide commercial en spot-on contenant 78,2 % de d-limonène chez le chat n'a montré aucune mort ou séquelle même en cas de surdosage jusqu'à 15 fois la dose suite à la mise en place d'un traitement symptomatique. (26,45,49)

3.2.4. Intoxications à l'huile essentielle de Margosa

3.2.4.1. Origines de l'intoxication

L'huile essentielle de Neem ou de Margosa est largement utilisée en phytothérapie et contient de nombreux composants, incluant un insecticide naturel nommé l'azadirachtine. Ainsi, l'huile essentielle de Neem est contenue dans certains produits utilisés par voie cutanée pour le traitement préventif contre les parasites externes, et notamment les puces, chez le chien et le chat. Il n'existe pas de données publiées concernant la toxicité de l'huile essentielle de Neem chez le chat ou le chien. Cependant, un article, publié en 2009, décrit 99 cas d'exposition de chats à l'huile essentielle de Neem rapportés au Veterinary Poisons Information Service (VPIS) de Londres. La base de données a ainsi identifié 120 appels concernant des expositions potentielles de chats à l'huile essentielle de Neem entre Janvier 2001 et Décembre 2007. Sur ces appels, 89 concernaient des produits en spot-on et 31 des expositions à des préparations non spécifiées. Les cas d'ingestion semblent beaucoup plus rares. Deux cas d'ingestion chez l'homme ont été rapportés en 1990 et 1982. Il faut noter que dans de nombreux cas, même si l'estimation de la dose appliquée est parfois difficile, l'intoxication a lieu lorsque les produits sont administrés à des concentrations ou des fréquences excédant la dose recommandée sur l'étiquette. Enfin, un article relatant d'une étude sur la cytotoxicité de différents composés trouvés dans les insecticides à base de Neem, montre que le principal composé qui semble responsable des effets toxiques de cette huile essentielle est le nimbolide, qui possède notamment une importante activité cytotoxique. (26,50–52)

3.2.4.2. Signes cliniques et lésions associées

Dans l'étude réalisée par le VPIS de Londres, le début des signes cliniques a été reporté chez 18 chats sur 99, et a eu lieu en moyenne 21,6 heures, soit de 30 min à 48 heures après l'exposition. Une autre étude menée sur la toxicité aigüe de l'huile essentielle montre que les signes apparaissent dans les 2 heures après administration par voie orale chez le rat et le lapin. De plus, lors d'administration par voie orale, l'effet semble dose et temps-dépendant. Notons que, dans l'étude réalisée sur les chats, on a remarqué que le tableau clinique de nombreux cas est similaire à celui de la perméthrine. Ainsi, bien que la relation causale entre l'exposition à l'huile essentielle et le développement des signes cliniques semble apparente, la possibilité d'une contamination à la perméthrine ne peut pas être exclue. Parmi les signes les plus fréquemment rapportés dans ces différentes études on trouve donc :

- ➔ Chez le chat après administration par voie cutanée :
 - Des troubles neurologiques très fréquents : léthargie, trémulations et contractions musculaires, ataxie et convulsions (observées tout de même dans 32 % des cas) pouvant conduire à la mort de l'animal
 - Des troubles digestifs : hypersalivation principalement. (52)
- ➔ Chez le rat, après administration par voie orale :
 - Des troubles neurologiques identiques à ceux du chat avec en plus une diminution de la réaction aux stimuli externes,
 - Des troubles digestifs : hypersalivation et diarrhée,
 - Une diminution de la fertilité des rattes après administration de 2 mL/kg pendant 10 jours et un effet abortif durant les premiers jours de la gestation,
 - Un effet hypoglycémiant,

- Une augmentation significative des valeurs sériques de la bilirubine totale et des ASAT, cependant non suffisantes pour postuler que le foie est un organe cible, mais suggérant une toxicité hépatique précoce,
- Des lésions pulmonaires : congestion, collapsus alvéolaire, épaissement des cloisons intra-alvéolaires et hémorragie. (51,53–55)

➔ Chez l'homme :

- Un cas d'encéphalopathie avec vomissements, somnolence, tachypnée, et convulsions généralisées récurrentes après ingestion de 5 mL d'huile essentielle,
- Un décès chez un enfant après administration de 12 mL d'huile essentielle pendant 2 jours. (51)

Concernant le mécanisme de la toxicité, il n'est pas connu. Cependant chez le rat, compte tenu des lésions observées, on a pu en déduire deux scénarios potentiels. La décompensation respiratoire, couplée au dysfonctionnement du système nerveux central, engendrerait une hypoxie sévère et des convulsions cloniques qui résulteraient finalement en un état de choc puis en la mort. Une autre possibilité serait que l'huile essentielle de Neem contienne des composés convulsivants qui, couplé aux lésions pulmonaires cause un état de choc. (55)

3.2.4.3. Traitement

Le traitement est uniquement symptomatique et de soutien et passe également par une décontamination cutanée. Certaines formulations de produits insecticides peuvent aussi contenir des organophosphorés ou des carbamates, d'autres pesticides, des agents synergiques ou des hydrocarbures qui peuvent augmenter leur toxicité chez les animaux et nécessiter l'utilisation d'antidotes spécifiques comme l'atropine. Enfin, la possibilité d'inhalation durant les vomissements exclut l'utilisation de vomissements provoqués comme processus de décontamination, tout comme la présence de signes neurologiques. (26)

3.2.4.4. Evolution et pronostic

Dans l'étude qui a été réalisée sur les cas d'intoxications rapportés chez les chats, les signes cliniques se sont résolus approximativement après 52,5 heures, dans une fourchette allant de 24 à 120 heures. Parmi les cas dont on connaît l'évolution, 27 chats qui avaient développé des signes cliniques ont montré une résolution totale de ces signes et 5 chats ont été euthanasiés. 2 autres chats sont morts, dont l'un présentait encore des signes cliniques au moment de la mort. La plupart des chats ont cependant montré une résolution complète des signes dans les 3 jours suite à la mise en place d'une prise en charge adaptée. Dans l'étude qui a été menée chez le rat et le lapin, au bout de 7 jours d'administration répétée de différentes doses d'huile essentielle par voie orale, seul un quart du groupe qui avait reçu la dose la plus basse soit 10 mL/kg a survécu. On a donc une mortalité non négligeable, que ce soit par voie cutanée ou orale, et notamment lors d'administration de fortes doses. (52,55)

3.2.5. Intoxications à l'huile essentielle de géranium

3.2.5.1. Signes cliniques et lésions associées

La toxicité de l'huile essentielle de géranium est due à son principal constituant qui est le géraniol. Ainsi, concernant la toxicité aiguë, le géraniol présente une faible toxicité par voie orale mais entraîne une irritation sévère, oculaire et cutanée, ainsi qu'une sensibilisation cutanée. Chez le rat, la DL50 orale est estimée à 2000 mg/kg et les décès sont observés entre 4 et 18 heures après ingestion. Des troubles neurologiques incluant une ataxie, une diminution de

l'activité motrice voire un coma sont mentionnés chez le rat. Par voie cutanée, aucun décès n'a été rapporté chez le lapin. En revanche, le géraniol est sévèrement irritant pour la peau chez le lapin et le cobaye et lorsque celui-ci est utilisé concentré à 100 %, une irritation oculaire est observée avec une opacité de la cornée, des lésions de l'iris, une rougeur et un épaissement de la conjonctive. L'opacité de la cornée est toujours présente 21 jours après administration. En revanche, concernant ses propriétés sensibilisantes par voie cutanée, chez l'animal, le géraniol donne des résultats contradictoires selon le test utilisé et le type de solvant. Cependant, à ce jour, au vu de l'ensemble des données, on considère ainsi que le géraniol est un sensibilisant cutané. La toxicité chronique du géranyl acétate, qui possède une structure semblable à celle du géraniol, a été évaluée chez le rat pendant 103 semaines. Ainsi, chez le rat, une mortalité est observée dans tous les groupes de doses testés. On note également une diminution du poids et une augmentation marginale des cellules squameuses de type papillome de la peau et des adénomes des cellules tubulaires rénales. Chez les souris, une lipidose dose-dépendante avec vacuolisation cytoplasmique est observées dans le rein et le foie pour 1000 mg/kg/jour. En conclusion, les principaux signes observés en cas d'intoxication au géraniol sont :

- Des signes cutanés : irritation sévère et sensibilisation,
- Des signes oculaires : opacité de la cornée, lésions de l'iris, rougeur et un épaissement de la conjonctive,

Et dans une moindre mesure :

- Des signes neurologiques après exposition par voie orale : ataxie, diminution de l'activité motrice voire coma
- Des lésions hépatiques et rénales après exposition chronique à une dose de 1000 mg/kg/jour. (28)

3.2.6. Intoxications à l'huile essentielle de pin

3.2.6.1. Origines de l'intoxication

L'huile essentielle de pin est un solvant souvent utilisé dans les vernis, mais on trouve également de l'huile essentielle de pin synthétique dans de nombreux parfums. On peut également l'utiliser comme arôme, et plus récemment, de nouvelles formulations, notamment des produits d'entretien, contiennent cette huile essentielle mais avec de plus faibles concentrations. L'exposition à l'huile essentielle de pin est donc majoritairement accidentelle et le plus souvent par voie orale ou respiratoire. (10,56)

3.2.6.2. Signes cliniques et lésions associées

Chez l'homme, les signes cliniques résultant d'une ingestion d'huile essentielle de Pin se développent généralement dans les 2 à 3 heures qui suivent et incluent :

- Une irritation sévère de la muqueuse gastro-intestinale avec développement de troubles digestifs associés : érythème au niveau de la bouche et du larynx, vomissements et douleur abdominale,
- Des troubles respiratoires : Irritation modérée à sévère des voies respiratoires, toux, douleur thoracique, détresse respiratoire pouvant se révéler sévère dans le cas d'ingestion massive, pneumonies secondaires,

- Des troubles nerveux : confusion, léthargie, ataxie, parésie, hyperexcitabilité, convulsions, coma voire mort dans le cas d'ingestions massives,
- Des troubles cardiaques : tachycardie,
- Dans de rares cas des troubles urinaires : irritation du tractus urinaire avec dysurie et hématurie associées, néphrite associée à une insuffisance rénale.

De rares complications résultant de l'aspiration par fausse déglutition de l'huile essentielle peuvent avoir lieu et incluent un syndrome de détresse respiratoire aigu, une nécrose pulmonaire, un pyothorax, un pneumothorax, un sepsis puis à terme une défaillance multiorganique. Nous n'avons pas de données concernant l'application par voie cutanée, mais compte tenu du caractère irritant de cette huile essentielle, on peut ainsi s'attendre également à une irritation cutanée potentielle. (10,27,56)

3.2.6.3. Diagnostic, traitement et évolution

Des prélèvements sanguins et d'urine peuvent être réalisés et leur composition analysée par chromatographie gazeuse et spectrophotométrie de masse qui sont les meilleures méthodes. De plus, le traitement des intoxications à l'huile essentielle de Pin repose sur un traitement symptomatique classique et de soutien. Il est recommandé de garder les patients en observation pour minimum 3 à 4 heures, notamment en cas de développement de signes d'aspiration par fausse déglutition, de détresse respiratoire ou encore de signes neurologiques comme des convulsions. Les vomissements provoqués ne sont pas recommandés en raison du caractère très irritant de l'huile essentielle mais aussi du risque d'aspiration par fausse déglutition. Il est également recommandé de réaliser une radiographie thoracique de contrôle afin de vérifier l'absence de lésions pulmonaires. Lors de prise en charge adaptée, les effets toxiques se résolvent généralement en 24 heures et les ingestions restent rarement fatales. (10,27,56)

3.2.7. Intoxications à l'huile essentielle de Pennyroyal

3.2.7.1. Origines de l'intoxication

L'huile essentielle de Pennyroyal est une huile largement utilisée comme arôme dans de nombreuses préparations mais elle était également utilisée dans le passé en médecine alternative principalement pour ses propriétés abortives. Chez l'homme, de nombreux cas d'intoxications, parfois sévères ont ainsi été rapportés suite à l'ingestion, très souvent intentionnelle et parfois accidentelle, de cette huile essentielle. Chez l'animal, les rares cas qui ont été rapportés témoignent plutôt de symptômes résultant d'une application cutanée dans le cadre de traitements préventifs contre les parasites externes avec des préparations à base d'huile essentielle. Le nombre de cas actuellement rapportés chez l'animal est moins important. En revanche, on note que dans la majorité des cas, l'issue est fatale, même après une simple application cutanée. On sait notamment que la dose requise pour obtenir une activité semble très proche de la dose toxique, ce qui explique que la marge thérapeutique soit assez faible. Comme cela a déjà été largement évoqué dans la partie concernant le métabolisme de cette huile essentielle, seules les fractions qui contiennent de la R-(+)-pulégone causent des dommages significatifs sur les organes et c'est le menthofurane, qui est l'un des métabolites de la pulégone qui est la plus importante hépatotoxine et semble à l'origine d'une partie des lésions hépatiques engendrées par cette huile essentielle. (26,57,58)

3.2.7.2. Signes cliniques et lésions associées

Dans les cas d'intoxications rapportés chez l'animal, les signes cliniques et lésions associées suivants ont été décrits chez le chien moins d'une heure après application par voie cutanée de l'huile essentielle :

- Des troubles digestifs : vomissements et diarrhée,
- Des troubles neurologiques : léthargie et convulsions,
- Des troubles et lésions respiratoires : hémoptysie, épistaxis, congestion et œdème pulmonaires, plages hémorragiques pulmonaires,
- Des troubles cutanés : poil huileux et collant avec forte odeur d'huile essentielle et zones d'érythème,
- Des lésions hépatiques : nécrose hépatocellulaire,
- Des troubles de la coagulation : épanchements hémorragiques multicavitaires (cavité thoracique et péricardique, estomac, œsophage, intestins). (26,57)

Une étude menée chez la souris a notamment permis de mettre en évidence la toxicité hépatique et pulmonaire liée à l'utilisation de cette huile essentielle et a révélé, après administration de 500 mg/kg d'huile essentielle par voie intra-péritonéale dans les 24 heures :

- Des lésions hépatiques : lésions de nécrose centrilobulaire dose-dépendantes et diminution du taux de glutathion hépatique,
- Des lésions pulmonaires chez 60 % des souris : nécrose des cellules bronchiques et hémorragies intra-alvéolaires. (58)

Enfin, dans les cas d'intoxications qui ont été rapportés chez l'homme après ingestion d'huile essentielle, on note, en plus des symptômes et lésions qui ont été décrits précédemment :

- Un effet abortif provenant d'une irritation de l'utérus puis de contractions utérines,
- Des troubles de la coagulation et notamment une Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD) qui apparaît dans les 40 heures après ingestion avec de multiples hémorragies et épanchements cavitaires,
- Des lésions hépatiques identiques à celles observées chez l'animal et une augmentation significative des taux d'ASAT, ALAT et PAL sériques,
- Des lésions rénales : insuffisance rénale aigue avec augmentation des taux d'urée et de créatinine, lésions des tubules proximaux observées à l'autopsie,
- Des troubles neurologiques : œdème et nécrose cérébrale, encéphalopathie anoxique,
- Des troubles digestifs : Douleur abdominale marquée et vomissements parfois hémorragiques,
- Détresse respiratoire sévère nécessitant parfois une intubation,
- Lésions d'urticaire généralisée.

Chez l'homme, on a globalement ce que l'on nomme une défaillance multiorganique qui aboutit dans certains cas à la mort du patient dans les 48 heures à 7 jours après ingestion malgré la mise en place d'un traitement adapté. (19,59–61)

3.2.7.3. Diagnostic et traitement

Concernant les méthodes de diagnostic, la Pulégone et le Menthofurane peuvent être identifiés dans des échantillons de foie ou de sang avec mesure des taux sériques, ou post-

mortem dans le sang provenant du cœur, par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse. Un Western Blot peut également être réalisé sur les échantillons de foie pour mettre en évidence la présence de protéines liées aux métabolites du Menthofurane. Il est également possible de réaliser des radiographies, notamment thoraciques, afin de mettre en évidence les lésions pulmonaires et un électroencéphalogramme lors de crises convulsives, qui révélera une dysrythmie cérébrale caractéristique. Dans la pratique vétérinaire, le diagnostic reste principalement basé sur un diagnostic clinique et épidémiologique mais il faut savoir que les méthodes citées précédemment existent. (19,26,59–61)

Le traitement est principalement un traitement symptomatique et de soutien et inclue une surveillance stricte du statut mental, respiratoire et des fonctions rénales et hépatiques. Un dosage des temps de coagulation est également conseillé. Une transfusion de plasma est possible dans le cas où une hémorragie secondaire se développerait suite à des anomalies de la coagulation. Enfin, une administration de N-Acétylcystéine le plus tôt possible après administration de l'huile essentielle est fortement conseillée compte tenu du métabolisme hépatique particulier de cette huile essentielle. Parce que la demi-vie des métabolites du Pennyroyal chez l'animal est seulement de quelques heures, des doses de maintenance administrées pendant 24 heures semblent ainsi adéquates. (19,26,60)

3.2.7.4. Evolution

La plupart des cas rapportés chez le chien, bien que peu nombreux se révèlent fatals pour l'animal. Ainsi, un cas fatal d'intoxication à l'huile de Pennyroyal a été rapporté chez un chien, après l'application cutanée de 2000 mg/kg d'huile de Pennyroyal. Un autre cas a également rapporté des signes cliniques, des lésions et la mort chez une chienne croisée de 7 ans et pesant 30 kg, suivant l'application cutanée par ses propriétaires de 60 mL d'huile essentielle de Pennyroyal concentrée à 100 %. Chez l'homme, les cas rapportés sont également souvent fatals après ingestion d'huile essentielle ou s'ils ne le sont pas mentionnent des signes cliniques, notamment hépatiques sévères. Les lésions hépatiques étant dose-dépendantes, le pronostic dépend de la dose administrée mais il est souvent mauvais sans prise en charge rapide et adaptée. On rappelle que chez la souris, on a ainsi observé l'apparition de lésions hépatiques pour une dose de 500 mg/kg et de lésions pulmonaires pour 400 mg/kg d'huile essentielle par voie intra-péritonéale. (26,57,58)

3.2.8. Intoxications à l'huile essentielle de Lavande officinale

3.2.8.1. Origines de l'intoxication

L'huile essentielle de lavande est largement utilisée dans de nombreux produits cosmétiques tels que les parfums, les savons ou différentes lotions. On l'utilise également dans l'industrie alimentaire comme arôme. Les applications médicinales de cette huile essentielle incluent son utilisation comme agent anxiolytique ou hypnotique mais aussi comme antispasmodique oral ou encore antibiotique en topique. Un article rapporte un cas d'ingestion accidentelle chez un enfant âgé de 18 mois d'une petite quantité d'extrait de lavandin. Ainsi, compte tenu de l'utilisation de cette huile essentielle, l'exposition peut se faire par voie orale ou cutanée principalement et peut être intentionnelle ou accidentelle. (10,62)

3.2.8.2. Signes cliniques et lésions associées

Le mécanisme de toxicité de l'huile essentielle de lavande est encore mal connu, de même que l'on ne sait pas déterminer avec précision quel est le composant qui en est responsable.

Cependant, on sait que les effets indésirables associés à l'utilisation d'huile essentielle de lavande chez l'homme sont les suivants :

- Des troubles digestifs : vomissements, anorexie et constipation liée à l'effet antispasmodique,
- Des troubles neurologiques : tremblements, somnolence, confusion, sédation après inhalation et potentialisation des effets du pentobarbital par voie orale chez la souris,
- Des réactions allergiques rapportées occasionnellement : dermatite de contact avec érythème, lichénification, eczéma, vésicules et irritation locale.
- Photosensibilisation potentielle associée à l'utilisation chronique de l'huile essentielle. (10,62,63)

3.2.8.3. Diagnostic, traitement et évolution

Il est possible de détecter certains constituants de l'huile essentielle de lavande dans le sang et l'urine par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse. Le traitement est quant à lui, uniquement un traitement symptomatique et de soutien. Enfin, dans l'article traitant du cas de l'enfant de 18 mois qui avait ingéré l'huile essentielle, on sait que son statut neurologique s'est normalisé spontanément dans les 6 heures suivant l'ingestion. (62)

3.2.9. Intoxications à l'huile essentielle de Menthe poivrée ou au Menthol

3.2.9.1. Origines de l'intoxication

L'huile essentielle de menthe poivrée est essentiellement composée de menthol, un monoterpène qui représente quasi 80 % de la composition totale de l'huile essentielle. Le menthol est ainsi un constituant de nombreux produits pharmaceutiques ou de produits cosmétiques comme les dentifrices ou certains sprays antiseptiques. L'exposition à cette huile essentielle se fait donc très majoritairement par voie orale et parfois par voie cutanée. On peut également utiliser l'huile essentielle de menthe poivrée ou le menthol dans le traitement de certaines maladies respiratoires. Le menthol étant un composé très volatile, il est possible notamment de réaliser des inhalations et l'exposition a lieu dans ce cas par voie respiratoire. Une étude relate également de 4 cas d'instillations accidentelles de gouttes de menthol chez l'homme. Parmi ces patients, 3 ne présentaient pas de symptômes particuliers, mais le quatrième, un bébé de 2 mois a été référé dans une unité de soins intensifs 30 min après que sa mère lui ait instillé 1 mL d'une solution de menthol dans le nez au lieu de lui instiller du Chlorure de Sodium 0.9 %. Notons que le second composant majoritaire de l'huile essentielle de menthe poivrée est la Pulégone, mais en plus faible quantité, de l'ordre de 1 à 3 %. Pour de faibles quantités administrées, on n'observe ainsi pas de symptômes caractéristiques d'une intoxication à la Pulégone type lésions hépatiques, mais il faut garder à l'esprit que ce composé est présent dans l'huile essentielle, notamment si la quantité administrée est plus importante. (10,34,64,65)

3.2.9.2. Signes cliniques et lésions associées

Les signes rapportés lors d'intoxication à la Pulégone ayant déjà été traités dans une partie précédente, nous allons ici nous intéresser seulement au menthol, qui est, rappelons-le, le composant majoritaire de l'huile essentielle de menthe poivrée, et qui est donc à l'origine de la majorité des symptômes observés. Ceux-ci incluent :

- Des troubles digestifs après ingestion : Douleur abdominale sévère, vomissements, sévère sensation de brûlure dans l'ensemble de la cavité buccale et du tractus digestif, ulcères dans la cavité buccale et le tractus digestif et œdème sévères de la langue, de l'oropharynx et de l'épiglotte pouvant conduire à une détresse respiratoire nécessitant une intubation,
- Des troubles neurologiques après ingestion ou instillation : nystagmus, hyperextension des extrémités, ataxie voire coma,
- Des troubles cardio-respiratoires : effets cardio-accélérateur à l'origine d'une tachycardie marquée, dyspnée sévère et bruits inspiratoires augmentés après instillation ou injection par voie intraveineuse,
- Des troubles cutanés : réactions d'hypersensibilité à l'origine de dermatites allergiques, eczéma généralisé et ulcérations notamment dans la cavité buccale. Une réaction croisée avec l'huile essentielle de térébenthine a été rapportée chez un homme de 70 ans. Cette réaction est due à l'utilisation conjointe d'huile essentielle de térébenthine puis de menthe poivrée qui contiennent toutes les deux de l' α -pinène, du dipentène, et de la phellandrène et il a ainsi été montré, grâce à des patch-tests que ce sont ces composés qui sont à l'origine de la réaction d'hypersensibilité relevée chez ce patient.

Chez le bébé qui avait reçu accidentellement une instillation nasale, on a également noté une acidose métabolique associée à une hypernatrémie. (10,24,34,64–66)

3.2.9.3. Diagnostic, traitement et évolution

Le diagnostic est principalement clinique et épidémiologique. Pour mettre en évidence les réactions d'hypersensibilité, chez l'homme, il est possible de réaliser un patch-test avec les principaux constituants contenus dans l'huile essentielle et notamment l' α -pinène, le dipentène, et la phellandrène puisque ce sont ces constituants qui sont en cause. Le traitement est uniquement symptomatique et de soutien. En cas de sévère détresse respiratoire, les patients doivent être évalués avec attention et la perméabilité des voies respiratoires ainsi que la ventilation doivent être maintenues, notamment par une intubation si besoin. Enfin, concernant l'évolution, elle est favorable avec une prise en charge adaptée dans l'ensemble des cas qui ont été rapportés, même si en revanche, les symptômes, notamment respiratoires, peuvent être sévères. Ainsi, après 4 heures d'admission au service de soins intensifs, dans le cas de l'instillation accidentelle chez le bébé de 2 mois, le pouls, la pression sanguine et la fréquence respiratoire du patient étaient redevenus normaux. (10,34,64)

3.2.10. Intoxications à l'huile essentielle de Citronnelle

3.2.10.1. Origines de l'intoxication

L'huile essentielle de citronnelle est traditionnellement utilisée comme répulsif contre les insectes, par exemple contre les moustiques et est largement utilisée par voie cutanée chez l'homme, mais aussi chez l'animal. Souvent, chez l'animal, l'utilisation de cette huile essentielle est la conséquence d'une automédication, les propriétaires l'utilisant pure ou diluée pour ses propriétés insectifuges. La citronnelle est également utilisée comme arôme dans de nombreuses préparations. Enfin, chez le chien, il existe également des dispositifs destinés à l'éducation, notamment des colliers anti-aboiement, qui contiennent et pulvérisent de l'huile essentielle de citronnelle, ce qui a pour conséquence un effet dissuasif. L'exposition est donc dans la plupart des cas cutanée ou orale dans des cas plus rares d'ingestion accidentelle. (10)

3.2.10.2. Signes cliniques et lésions associées

La toxicité par voie orale est relativement peu importante. En effet, la plupart des ingestions accidentelles d'huile essentielle de citronnelle ne produisent pas de symptômes, sauf en cas d'aspiration par fausse déglutition, ce qui reste rare. La littérature médicale plus ancienne associe tout de même l'ingestion d'huile essentielle de citronnelle avec une détresse respiratoire, une hypotension voire la mort de certains sujets. Cependant, concernant ces cas, on ne sait pas si l'utilisation était conventionnelle ou si justement il n'y avait pas eu d'aspiration par fausse déglutition de l'huile essentielle pour engendrer des symptômes aussi sévères, donc il faut prendre ces conclusions avec précaution. En revanche, il a été montré que des dermatites de contact peuvent suivre l'exposition à des produits par voie cutanée, notamment des cosmétiques contenant de l'huile essentielle de citronnelle, et notamment de l'hydroxycitronellal, qui semble être un composé allergène. Enfin, les études de carcinogénèse n'ont pas mis en évidence de tels effets à long terme. (10)

3.2.10.3. Diagnostic, traitement et évolution

Le traitement est uniquement un traitement de support. Les ingestions accidentelles ne nécessitent pas de décontamination digestive. En revanche, il est recommandé une surveillance d'éventuels effets d'aspiration par fausse déglutition chez les patients, notamment l'apparition d'une toux, d'une dyspnée, d'infiltrations pulmonaires visibles à la radiographie thoracique ou encore d'une diminution de la saturation en oxygène. (10)

Partie 3 : Etudes rétrospective et prospective des intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat à l'aide de l'exploitation des données du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV)

Objectifs de l'étude rétrospective :

Le point de départ de la mise en place de cette thèse repose en réalité sur plusieurs constats que nous avons pu réaliser sur le terrain avec l'ensemble des vétérinaires assurant notamment la réponse téléphonique au CNITV. Le premier constat est assez simple. En effet, on constate une augmentation du nombre d'appels concernant des cas d'intoxications suite à l'utilisation de produits soit à base d'huiles essentielles, très fréquemment des pipettes antiparasitaires utilisées en spot-on par exemple, soit directement d'huiles essentielles pures ou diluées. Ainsi, pour l'année 2010, on a par exemple recensé 5 cas avérés d'exposition cutanée ayant engendré des symptômes chez le chien et le chat, contre 16 cas en 2017, soit près du triple. Ce que l'on note également est le fait que ces cas ne soient pas toujours anodins. En effet, bien que cela reste rare, l'issue est parfois mortelle, même lorsqu'on utilise l'huile essentielle à dose thérapeutique.

Parallèlement, on constate un engouement croissant de la population pour les médecines complémentaires telles que la phytothérapie ou l'aromathérapie mais aussi la mise en place de nombreux produits sur le marché. Certains de ces produits possèdent une AMM vétérinaire, par exemple le Respicat®, mais sont minoritaires et d'autres préparations sont réalisées et prescrites par des vétérinaires formés à l'aromathérapie, qui peuvent notamment suivre le Diplôme Inter Ecoles (DIE) de phytothérapie vétérinaire. Il a ainsi été démontré que la prescription de ces préparations par les vétérinaires pouvait être bénéfique dans de nombreux cas et avait un réel intérêt dans le traitement de nombreuses pathologies. Cependant, une majorité des produits utilisés par les propriétaires d'animaux, par exemple dans le cas d'un traitement préventif contre les parasites externes, sont considérés comme des produits répulsifs, donc comme des biocides, et non comme des médicaments vétérinaires. Ils sont donc en vente libre dans les grandes surfaces ou les pharmacies, vendus sans ordonnance, utilisés comme automédication, et parfois ne sont en plus pas accompagnés de conseils liés à l'utilisation du produit ou à ses effets indésirables. Il n'y a donc pas non plus de suivi de pharmacovigilance lié à l'utilisation du produit chez l'animal.

Enfin, on a remarqué, qu'en cas d'appel au CNITV, on est parfois rapidement limité par le manque d'informations concernant le plus souvent la composition exacte de l'huile essentielle mais également concernant la dose administrée. On a également vu dans la partie bibliographique qu'il y avait une très grande variabilité dans la composition des huiles essentielles, mais aussi en fonction de leur chémotype ou même de la stabilité des métabolites formés dans le temps, notamment à cause de l'oxydation de certains constituants, et que le métabolisme et les effets cliniques observés sont aussi nombreux que la variabilité des ces constituants. Il est donc très difficile de prévoir quelle sera l'évolution d'un cas d'intoxication devant une telle variabilité.

Ainsi, suite à ces constatations, nous avons défini trois grands objectifs à l'étude prospective réalisée qui sont les suivants :

- Le premier est de recenser, chiffrer, décrire et tirer des conclusions sur l'ensemble des données récoltées au CNITV et issues de la base de données V-Tox® concernant les cas

d'intoxications aux huiles essentielles sous toutes leurs formes et par toutes les voies d'administration chez le chien et le chat,

- Le second est de créer un outil permettant de croiser les données bibliographiques recensant l'ensemble des connaissances actuelles et les données issues de l'exploitation des cas recensés au CNTIV, et de compiler ces données dans le présent manuscrit qui pourra par exemple être utilisé par les étudiants du CNITV à l'avenir lors de leurs permanences pour apporter une réponse téléphonique aussi précise qu'adaptée aux demandeurs,
- Enfin, le but est également, mais ce sera plutôt à terme, de sensibiliser le grand public aux risques potentiels engendrés par l'utilisation des huiles essentielles lors d'automédication sur leur animal, en s'appuyant sur des données chiffrées et la description de cas réels vus sur le terrain. L'objectif étant de leur montrer que l'utilisation des huiles essentielles ne doit pas forcément être proscrite, bien au contraire puisqu'elle peut être bénéfique, mais qu'elle doit être encadrée et prescrite par un vétérinaire, qui a été formé à un emploi raisonné ainsi qu'aux risques et potentiels effets indésirables qui peuvent être causés par cette utilisation, comme c'est le cas en réalité pour tous les médicaments vétérinaires.

Le second projet de cette thèse était à la base également de réaliser une étude prospective, dans le but d'obtenir un suivi des cas, notamment concernant la mise en place d'un traitement et surtout l'évolution, que l'on n'a pas toujours lors d'un appel à un instant t que l'on reçoit au CNITV. Un questionnaire a été établi et diffusé à destination des vétérinaires, mais malheureusement, le nombre de réponses obtenues n'a pas permis une exploitation de ces données. Nous avons cependant décidé d'utiliser un cas recensé lors de l'étude prospective afin d'apporter une illustration et des connaissances supplémentaires. Une description plus précise du questionnaire et du cas obtenu seront ainsi réalisés dans la dernière partie de cette étude.

1. Matériels et méthodes

1.1. Définition des contours de l'étude

Dans un premier temps, nous avons défini précisément les limites de cette étude afin de sélectionner les fiches utilisées à partir du logiciel V-Tox que nous allons ensuite exploiter. Ainsi, il a été décidé de cibler cette étude sur l'ensemble des fiches datant de janvier 1994 à décembre 2019, pour obtenir le plus de cas possible, soit sur une durée de 25 ans.

Ensuite, nous avons sélectionné les cas pour lesquels l'imputation était certaine ou probable, c'est-à-dire des cas pour lesquels la probabilité que l'intoxication soit due au toxique en cause était élevée, soit parce que l'exposition est certaine, soit parce que la dose ou le délai d'apparition des symptômes est fortement compatible, soit encore parce que les signes cliniques associés sont très suggestifs.

Nous avons également retenu les fiches contenant un seul toxique par fiche pour deux raisons : la première était d'éviter de croiser certaines fiches et d'obtenir deux fois le même cas dans les statistiques générées par le logiciel. En effet, il est possible de renseigner plusieurs toxiques sur une même fiche. Donc pour un même cas, on aurait pu avoir par exemple, une fiche contenant à la fois le toxique codé « huile essentielle » et « géranjol ». La seconde raison pour laquelle nous avons choisi un seul toxique par fiche est le fait que l'intoxication soit recensée comme certaine concernant l'imputation mais pour autant, on pourrait avoir typiquement un toxique codé « huile essentielle » et un autre codé « perméthrine ». Pour un

chat chez lequel la perméthrine est réputée toxique, présentant des convulsions, il est en effet beaucoup plus probable que ce soit la perméthrine qui en soit à l'origine, et donc nos résultats seraient biaisés concernant l'origine de l'intoxication. Cette restriction nous permet de n'exploiter que des cas avérés d'intoxication à une huile essentielle définie.

Seuls sont inclus les cas concernant le chien et le chat.

Les voies d'administration ont toutes été prises en compte soit les voies cutanée, orale, respiratoire, auriculaire et mixte.

Concernant les toxiques, nous avons retenu les fiches contenant les codes suivants : huile essentielle, géranjol, neem, eucalyptus, lavande, citronnelle, melaleuca, niaouli, gaulthérie, menthol et romarin. Les fiches ont été examinées une par une et sélectionnées afin de ne retenir que celles qui concernaient réellement les huiles essentielles. Par exemple, parmi les fiches codées « lavande », on trouve également les cas d'ingestion de fleurs ou feuilles de lavande, mais ceux-ci ne rentraient pas dans le cadre de notre étude, puisque nous voulions les fiches traitant uniquement de cas d'intoxications aux huiles essentielles. Ces cas-là ont donc été exclus et le reste des données récoltées à la main puisqu'on ne pouvait pas extraire de statistiques à partir de la base de données V-Tox®. En revanche, pour le toxique codé « huile essentielle », les données ont pu être directement extraites du logiciel. Parmi les toxiques codés « huiles essentielles », les fiches concernant la voie d'administration cutanée ont été lues une par une afin de déterminer plus précisément la composition des produits utilisés, ceci afin d'avoir une vue d'ensemble sur les principales compositions les plus souvent retrouvées par cette voie d'administration, voie majoritaire d'application des huiles essentielles.

Pour finir, pour chacun de ces toxiques et pour les différentes voies d'administration, les informations sur le nombre de cas ont pris en compte : le sexe, l'espèce, la race, l'âge, les circonstances de l'intoxication, mais aussi le délai d'apparition et d'évolution des symptômes, la gravité, l'imputation (certaine ou probable). Nous avons enfin recensé l'ensemble des symptômes observés et le nombre de cas associés.

1.2. Recueil des données

1.2.1. Présentation du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) et du Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL)

Le CNITV (Figure 13) est une association à but non lucratif régie par la loi du 4 juillet 1901, qui a été créée par le Professeur Guy Lorgue en 1976 et qui est depuis implantée sur le campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy-L'étoile. Cette association ne reçoit aucune subvention publique et fait fonctionner depuis plus de 40 ans le premier centre antipoison vétérinaire européen en termes de nombre d'appels grâce aux cotisations annuelles des vétérinaires praticiens. Le CNITV possède le même fonctionnement qu'un centre antipoison humain, assure une réponse téléphonique de 8 heures à minuit et 7 jours sur 7 aux vétérinaires praticiens mais également aux particuliers et est composé d'une équipe spécialement formée à la toxicologie vétérinaire composée de son Président, le Docteur Stéphane Queffélec, mais aussi de 2 vétérinaires salariés à plein temps, 1 ingénieur salarié à plein temps, 1 secrétaire salarié à plein temps, 4 vétérinaires bénévoles intervenant en support mais aussi une cinquantaine d'étudiants vétérinaires salariés qui interviennent la nuit, les week-ends et jours fériés principalement mais apportent également leur aide ponctuellement en semaine. Ainsi, pour citer quelques chiffres,

en 2018, le CNITV a reçu plus de 21 000 appels, et parmi ces appels, 72,1% concernaient les chiens, 21,9% concernaient les chats et on avait également près de 2 % d'appels concernant des lapins, 1,3% des chevaux et près de 1 % pour les bovins. Les appels reçus émanaient à 61% de vétérinaires praticiens et à 38% de particuliers, souvent sur conseil de leurs vétérinaires. Dans près de deux tiers des appels, les demandeurs souhaitaient une recommandation de prise en charge. Pour le tiers restant, une aide au diagnostic était sollicitée. Mais la mission du CNITV va bien au-delà de la réponse téléphonique. En effet, le but de cette association est également d'accroître l'étendue des connaissances scientifiques sur la toxicologie et les mécanismes d'action des substances actives par la collecte régulière et structurée de données scientifiques, par la diffusion des connaissances acquises, mais aussi par des prestations d'assistance aux vétérinaires praticiens et aux entreprises. Enfin, en plus de collecter un très grand nombre de connaissances, le CNITV a également pour rôle de les diffuser via plus de 80 thèses de toxicologie réalisées avec sa collaboration et 108 articles scientifiques publiés depuis 2015. Pour terminer, le CNITV travaille en étroite collaboration avec le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL) (Figure 13), notamment puisque en dehors des heures ouvrables, il continue de répondre aux appels qui lui sont destinés. Ainsi, depuis janvier 2001, la mission de collecte et d'expertise des effets indésirables des médicaments vétérinaires est confiée par l'Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires au CPVL, et c'est donc également l'une des missions importantes confiées aux vétérinaires permanents et non permanents exerçant au CNITV. (67)



Figure 13 : Logos du CNITV et du CPVL

Source : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

1.2.2. Recueil des cas : la base de données V-Tox®

Le logiciel V-Tox® est une base de données dans laquelle sont recensés l'ensemble des appels reçus au CNITV. Ainsi, lorsqu'on reçoit un appel, celui-ci est notifié sous forme d'une fiche dans laquelle figurent les informations suivantes :

- La date et l'heure de l'appel ainsi que l'identification de la personne répondant au téléphone, étudiant ou personnel du CNITV,
- Le motif de l'appel : dans la plupart des cas, il s'agit soit d'un traitement, c'est-à-dire que l'animal a déjà été exposé au toxique et que le demandeur s'interroge sur la conduite à tenir, soit d'un diagnostic, autrement dit, l'animal présente des symptômes et on se demande si ces symptômes peuvent être en lien ou non avec l'exposition à un toxique, avérée ou non. On peut également avoir une demande de renseignements. Dans ce cas, il n'y a pas encore d'exposition avérée au toxique. Enfin, dans de plus rares cas, on peut également recevoir des demandes concernant les analyses à réaliser suite à une intoxication, les résidus, autrement dit un potentiel risque à consommer les aliments

provenant d'un animal intoxiqué ou encore une demande d'expertise, par exemple si une assurance a été contactée suite à une potentielle intoxication,

- Le lieu et les circonstances de l'intoxication : accident, y compris s'il y a eu une confusion entre produits, environnement, malveillance, prescription ou volontaire par automédication,
- La qualité du demandeur : vétérinaire praticien ou particulier, son nom et le code postal,
- Des informations sur l'animal exposé : espèce, race, sexe, animal stérilisé ou non. Si c'est une femelle, est-elle en lactation ? La base de données nous demande également l'âge de l'animal. Selon les espèces, des catégories sont préenregistrées. Ainsi, chez le chien et le chat, on considère qu'ils sont très jeunes s'ils ont moins de 2 mois, jeunes de 2 mois à 1 an, puis adultes de 1 à 8 ans et enfin âgés s'ils ont plus de 8 ans. On renseigne également le poids de l'animal, ce qui est très important, notamment si l'on souhaite calculer la dose administrée en mg/kg et la comparer à une dose toxique connue. Enfin, on note le nombre d'animaux exposés, puis parmi ceux-ci combien sont atteints, morts ou guéris si on connaît l'évolution. Très souvent, en réalité, au moment de l'appel, on ne peut que renseigner le nombre d'animaux exposés et atteints, puisqu'on ne connaît pas encore l'évolution.

Concernant le toxique mis en cause, il faut bien sûr renseigner également un certain nombre d'informations. Ainsi, on renseigne tout d'abord le nom du toxique en cause, c'est-à-dire le nom de la molécule et éventuellement le nom déposé. Un très grand nombre de molécules est déjà codé dans le logiciel, ce qui permet de maintenir une certaine unité dans les fiches qui seront saisies et de les retrouver facilement. Dans le cas des huiles essentielles, on peut ainsi saisir le toxique « huile essentielle ». C'est sous ce nom que sont recensées la plupart des fiches. Ensuite, si on connaît plus précisément la composition de l'huile essentielle, alors on peut coder par le nom du composant majoritaire, soit notamment dans le cadre de cette thèse, nous avons retrouvé des cas d'intoxications à des huiles essentielles codées sous les noms : neem, géranjol, eucalyptus, lavande, citronnelle, melaleuca, niaouli, gaulthérie, menthol et romarin. S'il s'agit d'un médicament vétérinaire, il faut le renseigner et alors on sait que l'on devra également réaliser une déclaration de pharmacovigilance afin de signaler d'éventuels effets indésirables. Ensuite, on mentionne la voie d'administration (orale, cutanée, inhalation ou mixte) ainsi que la dose administrée, le délai d'apparition et le délai d'évolution des symptômes si on les connaît. En fait, dans de nombreux cas, on ne connaît pas ces informations puisque la seule chose que l'on constate est la présence de symptômes. Enfin, pour chaque toxique, le toxicologue en charge va déterminer l'imputation, c'est-à-dire la probabilité de l'intoxication. Ainsi, on analyse l'exposition au toxique, certaine, possible ou inconnue et la compatibilité de la dose administrée avec une intoxication. C'est ici que l'on va comparer la dose administrée à une dose toxique connue que l'on va trouver dans les données bibliographiques. C'est donc à la personne répondant au demandeur de chercher ces données puis de les renseigner. Si on dit que la dose est compatible, cela signifie donc que la dose administrée est supérieure à une dose toxique ou létale connue, peu compatible, elle est inférieure à la dose toxique ou bien à la dose thérapeutique. Si la compatibilité est inconnue, alors on connaît la dose administrée mais on n'a pas de dose de référence. De même, on analyse le délai d'apparition des troubles pour définir s'il est compatible avec une intoxication. Il peut être très suggestif, compatible, non compatible, soit trop court ou trop long, inconnue ou absent, s'il n'y a pas de symptômes. Idem pour le tableau clinique, celui-ci peut être suggestif, incomplet, c'est-à-dire plus approximatif mais envisageable, peu compatible, non observé ou absent. Afin de compléter l'imputation, on se

demande également si une autre explication aux signes cliniques observés est probable, si on a une autre piste qui correspond mieux au cas, possible ou absente, si le toxique en cause est le seul incriminé. Grâce à l'ensemble de ces informations, le logiciel va classer automatiquement en croisant les données renseignées, affectées chacune d'un poids mathématique, l'imputation certaine, probable, peu probable ou exclue en fonction du total des points cumulés. Par exemple, si l'exposition est certaine et avérée, la dose compatible, le délai d'apparition très suggestif, le tableau clinique suggestif et si on n'a pas d'autre explication, on comprend aisément que l'imputation sera certaine. Pour terminer de renseigner la fiche, on mentionne également les symptômes observés, avec le plus de précision possible. Et enfin, on va donner les renseignements concernant la réponse apportée à l'interlocuteur et l'échange téléphonique. Notamment, on va dire quelle est la fiabilité des renseignements que nous donne l'interlocuteur, soit très fiable, si on connaît la chronologie, la dose avec précision, moyennement fiable, dans la plupart des cas, ou peu fiable, s'il y a beaucoup d'imprécisions. On va mentionner quel est la nature du traitement conseillé par le CNITV, soit complété, conforté, conseillé totalement, corrigé ou non donné. On donne l'évolution, favorable ou non favorable, lorsqu'on la connaît et on évalue enfin la gravité des symptômes, s'il y en a, sinon on note absence de symptômes. Sinon, la gravité est évaluée selon trois paliers allant de bénin à grave si l'animal est mort ou si son pronostic vital est engagé, en passant par une gravité moyenne lorsque le cas nécessite une consultation vétérinaire. A partir de cette base de données, il est enfin possible de calculer des pourcentages de cas recensés pour un toxique donné et de les trier selon de nombreux critères, par exemple, selon l'espèce, l'âge, etc. (68)

1.3. Analyse des résultats

Tous les résultats sont présentés sous forme de pourcentages dans le cadre d'une analyse descriptive.

2. Résultats

2.1. Généralités

2.1.1. Nombre de cas recueillis

Au total, sur l'ensemble de la période d'étude, le nombre de cas finalement recueillis correspond à 901 fiches. Parmi ces fiches, on trouve 390 cas liés au toxique huile essentielle, 201 cas pour le géranjol, 229 pour le neem, puis de façon moins importante, on note 11 cas pour l'eucalyptus, 28 pour la lavande, 11 pour la citronnelle, 18 pour le melaleuca, 2 pour le niaouli, 3 pour la gaulthérie, 6 pour le menthol et enfin 2 pour le romarin. Notons que ces fiches correspondent au code utilisé dans le logiciel. Nous verrons dans une partie ultérieure la réelle répartition des toxiques mis en cause, puisque par exemple, certains cas correspondant à une utilisation de géranjol peuvent être codés sous le nom « huile essentielle ». C'est une lecture des fiches une à une qui nous permettra de dégager une répartition selon le toxique mis en cause. A titre d'information, pour avoir une idée de ce que représentent les appels liés aux intoxications aux huiles essentielles, sur l'année 2019 par exemple, nous avons recensé 167 appels concernant le toxique codé « huile essentielle » sur un total de 21098 appels, tous toxiques confondus, ce qui représente environ 0,8 % des appels sur un an.

2.1.2. Espèces et races concernées

Le tableau suivant (Tableau VII) nous présente la répartition des cas selon l'espèce concernée. La catégorie « autres » regroupe des espèces associées au chien ou au chat dans

l'incident déclaré. Ces autres espèces regroupent essentiellement des Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC), particulièrement lapins et furets.

Tableau VII : Répartition des cas selon les espèces

Source : CNITV

Espèces	Nombre de cas	Pourcentage total
Chat	646	72 %
Chien	227	25 %
Autres	28	3 %

On remarque ainsi qu'on retrouve une majorité de chats qui représentent 72 % des cas recensés contre 25 % de chiens et 3 % d'autres espèces.

Concernant les différentes races mises en causes, on a une répartition très variée ne permettant pas d'en tirer des conclusions probantes, et un certain nombre de fiches ne contiennent, de plus, pas de précisions sur la race de l'animal.

2.1.3. Age des animaux

Comme précisé dans la partie 1, nous avons réalisé 4 classes d'âges allant de très jeunes à âgés en passant par les jeunes et les adultes, sachant que les animaux considérés comme très jeunes ont moins de 2 mois, les jeunes ont entre 2 mois et 1 an, les adultes de 1 à 8 ans et enfin les animaux considérés comme âgés sont tous les animaux ayant plus de 8 ans. Le tableau VIII présente les résultats obtenus.

Tableau VIII : Répartition des cas selon les classes d'âges

Source : CNITV

Age	Nombre de cas	Pourcentage total	Pourcentage du nombre de cas dont on connaît l'âge
Inconnu	368	40 %	/
Très jeune	39	4 %	7 %
Jeune	194	22 %	36 %
Adulte	251	28 %	47 %
Agé	49	6 %	10 %

Ainsi, si on résonne sur le nombre de cas dont les classes d'âges sont connues, on a 43 % d'animaux jeunes ou très jeunes soit 43 % d'animaux de moins de 1 an, 47 % d'adultes et 10 % d'animaux de plus de 8 ans. Si on considère que les animaux jeunes ou âgés sont plus vulnérables, on a alors 53 % d'animaux « vulnérables » et 47 % d'animaux adultes.

2.2. Intoxications chez le chien et le chat

Dans cette partie, nous allons nous intéresser tout d'abord aux huiles essentielles principalement impliquées dans les cas recensés au CNITV, leur composition et les principales voies d'administration, puis nous verrons quelles sont les principales circonstances des intoxications et leur gravité lorsqu'on les connaît.

2.2.1. Huiles essentielles principalement impliquées et voies d'administration

2.2.1.1. Voies d'administration

Le tableau suivant (Tableau IX) présente la répartition des cas recensés selon la voie d'administration lorsque celle-ci est connue.

Tableau IX : Répartition des cas selon la voie d'administration

Source : CNITV

Voie d'administration	Nombre de cas	Pourcentage total
Cutanée	560	62 %
Orale	279	31 %
Respiratoire	33	3,7 %
Auriculaire	1	0,1 %
Mixte	4	0,4 %
Inconnue	24	2,8 %

Lorsqu'on compare les différentes voies d'administration, on remarque ainsi une majorité d'expositions cutanées qui représentent 62 % du pourcentage total des cas recensés. Viennent ensuite les voies orale avec 31 % des cas et respiratoire qui représente 3,7 % des cas. On note également 1 cas de toxicité après administration par voie auriculaire. On sait que ce cas est lié à une administration de Melaleuca. Ce cas semble particulièrement intéressant dans la mesure où il semble être en corrélation avec les données bibliographiques. Nous le développerons ainsi dans la discussion qui suivra. (17)

2.2.1.2. Huiles essentielles principalement mises en causes dans les cas d'intoxications

Parmi les 901 fiches recensées, nous avons tout d'abord observé la répartition globale des toxiques mis en cause selon le codage du logiciel V-Tox, toutes voies d'administration confondues. Le tableau suivant (Tableau X) présente ainsi l'ensemble des toxiques qui ont été renseignés.

Tableau X : Répartition des cas selon la nature du toxique renseigné dans V-Tox

Source : CNITV

Nom du toxique codé dans V-Tox	Nombre de cas	Pourcentage du nombre de cas total
Huile Essentielle	390	43 %
Neem	229	25 %
Géranjol	201	22 %
Lavande	28	3 %
Melaleuca	18	2 %
Eucalyptus	11	1,2 %
Citronnelle	11	1,2 %
Menthol	6	0,7 %
Gaulthérie	3	0,3 %
Romarin	2	0,2 %

Ensuite, la voie cutanée étant la voie d'administration majoritaire, nous avons décidé de nous intéresser plus précisément à la répartition des cas selon le toxique en cause pour la voie cutanée. Nous avons ainsi analysé les fiches une par une, notamment celles qui étaient codées sous le nom « Huile Essentielle » afin de préciser la composition des huiles essentielles lorsque celles-ci étaient connues. Le cas échéant, nous avons regroupé les cas sous le nom de « composition inconnue ». Certaines fiches contiennent plus d'un composant, c'est pourquoi il est normal d'obtenir un nombre plus important de toxiques que de fiches. Le graphique suivant (Figure 14) nous présente ainsi cette répartition pour l'ensemble des cas recensés pour la voie d'exposition cutanée. Notons que les huiles essentielles notées « autres » sont représentées par les huiles essentielles de pin (2 cas), de cannelle (1 cas), de sarriette (1 cas), d'estragon (1 cas) et de thym (1 cas).

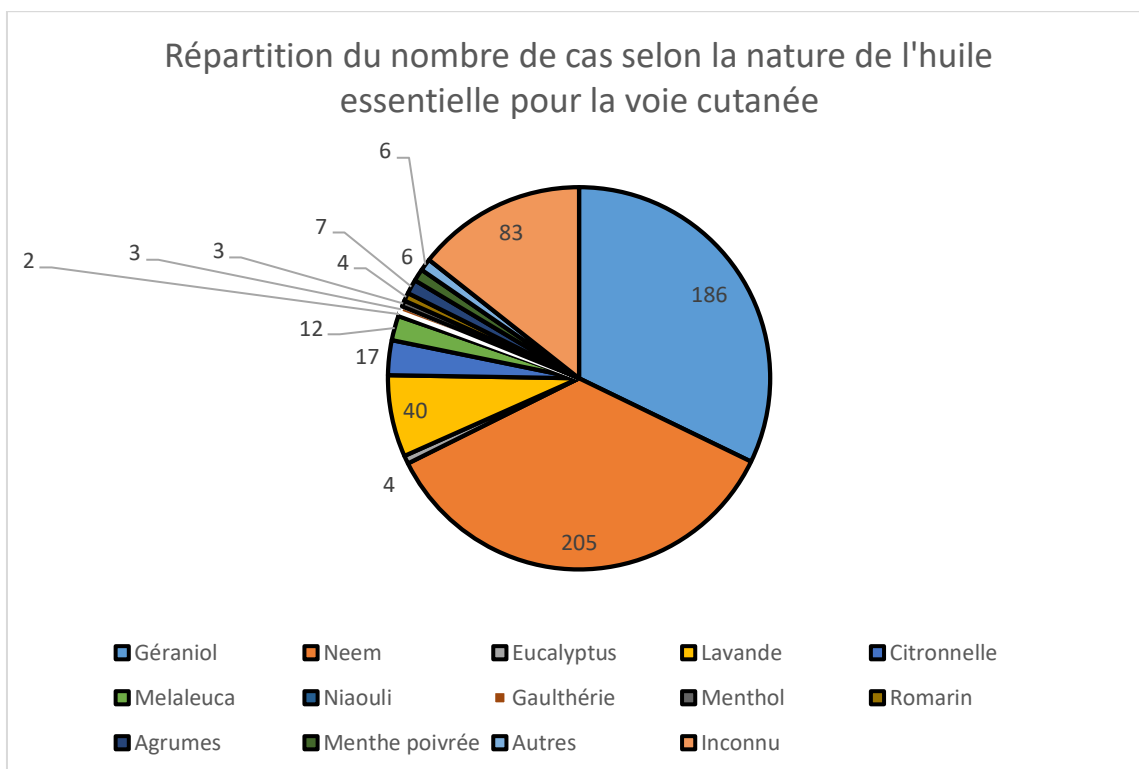


Figure 14 : Répartition du nombre de cas selon la nature de l'huile essentielle utilisée par voie cutanée

Source : CNITV

Ainsi, pour la voie cutanée, qui regroupe, on le rappelle, plus de 60 % des cas d'intoxications recensés, on voit que parmi les compositions les plus souvent retrouvées on a notamment l'huile essentielle de géraniol, que l'on a trouvé dans 182 fiches sur les 560 de la voie cutanée, mais aussi l'huile essentielle de Neem qui représente 205 fiches sur 560, la lavande dans 40 fiches, la citronnelle, dans 17 cas et enfin le Melaleuca dans 12 cas sur les 560. Les autres huiles essentielles sont retrouvées de façon minoritaire. Enfin, dans 14 % des cas d'exposition par voie cutanée, la composition de l'huile essentielle utilisée est inconnue.

2.2.2. Circonstances des intoxications

Dans cette partie, nous allons voir quelles sont les circonstances des intoxications recensées sur l'ensemble des fiches dans un premier temps, puis nous allons voir dans un second temps si l'on peut dégager une ou des circonstances principales en fonction de la voie d'administration. Le tableau XI nous présente ainsi la répartition des principales circonstances des intoxications recensées sur l'ensemble de nos cas de l'étude rétrospective.

Tableau XI : Circonstances des intoxications

Source : CNITV

Circonstances	Nombre de cas	Pourcentage du nombre de cas total
Volontaire / Automédication	508	56 %
Accident	243	27 %
Prescription	65	7,0 %
Environnement	36	4,0 %
Malveillance	3	0,3 %
Inconnues	46	5,1 %

On remarque ainsi que plus de la moitié, soit 56 %, des intoxications font suite à une administration volontaire, dans le cadre d'une automédication de la part du propriétaire. On voit ensuite que l'on retrouve également un nombre non négligeable de cas accidentels, soit ici 27 % du total. Enfin, 7 % des cas font suite à une prescription vétérinaire, 4 % des cas sont liés à la présence de l'huile essentielle dans l'environnement direct de l'animal et une toute petite minorité, soit 3 cas sur 901, sont liés à des actes de malveillance. 5 % des intoxications rapportées présentent des circonstances inconnues. Nous allons maintenant voir s'il est possible de dégager une ou des circonstances majoritaires selon la voie d'administration avec les résultats présentés dans le tableau suivant (Tableau XII).

Tableau XII : Circonstances des intoxications selon la voie d'administration

Source : CNITV

Voie d'administration	Cutanée	Orale	Respiratoire	Auriculaire	Mixte
Circonstances					
Volontaire	432	65	6	1	2
Accident	48	182	13	0	0
Prescription	55	5	4	0	0
Environnement	2	26	8	0	0
Malveillance	1	2	0	0	0
Inconnues	10	9	0	0	0

Ce tableau illustre ainsi que la majorité des cas d'intoxications par voie cutanée sont plutôt liés à une automédication de la part des propriétaires alors que par voie orale, les intoxications semblent généralement plutôt avoir une origine accidentelle. Enfin, pour la voie respiratoire, on a une majorité de cas accidentel ou liés à une inhalation directe d'huiles essentielles présentes

dans l'environnement. La seule exposition par voie auriculaire est d'origine volontaire également.

2.2.3. Sévérité des symptômes

Nous allons voir dans cette partie quelle est la gravité des symptômes observés dans les cas d'intoxications. On rappelle que l'on utilise la dénomination utilisée dans le logiciel V-Tox. Ainsi, les cas considérés comme bénins sont des cas qui ne suscitent pas d'inquiétude particulière, les symptômes se résolvent rapidement, une simple surveillance et/ou décontamination au domicile du propriétaire suffisent souvent. Les cas modérés sont des cas qui nécessitent une consultation vétérinaire, et enfin, les cas sévères engagent le pronostic vital de l'animal et peuvent aboutir à la mort. Le tableau (Tableau XIII) et le diagramme (Figure 15) suivants nous présentent les résultats obtenus.

Tableau XIII : Répartition des cas en fonction de la gravité des symptômes observés au moment de l'appel

Source : CNITV

Gravité des symptômes	Nombre de cas	Pourcentage du nombre de cas total
Aucun symptôme	25	2,8 %
Bénin	295	33 %
Modéré	417	46 %
Sévère	112	12 %
Inconnue	52	6,2 %

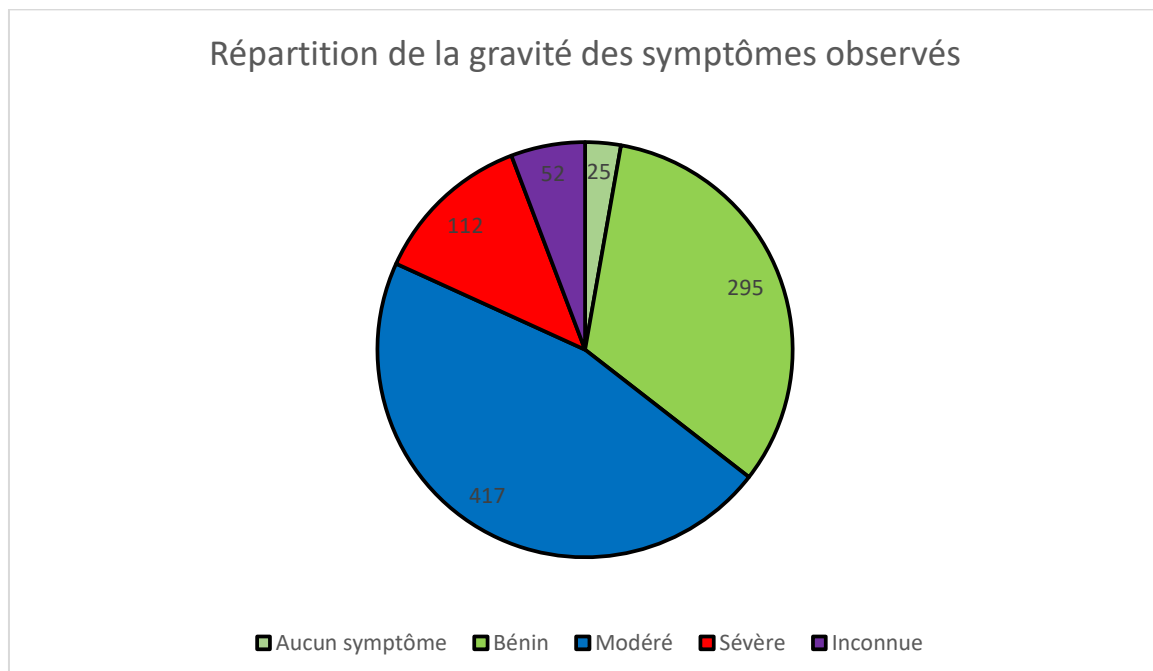


Figure 15 : Diagramme présentant schématiquement la répartition des cas en fonction de la gravité des symptômes observés au moment de l'appel

Source : CNITV

Ainsi, on remarque que l'on a finalement, si on regroupe les cas pour lesquels il n'y a pas de symptômes observés et les cas pour lesquels on a estimé qu'ils sont bénins, environ 36 % d'animaux pour lesquels, soit il n'y a pas de symptômes soit qui présentent des symptômes mineurs, par exemple une hypersalivation, qui peuvent être gérés dans la grande majorité des cas au domicile du propriétaire et se résolvent spontanément, bien souvent dans les 24 heures. On a ensuite 46 %, soit presque la moitié des cas pour lesquels la sévérité est modérée, qui nécessitent tout de même une consultation vétérinaire et très souvent la mise en place d'un traitement éliminatoire, symptomatique et de soutien, et enfin 12 % des cas dont la gravité est sévère, et pour lesquels le pronostic vital de l'animal est en jeu voire dont l'issue peut être fatale. Pour mieux se représenter les conséquences des intoxications aux huiles essentielles chez l'animal, notons que ces 12 % représentent ainsi 112 cas sur les 901 inclus dans cette étude. De plus, si on ajoute à ces cas les 46 % qui ont tout de même nécessité une prise en charge chez un vétérinaire, cela représente ainsi 58 % des animaux qui ont présenté des symptômes d'une gravité modérée à sévère, ce qui montre bien l'importance de ces intoxications et le fait qu'elles peuvent avoir des conséquences non négligeables.

2.3. Principaux signes cliniques observés

2.3.1. Temps d'apparition des symptômes entre le moment présumé de l'exposition et le début des signes cliniques et durée d'évolution

Dans cette partie, nous allons voir tout d'abord quel est le temps moyen d'apparition des symptômes entre le moment présumé de l'exposition, qu'on ne connaît pas toujours, et le début des signes cliniques et nous verrons également la répartition des cas selon différentes fourchettes de temps qui sont retenues dans le logiciel (Tableau XIV). Nous verrons également cette même répartition mais concernant la durée d'évolution des symptômes (Tableau XV). Notons que l'on renseigne un délai inconnu, lorsqu'on a des symptômes mais qu'on ne connaît pas le délai d'apparition ou d'évolution, alors que le délai est absent lorsqu'il n'y a pas de symptômes.

Tableau XIV : Répartition des cas selon le délai d'apparition des symptômes

Source : CNITV

Délai d'apparition des symptômes	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
< 1 heure	228	25 %
1 à 12 heures	357	40 %
12 à 24 heures	82	9 %
1 à 3 jours	44	5 %
3 à 8 jours	15	1,6 %
8 à 15 jours	3	0,4 %
Inconnu	165	18 %
Absent	7	1 %

Ainsi, on remarque que pour la majorité des cas, les symptômes apparaissent assez rapidement après l'exposition aux huiles essentielles. Dans 25 % des cas, on a des signes cliniques présents moins d'une heure après exposition et pour 40 % des animaux, ces signes apparaissent entre 1 et 12 heures après exposition, donc on peut dire qu'au total, on a 65 % des cas pour lesquels les signes cliniques sont présents moins de 12 heures après l'application,

l'ingestion ou l'inhalation. On a tout de même relevé 3 cas pour lesquels les troubles sont apparus dans les 8 à 15 jours. Enfin, en moyenne, on constate que les signes cliniques sont présents dans les 19 heures, soit moins d'un jour, suivant l'exposition. Dans la suite logique, il nous faut maintenant nous intéresser à la durée d'évolution de ces symptômes. C'est ce que nous allons voir dans le tableau suivant (Tableau XV).

Tableau XV : Répartition des cas selon la durée d'évolution des symptômes

Source : CNITV

Durée d'évolution des symptômes	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
< 1 heure	136	15 %
1 à 12 heures	289	32 %
12 à 24 heures	107	12 %
1 à 3 jours	70	7,8 %
3 à 8 jours	45	5 %
8 à 15 jours	16	1,8 %
Plus de 15 jours	10	1,1 %
Inconnue	222	25 %
Absents	6	0,7 %

Concernant la durée d'évolution des symptômes, on note une majorité des cas pour lesquels l'évolution se fait depuis moins de 24 heures avec 15 % des cas évoluant depuis moins d'une heure, 32 % de 1 à 12 heures et 12 % de 12 à 24 heures, soit 59 % des cas évoluant depuis moins de 24 heures au moment de l'appel. On a également 16 cas au total évoluant depuis plus de 8 jours et 10 depuis plus de 15 jours. Cependant, notons que ces données concernant la durée d'évolution sont peu représentatives. En effet, on donne ici la durée d'évolution au moment de l'appel et non une fois le cas résolu. Donc ces données englobent à la fois les cas d'intoxications pour lesquels les symptômes ont été présents puis ont disparu mais aussi les cas pour lesquels les signes cliniques sont présents et continuent d'évoluer.

2.3.2. Signes cliniques observés dans les cas recensés dans l'étude

Nous allons présenter ici les différents signes cliniques recensés dans les fiches sélectionnées pour l'étude et nous avons décidé de les présenter en premier lieu toutes voies d'administration confondues puis de différencier les voies d'administration.

2.3.2.1. Signes cliniques observés toutes voies d'administration confondues et fréquence de ces signes cliniques

Nous avons choisi dans un premier temps de présenter les résultats toutes voies d'administration confondues pour avoir une vue d'ensemble et nous avons regroupé les résultats selon le type de symptômes : digestifs, neurologiques, cutanés, cardio-respiratoires, urinaires, oculaires et signes généraux (Tableaux XVI à XXII).

Tableau XVI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.

Source : CNITV

Signes digestifs	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
Hypersalivation	192	21,3 %
Vomissements	172	19,0 %
Anorexie	72	8,0 %
Diarrhée	53	5,9 %
Ulcère buccaux	11	1,2 %
Coliques	8	0,9 %
Glossite	5	0,6 %
Météorisme	2	0,2 %
Ictère	3	0,3 %
Hépatite clinique	1	0,1 %
Stomatite	2	0,2 %
Dysphagie	3	0,3 %
Haleine anormale	3	0,3 %
Diarrhée hémorragique	3	0,3 %
Constipation	2	0,2 %
Excrétion massive de parasites	1	0,1 %
Ulcères gastro-intestinaux	1	0,1 %
Méléna	1	0,1 %
Régurgitations	2	0,2 %
Augmentation du taux d'amylase sérique	1	0,1 %
Hypoglycémie	1	0,1 %
Protrusion de la langue	1	0,1 %

Ainsi, concernant les principaux signes digestifs rencontrés dans notre étude et engendrés par l'utilisation d'huiles essentielles quelle que soit la dose utilisée, on note :

- une hypersalivation et des vomissements très fréquents, pour 192 et 172 cas respectivement,

- une anorexie et une diarrhée fréquentes, pour 72 et 53 cas respectivement,
- des ulcères buccaux ou une glossite et des douleurs abdominales peu fréquents dans 11, 8 et 5 cas,
- d'autres signes cliniques très rares mais parmi lesquels on peut tout de même noter 3 cas d'ictères parfois associés à une hépatite clinique, 1 cas d'hypoglycémie et 1 cas d'ulcères gastro-intestinaux.

Tableau XVII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.

Source : CNITV

Signes neurologiques	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
Ataxie	127	14,1 %
Trémulations musculaires	114	12,7 %
Agitation	105	11,7 %
Convulsions	44	4,9 %
Hyperesthésie	28	3,1 %
Mydriase	33	3,7 %
Coma	16	1,8 %
Agressivité	17	1,9 %
Myosis	13	1,4 %
Parésie	14	1,6 %
Posture anormale	12	1,3 %
Convulsions cloniques	5	0,6 %
Opisthotonos	3	0,3 %
Vocalises	4	0,4 %
Paralysie	3	0,3 %
Hypertonie localisée	5	0,6 %
Déambulations	1	0,1 %
Faiblesse musculaire	1	0,1 %
Sort les griffes	1	0,1 %
Nystagmus	1	0,1 %
Troubles locomoteurs spastiques	1	0,1 %
Paralysie flasque des postérieurs	1	0,1 %
Troubles neurologiques non précisés	1	0,1 %
Troubles nerveux en hyper	3	0,3 %

A propos des signes neurologiques principalement rencontrés dans notre étude et engendrés par l'utilisation d'huiles essentielles quelle que soit la dose utilisée, on relève ainsi :

- Une ataxie, des trémulations musculaires et une agitation fréquentes pour 127, 114 et 105 cas,
- Des convulsions parfois cloniques, une hyperesthésie parfois associée à des manifestations d'agressivité et une mydriase moyennement fréquentes pour 49 (cas de convulsions de nature non précisée et cas de convulsions cloniques), 28 et 33 cas,
- 16 cas de coma, signe d'intoxications sévères,
- De façon plus rare, des cas de parésie, paralysie ou paralysie flasque des postérieurs
- D'autres signes très rares retrouvés dans le tableau ci-dessus.

Tableau XVIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des troubles cutanés observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.

Source : CNITV

Signes cutanés	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
Erythème cutané	59	6,5 %
Prurit	51	5,7 %
Alopécie	37	4,1 %
Nécrose cutanée	11	1,2 %
Hyper- ou parakératose	6	0,7 %
Œdèmes cutanés	11	1,2 %
Eruption cutanée	6	0,7 %
Chaleur locale au point d'application	1	0,1 %
Allergie cutanée	1	0,1 %
Poils de couleur ou texture anormale	5	0,6 %

Pour les troubles cutanés principalement rencontrés dans notre étude et engendrés par l'utilisation d'huiles essentielles quelle que soit la dose utilisée, on a :

- Un érythème cutané, un prurit et une alopécie assez fréquemment rencontrés, dans 59, 51 et 37 cas respectivement,
- Une nécrose et des œdèmes cutanés peu fréquents dans 11 cas,
- Une hyper- ou para-kératose, des éruptions cutanées, une chaleur locale au point d'application ou des poils de couleur ou texture anormale rares,
- Un cas d'hypersensibilité cutanée.

Tableau XIX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.

Source : CNITV

Signes cardio-respiratoires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
Dyspnée	58	6,4 %
Polypnée	40	4,4 %
Tachycardie	17	1,9 %
Râles bronchiques	7	0,8 %
Œdème pulmonaire	5	0,6 %
Hypotension	5	0,6 %
Toux	5	0,6 %
Pharyngite	4	0,4%
Cyanose	4	0,4 %
Eternuements	5	0,6 %
Bradypnée ou apnée	2	0,2 %
Bradycardie	2	0,2 %
Jetage nasal	3	0,3 %
Jetage hémorragique	1	0,1 %
Extrasystoles	2	0,2 %
Cardiopathie clinique	1	0,1 %

Pour les signes cardio-respiratoires, on observe notamment :

- Une dyspnée associée ou non à une polypnée ainsi qu'une tachycardie pour 58, 40 et 17 cas respectivement donc façon assez fréquente,
- Plus rarement, des râles bronchiques, une hypotension, de la toux ou encore des étternuements pouvant être associés à un jetage nasal,
- 5 cas d'œdème pulmonaires donc un avec des troubles respiratoires sévères.

Dans de plus rares cas, on a également pu relever des troubles urinaires (Tableau XX) et des signes oculaires (Tableau XXI) mais de façon moins fréquentes que les signes décrits précédemment.

Tableau XX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.

Source : CNITV

Signes urinaires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
Incontinence	4	0,4 %
Adipsie	5	0,6 %
Augmentation du taux sérique d'urée	4	0,4 %
Augmentation du taux sérique de créatinine	5	0,6 %
Polydipsie	7	0,8 %

Néphrite clinique	3	0,3 %
Diminution de la densité urinaire	1	0,1 %
Glucosurie	1	0,1 %
Polyurie	1	0,1 %
Cystite	1	0,1 %

Concernant les signes urinaires, on constate effectivement qu'ils sont plus rares que les autres signes décrits. On note tout de même 3 cas de néphrites cliniques et une augmentation des taux d'urée et de créatinine sériques dans 4 et 5 cas respectivement. Cependant, si on rapporte au nombre total de cas, cela représente un faible pourcentage.

Tableau XXI: Tableau récapitulatif des signes oculaires observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.

Source : CNITV

Signes oculaires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
Conjonctivite	3	0,3 %
Larmolement	6	0,7 %
Cécité	3	0,3 %

Les signes oculaires sont également beaucoup moins fréquents, mais on relève tout de même 3 cas de cécité. On ne sait pas s'il s'agit d'une cécité réversible ou non.

Enfin, nous avons également relevé un certain nombre de signes généraux, relativement variés, allant d'une simple prostration à la mort dans 10 cas au total. Nous analyserons ces cas fatals dans la discussion. Le tableau suivant (Tableau XXII) nous présente ces signes généraux.

Tableau XXII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés lors de notre étude avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas.

Source : CNITV

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas
Prostration	239	26,5 %
Hyperthermie	39	4,3 %
Hypothermie	29	3,2 %
Décubitus	13	1,4 %
Douleur	12	1,3 %
Mort subite	10	1,1 %
Boiterie	3	0,3 %
Procidence de la 3 ^{ème} paupière	2	0,2 %
Anémie	3	0,3 %
Déshydratation	3	0,3 %
Muqueuses pâles	1	0,1 %
Leucocytose	2	0,2 %
Leucopénie	1	0,1 %

Thrombocytopénie	1	0,1 %
Augmentation du taux de réticulocytes	1	0,1 %
Congestion des muqueuses	2	0,2 %
Hémorragie d'organe	3	0,3 %
Hypertrophie d'organe	1	0,1 %
Amaigrissement	1	0,1 %
Hyperkaliémie	1	0,1 %
Œdème déclive	1	0,1 %

Parmi les signes généraux observés on relève notamment :

- Une prostration très fréquente, dans 239 cas, c'est le signe clinique le plus fréquemment noté dans l'ensemble de cette étude,
- Une hyperthermie ou a contrario une hypothermie, une douleur associée à un décubitus dans 10 à 39 cas,
- De façon plus rare, des anomalies de la Numération Formule Sanguine avec notamment une anémie pour 3 cas, une leucocytose pour 2 cas ou une leucopénie, une thrombocytopénie et une augmentation du taux de réticulocytes dans 1 cas pour chacun de ces signes.

Bilan :

Pour résumer, on observe une multitude de signes cliniques dans les cas d'intoxications aux huiles essentielles rapportés dans notre étude plus ou moins fréquents, et parmi ces signes on a donc :

- Les signes **les plus fréquents** : **prostration, troubles digestifs** avec hypersalivation, vomissements, diarrhée, douleur abdominale et anorexie, **troubles neurologiques** avec ataxie, trémulations musculaires et agitation, **troubles cutanés** avec prurit, érythème et alopecie et **troubles cardio-respiratoires** avec dyspnée, polypnée et tachycardie,
- Les signes moins fréquents mais notables : ulcère buccaux et ulcères gastro-intestinaux, convulsions parfois cloniques et hyperesthésie, parésie ou paralysie, œdèmes et nécrose cutanées, hypotension, toux, éternuements et jetage, quelque cas de polydipsie ou adipsie et de conjonctivites, hyperthermie ou hypothermie et douleur,
- Des signes rares mais plus sévères : mort subite, coma, œdème pulmonaire, ictère, néphrites cliniques avec augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine, cécité, un cas d'allergie cutanée, anomalies de la Numération Formule Sanguine et déshydratation.

On remarque, de façon assez logique, que les signes les plus fréquents sont plutôt bénins ou modérés alors que les signes les plus rares sont parfois très sévères et peuvent aller jusqu'au coma ou la mort des animaux, que l'on a notée dans 10 cas au total, ce qui est évidemment non négligeable.

Nous allons voir dans un second temps quels sont les signes cliniques observés pour chaque voie d'administration et leur fréquence, en commençant par la voie cutanée, puis la voie orale et nous finirons par la voie respiratoire.

2.3.2.2. Signes cliniques observés pour la voie cutanée et fréquence de ces signes cliniques

De la même façon que précédemment, les tableaux suivants (Tableaux XXIII à XXIX) nous présentent les différents signes cliniques observés dans le cas précis de l'administration par la voie cutanée, qui est la voie d'administration la plus fréquemment relatée dans notre étude et représente, on le rappelle, 62 % des cas totaux.

Tableau XXIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes digestifs	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Hypersalivation	94	10,4 %	16,8 %
Vomissements	79	8,8 %	1,4 %
Anorexie	46	5,1 %	8,2 %
Diarrhée	26	2,9 %	4,6 %
Ulcère buccaux	4	0,4 %	0,7 %
Coliques	4	0,4 %	0,7 %
Glossite	3	0,3 %	0,5 %
Météorisme	2	0,2 %	0,4 %
Ictère	1	0,1 %	0,2 %
Hépatite clinique	1	0,1 %	0,2 %
Stomatite	1	0,1 %	0,2 %
Dysphagie	1	0,1 %	0,2 %
Ulcères gastro-intestinaux	1	0,1 %	0,2 %
Régurgitations	1	0,1 %	0,2 %
Augmentation du taux d'amylase sérique	1	0,1 %	0,2 %
Hypoglycémie	1	0,1 %	0,2 %
Protrusion de la langue	1	0,1 %	0,2 %

Tableau XXIV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes neurologiques	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Ataxie	95	10,5 %	17 %
Trémulations musculaires	81	9,0 %	14,5 %
Agitation	81	9,0 %	14,5 %
Convulsions	25	2,8 %	4,5 %
Hyperesthésie	23	2,6 %	4,1 %
Mydriase	21	2,3 %	3,8 %
Coma	13	1,4 %	2,3 %
Agressivité	13	1,4 %	2,3 %
Myosis	11	1,2 %	2,0 %
Parésie	10	1,1 %	1,8 %
Posture anormale	8	0,9 %	1,4 %
Convulsions cloniques	4	0,4 %	0,7 %
Opisthotonos	3	0,3 %	0,5 %
Vocalises	3	0,3 %	0,5 %
Paralyse	3	0,3 %	0,5 %
Hypertonie localisée	3	0,3 %	0,5 %
Déambulations	1	0,1 %	0,2 %
Faiblesse musculaire	1	0,1 %	0,2 %
Sort les griffes	1	0,1 %	0,2 %
Nystagmus	1	0,1 %	0,2 %
Troubles locomoteurs spastiques	1	0,1 %	0,2 %
Paralyse flasque des postérieurs	1	0,1 %	0,2 %
Troubles neurologiques non précisés	1	0,1 %	0,2 %

Tableau XXV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cutanés observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes cutanés	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Erythème cutané	56	6,2 %	10 %
Prurit	43	4,8 %	7,7 %
Alopécie	36	4,0 %	6,4 %
Nécrose cutanée	10	1,1 %	1,8 %
Hyper ou parakératose	5	0,6 %	0,9 %
Œdèmes cutanés	8	0,9 %	1,4 %
Eruption cutanée	6	0,7 %	1,1 %
Chaleur locale au point d'application	1	0,1 %	0,2 %
Allergie cutanée	1	0,1 %	0,2 %
Poils de couleur ou texture anormale	4	0,4 %	0,7 %

Tableau XXVI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes cardio-respiratoires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Dyspnée	43	4,8 %	7,7 %
Polypnée	31	3,4 %	5,5 %
Tachycardie	11	1,2 %	2,0 %
Râles bronchiques	7	0,8 %	1,3 %
Œdème pulmonaire	5	0,6 %	0,9 %
Hypotension	5	0,6 %	0,9 %
Toux	4	0,4 %	0,7 %
Pharyngite	4	0,4%	0,7 %
Cyanose	3	0,3 %	0,5 %
Eternuements	3	0,3 %	0,5 %
Bradypnée ou apnée	2	0,2 %	0,4 %
Bradycardie	1	0,1 %	0,2 %
Jetage nasal	1	0,1 %	0,2 %
Jetage hémorragique	1	0,1 %	0,2 %

Tableau XXVII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes urinaires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Incontinence	4	0,4 %	0,7 %
Adipsie	2	0,2 %	0,4 %
Augmentation du taux sérique d'urée	2	0,2 %	0,4 %
Augmentation du taux sérique de créatinine	2	0,2 %	0,4 %
Polydipsie	1	0,1 %	0,2 %
Néphrite clinique	1	0,1 %	0,2 %

Tableau XXVIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes oculaires observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes oculaires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Conjonctivite	3	0,3 %	0,5 %
Larmoiement	3	0,3 %	0,5 %
Cécité	2	0,2 %	0,4 %

Tableau XXIX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés pour la voie cutanée avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Prostration	161	17,9 %	28,8 %
Hyperthermie	29	3,2 %	5,1 %
Hypothermie	27	3,0 %	4,8 %
Décubitus	12	1,3 %	2,1 %
Douleur	8	0,9 %	1,4 %
Mort subite	6	0,7 %	1,1 %
Boiterie	2	0,2 %	0,4 %
Procidence de la 3 ^{ème} paupière	2	0,2 %	0,4 %
Anémie	2	0,2 %	0,4 %
Déshydratation	2	0,2 %	0,4 %
Muqueuses pâles	1	0,1 %	0,2 %
Leucocytose	1	0,1 %	0,2 %
Leucopénie	1	0,1 %	0,2 %
Thrombocytopénie	1	0,1 %	0,2 %
Augmentation du taux de réticulocytes	1	0,1 %	0,2 %
Congestion des muqueuses	1	0,1 %	0,2 %
Hémorragie d'organe	1	0,1 %	0,2 %
Hypertrophie d'organe	1	0,1 %	0,2 %
Amaigrissement	1	0,1 %	0,2 %

Ainsi, dans le cas de l'exposition par voie cutanée, on remarque globalement que la tendance qui se dessine au niveau du tableau clinique est la même que la tendance générale observée pour toutes les voies d'administrations confondues vue dans le paragraphe précédent, ce qui s'explique notamment par le fait que le nombre de cas d'exposition par voie cutanée est majoritaire dans cette étude, donc en toute logique la tendance qui se profile est la même. On note ainsi :

- Les signes **les plus fréquents** : **prostration** (67 % des cas de prostration sont répertoriés pour la voie cutanée), **troubles digestifs** avec hypersalivation (49 % des cas d'hypersalivation), vomissements (46 % des cas de vomissements), diarrhée (49 % des cas de diarrhée) et anorexie (64 % des cas d'anorexie), **troubles neurologiques** avec ataxie (75 % des cas d'ataxie), trémulations musculaires (71 % des cas de trémulations) et agitation (77 % des cas d'agitation), **troubles cutanés** avec prurit (84 % des cas de prurit), érythème (95 % des cas d'érythème) et alopecie (97 % des cas d'alopecie) et **troubles cardio-respiratoires** avec dyspnée (74 % des cas de dyspnée), polypnée (78 % des cas de polypnée) et tachycardie (65 % des cas de tachycardie),
- Les signes moins fréquents mais notables : ulcères buccaux et ulcères gastro-intestinaux, convulsions parfois cloniques (57 % des cas de convulsions) et hyperesthésie, parésie ou paralysie, œdèmes et nécrose cutanées, hypotension, toux, éternuements et jetage, quelque cas de polydipsie ou adipsie, 100 % des cas de conjonctivites, hyperthermie ou hypothermie et douleur,

- Des signes rares mais plus sévères : 6 morts subites sur les 10 totales, 13 cas de coma sur les 16 totaux, des ictères, 100 % des cas d'œdèmes pulmonaires, des néphrites cliniques avec augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine, le seul cas d'allergie cutanée, toujours des anomalies de la Numération Formule Sanguine et des déshydratations.

En conclusion, on note que pour l'exposition cutanée, on a une grande majorité de troubles neurologiques et cutanés qui représentent la quasi-totalité des cas observés. On observe également des troubles digestifs à hauteur d'environ 50 % des cas de troubles digestifs observés, mais aussi dans de plus rares cas, des troubles sévères. Notamment, on relate pour cette voie d'administration 6 morts sur les 10 observées au total et 13 cas de coma sur les 16 mais également plus de 70 % des cas totaux de dyspnée et polypnée et la totalité des cas d'œdème pulmonaires. Il semble donc que les signes cliniques les plus sévères apparaissent suite à administration par voie cutanée des huiles essentielles.

Nous avons également observé quels étaient les différents signes cliniques observés en fonction de la composition des huiles essentielles pour la voie cutanée, comme nous disposions de la composition exacte des huiles essentielles pour certaines fiches. Le tableau suivant (Tableau XXX) est un tableau récapitulatif de ces signes cliniques observés en fonction de la composition des huiles essentielles administrées par voie cutanée lorsque celle-ci est connue.

Tableau XXX : Tableau récapitulatif des signes cliniques observés exprimés en nombre de cas en fonction de la composition des huiles essentielles administrées par voie cutanée lorsque celle-ci est connue. n représente le nombre total de cas.

Source : CNITV

Huile essentielle	Eucalyptus (n = 11)	Géraniole (n = 201)	Lavande (n = 28)	Melaleuca (n = 18)	Neem (n = 229)	Citronnelle (n = 11)	Menthe poivrée (n = 6)	Gaulthérie (n = 3)	Niaouli (n = 2)
Mort subite	/	2	/	/	4	/	/	/	/
Prostration	2	53	9	2	48	9	1	/	2
Hypersalivation	1	23	3		37	7	1	/	1
Ataxie	/	28	5	2	34	1	1	/	1
Cécité	/	/	/	/	/	/	/	/	1
Trémulations musculaires	/	22	7	3	32	1	/	/	/
Agitation	/	18	5	/	58	3	/	/	1
Vomissements	/	35	2	/	26	4	1	/	1
Dyspnée	1	12	2	3	1	3	1	/	/
Anorexie	1	18	1	1	19	3	/	1	/
Polypnée	/	3	1	/	19		/	/	/
Convulsions	/	/	2	1	16	2	/	/	/
Hyperthermie	/	12	/	1	11	3	/	/	/
Erythème cutané	/	24	1	/	21	1	/	/	1
Hypothermie	/	10	5	/	6	/	/	/	/
Prurit	/	18	1	/	16	/	/	/	/
Alopécie	/	17	1	/	13	/	/	/	/
Diarrhée	/	12	1	/	8	/	1	/	1
Déshydratation	/	/	1	/	1	/	/	/	/
Coma	/	5	3	/	2	/	/	/	/
Mydriase	/	3	1	/	12	1	/	/	/
Parésie	/	3	/	/	2	/	/	/	/
Myosis	1	2	/	/	4	1	1	/	/

Tachycardie	/	1	/	/	7	/	/	/	/
Œdème pulmonaire	/	4	/	/	/	1	/	/	/
Nécrose cutanée	/	6	/	/	2	/	/	/	/
Eruption cutanée	/	2	/	/	1	1	/	/	/
Œdème cutané	/	1	/	1	3	1	/	/	/
Râles bronchiques	/	2	/	/	3	/	/	/	/
Opisthotonos	/	1	/	/	/	1	/	/	/
Hypotension	/	2	3	/	/	/	/	/	/
Douleur	/	2	/	/	/	/	/	/	/
Glossite	/	1	/	/	1	1	/	/	/
Toux	/	3	/	/	1	1	/	/	/
Conjonctivite	/	1	/	/	/	/	/	/	/
Agressivité	/	4	1	/	8	/	/	/	/
Hyperparakérose ou	/	1	/	/	1	/	/	/	/
Pharyngite	/	3	/	1	/	/	/	/	/
Ulcères buccaux	/	2	/	/	2	1	/	/	/
Coliques	/	2	/	/	/	1	/	/	1
Bradypnée	/		/	/	1	/	/	/	/
Jetage nasal	/	1	/	/	/	/	/	/	/
Larmoiement	/	1	/	/	1	/	/	/	/
Stomatite	/	/	/	/	1	/	/	/	/
Vocalises	1	/	/	/	1	1	1	/	/
Jetage hémorragique	/	1	/	/	/	/	/	/	/
Leucocytose	/	2	/	/	/	/	/	/	/
Leucopénie	/	1	/	/	/	/	/	/	/
Chaleur locale au point d'application	/	/	1	/	/	/	/	/	/
Poils de couleur ou texture anormale	/	2	/	/	1	/	/	/	/
Déambulations	/	/	/	/	1	/	/	/	/
Eternuements	/	1	1	/	1	/	/	/	/
Polydipsie	/	/	/	/	/	/	/	1	/
Adipsie	/	2	/	/	/	/	/	/	/
Allergie cutanée	/	/	1	1	1	/	1	1	/
Néphrite clinique	/	/	/	1	/	/	/	/	/
Augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine	/	1	/	1	/	/	/	/	/
Paralysie	/	2	/	1	1	/	/	/	/
Dysphagie	/	1	/	/	/	/	/	/	/
Thrombocytopénie	/	1	/	/	/	/	/	/	/
Anémie	/	1	/	/	1	/	/	/	/

Ulcère gastro-intestinaux	/	1	/	/	/	/	/	/	/
Cyanose	/	/	/	/	3	/	/	/	/
Hypoglycémie	/	/	/	/	1	/	/	/	/
Hémorragie d'organe	/	/	/	/	1	/	/	/	/

Ainsi, concernant les signes cliniques que l'on a observés en fonction de la composition, voici les différentes tendances qui se dessinent :

- Pour l'huile essentielle d'Eucalyptus, on a eu très peu de cas, mais on a noté une prostration, une hypersalivation, une dyspnée et des troubles neurologiques mineurs avec un myosis et des vocalises,
- Pour l'huile essentielle de géraniole, on a beaucoup plus de cas et on relève : 2 morts subites, une prostration très fréquente, des troubles digestifs avec une majorité de vomissements mais aussi des ulcères buccaux, des troubles neurologiques avec une ataxie fréquente et 5 cas de coma mais pas de convulsions et des troubles cutanés qui semblent également fréquents avec un prurit, une alopecie et une nécrose cutanée. Les ulcères buccaux et les troubles cutanés suggèrent un caractère relativement irritant pour cette huile essentielle,
- Pour la lavande, nous avons : une majorité de troubles neurologiques avec des trémulations musculaires, une ataxie, une agitation, des convulsions et 3 cas de coma mais aussi des troubles généraux en « hypo » avec une hypothermie associée à une hypotension,
- Pour le Melaleuca : également des troubles neurologiques avec des trémulations musculaires et une ataxie, mais aussi une dyspnée et on a relevé un cas de néphrite clinique avec une augmentation notable des taux d'urée et de créatinine sériques,
- Pour le neem : une prostration et une hypersalivation fréquentes, des troubles neurologiques avec ataxie et plutôt troubles en « hyper » avec trémulations musculaires, agitation, mydriase et convulsions, pouvant aller jusqu'au coma et des troubles cutanés avec prurit, alopecie, érythème et œdème cutané. On note également des ulcères buccaux et des troubles respiratoires assez sévères avec notamment une cyanose et des râles bronchiques. On a également 4 morts subites pour cette huile essentielle,
- Pour la citronnelle : une majorité de signes digestifs qui peuvent être sévères avec notamment une hypersalivation et des vomissements mais aussi des ulcères buccaux, une glossite et des douleurs abdominales. On a aussi quelques cas de convulsions et un œdème pulmonaire,
- Pour la menthe poivrée : des signes digestifs avec hypersalivation, vomissements et diarrhée, neurologiques avec ataxie et myosis et respiratoires avec une dyspnée,
- Pour la gaulthérie : on a montré seulement des signes digestifs avec anorexie et polydipsie et un cas d'allergie cutanée,
- Enfin, pour le niaouli, on a des signes digestifs et neurologiques peu spécifiques. Un cas de cécité a également été mis en évidence.

2.3.2.3. Signes cliniques observés pour la voie orale et fréquence de ces signes cliniques

Dans un second temps, nous allons nous intéresser aux signes cliniques notés dans le cas de l'administration par voie orale des huiles essentielles. On rappelle que cette voie d'administration représente 31 % des cas totaux observés lors de cette étude. Les tableaux suivants (Tableaux XXXI à XXVII) nous présentent ces résultats.

Tableau XXXI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes digestifs	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie orale
Hypersalivation	83	9,2 %	29,7 %
Vomissements	89	9,9 %	31,9 %
Anorexie	24	2,7 %	8,6 %
Diarrhée	26	2,9 %	9,3 %
Ulcère buccaux	7	0,8 %	2,5 %
Coliques	4	0,4 %	1,4 %
Glossite	2	0,2 %	0,7 %
Ictère	2	0,2 %	0,7 %
Stomatite	1	0,1 %	0,4 %
Dysphagie	2	0,2 %	0,7 %
Régurgitations	1	0,1 %	0,4 %
Haleine anormale	3	0,3 %	1,1 %
Diarrhée hémorragique	3	0,3 %	1,1 %
Constipation	2	0,2 %	0,7 %
Excrétion massive de parasites	1	0,1 %	0,4 %
Méléna	1	0,1 %	0,4 %

Tableau XXXII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes neurologiques	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie orale
Ataxie	23	2,6 %	8,2 %
Trémulations musculaires	17	1,9 %	6,1 %
Agitation	19	2,1 %	6,8 %
Convulsions	15	1,7 %	5,4 %
Hyperesthésie	5	0,6 %	1,8 %
Mydriase	8	0,9 %	2,9 %
Coma	3	0,3 %	1,1 %
Agressivité	3	0,3 %	1,1 %
Myosis	1	0,1 %	0,4 %
Parésie	4	0,4 %	1,4 %
Posture anormale	4	0,4 %	1,4 %
Convulsions cloniques	1	0,1 %	0,4 %
Vocalises	1	0,1 %	0,4 %
Troubles nerveux en hyper	3	0,3 %	1,1 %

Tableau XXXIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cutanés observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes cutanés	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Prurit	4	0,4 %	1,4 %
Alopécie	3	0,3 %	1,1 %
Nécrose cutanée	1	0,1 %	0,4 %
Hyper ou parakératose	1	0,1 %	0,4 %
Œdèmes cutanés	3	0,3 %	1,1 %

Tableau XXXIV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes cardio-respiratoires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Dyspnée	7	0,8 %	2,5 %
Polypnée	7	0,8 %	2,5 %
Tachycardie	6	0,7 %	2,1 %
Eternuements	1	0,1 %	0,4 %
Bradycardie	1	0,1 %	0,4 %
Extrasystoles	2	0,2 %	0,7 %
Cardiopathie clinique	1	0,1 %	0,4 %

Tableau XXXV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes urinaires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Adipsie	3	0,3 %	1,1 %
Augmentation du taux sérique de créatinine	1	0,1 %	0,4 %
Polyurie	1	0,1 %	0,4 %
Néphrite clinique	2	0,2 %	0,7 %
Cystite	1	0,1 %	0,4 %
Diminution de la densité urinaire	1	0,1 %	0,4 %
Glucosurie	1	0,1 %	0,4 %

Tableau XXXVI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes oculaires observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes oculaires	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Larmoiement	2	0,2 %	0,7 %
Cécité	1	0,1 %	0,4 %

Tableau XXXVII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés pour la voie orale avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Prostration	63	7,0 %	22,6 %
Hyperthermie	8	0,9 %	2,9 %
Décubitus	1	0,1 %	0,4 %
Douleur	4	0,4 %	1,4 %
Boiterie	1	0,1 %	0,4 %
Déshydratation	1	0,1 %	0,4 %
Leucocytose	1	0,1 %	0,4 %
Congestion des muqueuses	1	0,1 %	0,4 %
Hémorragie d'organe	2	0,2 %	0,7 %
Hyperkaliémie	1	0,1 %	0,4 %
Œdème décline	1	0,1 %	0,4 %

En conclusion, dans le cas de l'exposition par voie orale, on remarque globalement la présence des mêmes signes cliniques que pour la voie cutanée. En revanche, la différence réside dans la fréquence de ces signes observés par rapport à la voie cutanée. En effet, en ce qui concerne les signes digestifs, on a toujours une hypersalivation, des vomissements, de l'anorexie et une diarrhée parfois hémorragique. Cependant, on remarque que ces signes digestifs sont beaucoup plus fréquents pour la voie orale que pour la voie cutanée. Ainsi, on note une hypersalivation dans 29,7 % des cas d'exposition pour la voie orale contre 16,8 % des cas d'exposition pour la voie cutanée. Idem, pour les vomissements, on a ici 31,9 % des cas contre 1,4 % seulement pour la voie cutanée, et 9,3 % de diarrhées contre 4,6 %. Les cas d'anorexie sont sensiblement identiques pour les deux voies d'administration avec 8,6 et 8,2 %. Au contraire, on observe plus de cas de troubles neurologiques et cutanés dans le cas de l'exposition par voie cutanée. On a ainsi 8,2 % d'ataxie pour la voie orale contre 17 % pour la voie cutanée, 6,8 % d'agitation contre 14,5 %, 6,1 % de trémulations musculaires contre 14,5 %. En revanche, on a 5,4 % de convulsions contre 4,5 % pour la voie cutanée. Ensuite, pour les troubles cutanés, on remarque de rares cas de prurit, alopecie et œdèmes cutanés mais tout de même présents, alors que ceux-ci sont plus fréquents pour l'exposition par voie cutanée, globalement 6 à 7 fois plus de cas par voie cutanée si on compare les proportions. De même, on a quelques cas de dyspnée, polypnée et tachycardie mais en proportion moins importante que pour la voie cutanée. Les reste des signes cliniques, urinaires, oculaires et généraux sont

sensiblement les mêmes et observés dans des proportions identiques. Ces signes, incluant adipsie, néphrite clinique, cécité, douleur, hyperthermie et hémorragie d'organes restent rares. En revanche, les cas de prostration sont toujours fréquents.

En bilan, pour la voie orale, on note globalement des signes cliniques identiques à ceux observés par voie cutanée. En revanche, on a une **plus grande proportion de signes digestifs** et à l'inverse une **plus petite proportion de troubles neurologiques et cutanés**, sauf dans le cas des convulsions que l'on retrouve autant par voie orale, soit 15 cas, que par voie cutanée. Nous n'avons **pas** observé de cas **de mort subite** pour cette voie d'administration, mais le nombre de cas est aussi bien inférieur. Nous avons cependant relevé 3 cas de coma, ce qui suggère tout de même des signes neurologiques sévères dans de rares cas.

2.3.2.4. Signes cliniques observés pour la voie respiratoire et fréquence de ces signes cliniques

Pour finir, les tableaux suivants (Tableaux XXXVIII à XLIII) nous présentent l'ensemble de signes cliniques observés dans le cas de l'administration par inhalation. Le nombre total de cas (noté n) est ici précisé afin de mieux se représenter l'importance relative des signes cliniques observés, l'effectif total étant plus faible que pour les autres voies d'administration.

Tableau XXXVIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes digestifs observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes digestifs	Nombre de cas (n = 33)	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie respiratoire
Hypersalivation	8	0,9 %	24,2 %
Vomissements	4	0,4 %	12,1 %
Anorexie	1	0,1 %	3,0 %
Diarrhée	1	0,1 %	3,0 %

Tableau XXXIX : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes neurologiques observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes neurologiques	Nombre de cas (n = 33)	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie respiratoire
Ataxie	8	0,9 %	24,2 %
Trémulations musculaires	2	0,2 %	6,0 %
Agitation	4	0,4 %	12,1 %
Convulsions	3	0,3 %	9,0 %
Mydriase	4	0,4 %	12,1 %
Myosis	1	0,1 %	3,0 %

Tableau XL : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes cardio-respiratoires observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes cardio-respiratoires	Nombre de cas (n = 33)	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie respiratoire
Dyspnée	8	0,8 %	24,2 %
Polypnée	2	0,2 %	6,0 %
Eternuements	1	0,1 %	3,0 %
Toux	1	0,1 %	3,0 %
Jetage nasal	2	0,2 %	6,0 %
Cyanose	1	0,1 %	3,0 %

Tableau XLI : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes urinaires observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes urinaires	Nombre de cas (n = 33)	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Augmentation du taux sérique d'urée	2	0,2 %	6,0 %
Augmentation du taux sérique de créatinine	2	0,2 %	6,0 %

Tableau XLII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes oculaires observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes oculaires	Nombre de cas (n = 33)	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Larmolement	1	0,1 %	3,0 %

Tableau XLIII : Tableau récapitulatif de l'ensemble des signes généraux observés pour la voie respiratoire avec le nombre de cas observés pour chaque symptôme associé au pourcentage du nombre total de cas et au pourcentage du nombre de cas pour cette voie d'administration.

Source : CNITV

Signes généraux	Nombre de cas (n = 33)	Pourcentage du nombre total de cas	Pourcentage du nombre de cas pour la voie cutanée
Prostration	11	1,2 %	33 %
Hyperthermie	1	0,1 %	3,0 %
Hypothermie	2	0,2 %	6,0 %
Mort subite	4	0,4 %	12,1 %

Ainsi, en ce qui concerne la voie respiratoire, on a beaucoup moins de cas récoltés, seulement 3,7 % du total soit 33 cas. Les signes digestifs observés sont classiques et regroupent une hypersalivation fréquente dans quasi 1 cas sur 4 associés à des vomissements dans quasi 1 cas sur 8. On a également des signes neurologiques et très souvent une ataxie dans également près d'1 cas sur 4, et on a relevé 3 cas de convulsions. Dans 1 cas sur 4, on a montré des troubles respiratoires avec principalement une dyspnée. Enfin, on observe également de façon fréquente une prostration dans 33 % des cas et 4 morts subites, ce qui suggère que les signes observés dans le cas de la voie respiratoire semblent fréquemment sévères. Aucun signe cutané n'a été rapporté.

3. Présentation d'un cas recueilli dans le cadre de l'étude prospective

3.1. Elaboration du questionnaire et sa diffusion

L'objectif de l'étude prospective réalisée est de réaliser une continuité par rapport aux observations réalisées lors de l'étude rétrospective. En effet, pour résumer, lors de l'appel reçu au CNITV, nous avons soit un animal venant d'être exposé à une huile essentielle et qui ne présente pas encore de symptômes, on renseignera alors dans la fiche V-Tox « Absence certaine de symptômes », ce qui n'empêche pas une apparition de signes cliniques a posteriori, soit un animal qui présente déjà des signes et sera pris en charge par son vétérinaire traitant ou par ses propriétaires si la prise en charge ne nécessite que des mesures de surveillance et de décontamination pouvant être réalisées à son domicile. Dans les deux cas, on ne connaîtra donc pas l'apparition de signes cliniques a posteriori, on ne saura pas non plus quel traitement sera finalement mis en place et enfin on ne connaîtra pas l'évolution du cas ni son issue. Le but de l'étude prospective est ainsi de compléter les manques de l'étude rétrospective par le biais d'un questionnaire à destination des particuliers, mais surtout des vétérinaires praticiens. Le questionnaire est ainsi composé de plusieurs parties :

- L'identification de l'animal : espèce, race, poids et âge,
- Les éléments de l'examen général de l'animal,
- Des informations concernant l'huile ou les huiles essentielles mises en cause : nature, composition, forme galénique, voie de contamination, dose et fréquence d'administration,
- Les signes cliniques observés ainsi que le délai entre l'exposition et le début des signes cliniques et la durée d'évolution,
- Le traitement précis mis en place,
- Enfin, la partie qui nous intéresse particulièrement dans l'étude prospective, l'évolution : survie, évolution favorable ou non, séquelles, durée d'évolution et suite du traitement envisagée ou mise en place.

Une version complète du questionnaire publié est ainsi présentée dans l'annexe numéro 3. Le questionnaire est ensuite diffusé via les réseaux sociaux mais également et principalement via la plateforme Vetofocus®, qui est un site internet participatif, créé en 2007 et dédié à la profession vétérinaire, sur lequel on trouve de nombreux cas cliniques, des informations sur certains gestes techniques, mais également sur lequel il nous a été possible de diffuser ce questionnaire et de toucher directement les vétérinaires praticiens. Malheureusement, nous n'avons reçu qu'une réponse exploitable à ce questionnaire, ce qui fait qu'une quelconque exploitation de données s'est en toute logique avérée non réalisable. Cependant, nous avons

décidé de présenter le cas recensé via ce questionnaire sous forme d'un cas clinique permettant d'illustrer cette thèse. Nous allons ainsi aborder ce cas dans le paragraphe suivant.

3.2. Cas clinique : intoxication chez un chat européen de 5 mois suite à l'utilisation d'un spray à base d'huiles essentielles de Margosa, citronnelle, géraniole et lavande.

Le cas est celui d'un chat européen de 5 mois, pesant 2,5 kg, présenté chez son vétérinaire traitant après avoir potentiellement ingéré le contenu d'un spray répulsif intérieur et extérieur destiné à l'environnement pour chats de la marque Francodex®, formulé à base d'huiles essentielles. Le spray est composé d'eau florale de lavande, d'huiles essentielles de verveine exotique et de citronnelle, de géraniole à une concentration de 0,2%, et d'extrait de margosa à 0,1%. La propriétaire pulvérise alors une quantité non connue de ce spray sur le sol de sa maison, et 24 heures plus tard, remarque un abattement sévère associé à une ataxie des postérieurs chez son chat. Selon elle, dès que le chat tentait de se lever, il ne parvenait plus à tenir debout seul. Elle remarque également chez son chat la présence d'une lésion au niveau de la langue. Elle soupçonne alors fortement le chat d'avoir léché le sol sur lequel était présent le spray qu'elle avait pulvérisé et décide de consulter sa vétérinaire 48 heures après la potentielle ingestion, qui, en réalité a pu avoir lieu à n'importe quel moment entre la pulvérisation et le début des symptômes. A son admission à la clinique vétérinaire, l'examen clinique révèle une hyperthermie à 39,6 °C, un abattement sévère ainsi que la présence d'un ulcère lingual. Le reste de l'examen, y compris neurologique est dans les normes. L'ataxie n'est plus présente. Un traitement à base de phosphate d'aluminium (Phosphaluvet®) à 145 mg/kg PO trois fois par jour pendant 3 jours, de meloxicam à 0.05 mg/kg PO une fois par jour pendant 3 à 4 jours, et d'amoxicilline et acide clavulanique à 10mg/kg PO deux fois par jour pendant 1 semaine, en cas de surinfection de l'ulcère, est alors mis en place et l'animal rendu à sa propriétaire. Le traitement permet alors une résolution complète des signes et l'issue est favorable.

Partie IV : Discussion

Dans cette partie, nous comparerons dans un premier temps les données obtenues aux données bibliographiques connues et compilées dans la partie II. Nous décrirons également plus précisément certains cas particuliers sur lesquels nous avons trouvé intéressant de nous pencher et enfin nous développerons l'intérêt de l'utilisation des Emulsions Lipidiques Intraveineuses dans le cadre de la prise en charge des intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat.

1. Comparaison des données expérimentales obtenues dans l'étude rétrospective aux données bibliographiques connues sur les intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat

1.1. Circonstances des intoxications, voies d'exposition et espèces touchées

Concernant les circonstances des intoxications, nous remarquons que les données expérimentales sont en accord avec les données bibliographiques recensées précédemment. En effet, nous avons recensé une majorité de cas faisant suite à une exposition volontaire, notamment suite à prescription ou dans la majorité des cas à une automédication de la part des propriétaires avec au total 56 % de cas faisant suite à une automédication et 7 % supplémentaires faisant suite à une prescription vétérinaire soit finalement 63 % de cas d'exposition volontaire. En seconde position, on retrouve 27 % d'expositions accidentelles. La littérature nous mentionne également une majorité d'expositions volontaires, notamment suite à une automédication des propriétaires, mais également des expositions accidentelles, par exemple dans le cas de pots-pourris liquides contenant des huiles essentielles ou d'autres produits type mélange ammoniums quaternaires et huiles essentielles qui peuvent être notamment ingérés par les animaux. (11)

Ensuite, la littérature nous mentionne une très grande majorité d'expositions par voie cutanée, avec notamment, un nombre croissant d'utilisation de répulsifs contre les parasites externes sous forme de spot-on. Nous avons ainsi réalisé le même constat dans notre étude puisque 62 % des cas recensés concernent la voie d'exposition cutanée, qui est donc majoritaire. La lecture précise des cas d'exposition cutanée nous a également permis de mettre en évidence que la quasi-totalité des cas, lorsque la composition des toxiques étaient connue, concernent effectivement l'utilisation de pipettes répulsives sous forme de spot-on ou bien de sprays répulsifs à base de géranjol, margosa, lavande ou citronnelle principalement. On rappelle que ces pipettes ou sprays répulsifs possèdent une AMM biocide et peuvent être vendues sans ordonnance, donc sans prescription, aux particuliers. On peut ainsi notamment se les procurer en grande surface, en vente libre sur internet ou bien en pharmacie. Dans le cas de l'achat en grande surface par exemple, il n'y a aucun conseil associé à la vente du produit et à son utilisation sur l'animal et donc parfois il n'y a pas non plus d'informations particulières concernant les potentiels effets indésirables associés à leur utilisation. (11)

Enfin, nous avons vu dans la littérature que les chats, du fait de leur comportement exploratoire, sont également plus susceptibles d'être exposés que les chiens. On rappelle que nous avons sélectionné, dans le cadre de l'étude seulement les cas pour lesquels l'imputation était certaine ou probable, donc globalement des cas pour lesquels l'exposition est également très probable. Nous avons effectivement relevé 72 % de cas concernant des signes cliniques

observés chez le chat contre 25 % chez le chien, ce qui confirme également les données bibliographiques. (11)

1.2. Pharmacocinétique et métabolisme

Les données dont nous disposons concernant la pharmacocinétique, et à propos tout d'abord de l'absorption des huiles essentielles, nous indiquent une absorption rapide de celles-ci, notamment du fait de leur caractère lipophile, toutes voies d'administration confondues. Ces données semblent également être en corrélation avec nos observations. En effet, on remarque que dans une grande majorité des cas, les signes cliniques apparaissent très rapidement après l'administration, soit moins d'1 heure après l'exposition dans 25 % des cas et de 1 à 12 heures dans 40 % des cas, c'est-à-dire au final moins de 12 heures après exposition dans 65 % des cas, ce qui confirme a priori un délai d'absorption rapide dans la majorité des cas.

Ensuite, concernant le métabolisme hépatique particulier des chats, qui, on le rappelle, ne réalisent pas ou très peu la glucuroconjugaison, et pourraient donc être plus sensibles à certains composés qui sont métabolisés par cette voie, on remarque également que les données vont dans le même sens. En effet, nous avons vu que la plupart des huiles essentielles subissent un métabolisme hépatique et notamment peuvent subir des réactions de phase II, dont la glucuroconjugaison, et que 72 % des cas relevés dans notre étude concernent des chats. De plus, on a également remarqué que les cas de gravité sévère ou modérée concernent en très grande majorité les chats et notamment les 10 cas de morts que l'on a relevés dans notre étude concernent exclusivement des chats. Nous décrirons plus précisément ces cas dans la suite de notre discussion et verrons les conclusions que l'on peut en tirer.

Enfin, nous avons également vu que les capacités de métabolisme, notamment hépatique et rénal, étaient réduites chez l'animal jeune, juvénile ou âgé, ce qui pourrait engendrer une plus grande sensibilité aux huiles essentielles chez ces individus. Dans notre étude, si on résonne sur le nombre de cas dont les classes d'âges sont connues, on a 43 % d'animaux jeunes ou très jeunes soit 43 % d'animaux de moins de 1 an, 47 % d'adultes et 10 % d'animaux de plus de 8 ans. Si on considère que les animaux jeunes ou âgés sont plus vulnérables, on a alors 53 % d'animaux « vulnérables » et 47 % d'animaux adultes. Nous n'avons donc pas pu mettre en évidence de différence nette concernant l'impact de l'âge des animaux sur l'apparition de signes cliniques.

1.3. Comparaison des signes cliniques rapportés dans la littérature et observés dans notre étude

Concernant les signes cliniques rapportés dans la littérature, on constate effectivement que ceux-ci sont en adéquation avec ceux rapportés lors de notre étude, avec notamment des troubles digestifs, neurologiques, des phénomènes d'irritation cutanée, quelques cas d'atteinte hépatique et plus rarement rénale, mais aussi des atteintes respiratoires et cardio-vasculaires. Nous allons voir plus précisément dans le tableau suivant (Tableau XLIV) une comparaison des signes cliniques selon la composition des huiles essentielles lorsque celles-ci sont connues entre les données relevées dans la littérature et les signes cliniques observés dans notre étude et réaliser ainsi un bilan concernant les particularités des signes observés selon la nature de l'huile essentielle employée. Il aurait été particulièrement intéressant de comparer les cas d'intoxications au Pennyroyal, compte tenu de sa toxicité particulière, notamment hépatique, mais nous n'avons malheureusement pas observé de cas dans l'étude rétrospective ou bien

certains signes auraient pu être en adéquation avec une intoxication au Pennyroyal mais nous ne connaissons pas la composition de l'huile essentielle employée.

Tableau XLIV : Comparaison des signes cliniques selon la composition des huiles essentielles lorsque celles-ci sont connues entre les données relevées dans la littérature et les signes cliniques observés dans notre étude, points communs et principales différences notables

Source : personnelle

Huile essentielle	Signes cliniques relevés dans la littérature	Signes cliniques observés dans notre étude	Points communs ou différences notables
Eucalyptus	Digestifs : sensation de brûlure, douleurs abdominale, vomissements, diarrhée Cardio-respiratoires : tachycardie, hypotension, bronchospasmes, œdème pulmonaire dans les cas les plus sévères Neurologiques : tremblements, myosis , convulsions voire coma Cutanés : érythème et éruptions cutanées rares	Digestifs : hypersalivation Respiratoires : dyspnée Neurologiques : myosis , vocalises Prostration	Troubles cutanés non observés dans l'étude Troubles digestifs et respiratoires décrits semblent plus sévères dans la bibliographie, mais nous avons peu de cas dans notre étude
Géranio	Neurologiques : ataxie, coma Cutanés : irritation sévère et sensibilisation Oculaires : conjonctivites dues à l'irritation oculaire	Neurologiques : ataxie, coma Cutanés : prurit, alopecie, nécrose Digestif : vomissements, ulcères buccaux Prostration 2 morts	Signes digestifs observés dans l'étude mais dans la logique du caractère irritant de cette huile essentielle Similitude dans les signes neurologiques et cutanés
Lavande	Neurologiques : en « hypo » , sédation, léthargie Cutanés : réactions allergiques occasionnelles Digestifs : vomissements, anorexie, constipation (effet antispasmodique)	Neurologiques : en « hyper » , trémulations musculaires, ataxie, agitation, convulsions, coma Hypothermie, hypotension	Troubles neurologiques en « hypo » décrits dans la bibliographie et plutôt en « hyper » observés dans l'étude Hypothermie et hypotension en revanche en accord avec la bibliographie
Melaleuca	Neurologiques : en « hypo », dépression, léthargie, coma dans de rares cas Digestifs classiques Cutanés : peu fréquents, allergies cutanées décrites chez l'homme Augmentation des paramètres hépatiques peu fréquente Un cas d'augmentation de l'urée sérique chez un chat sans augmentation conjointe de la créatinine Ototoxicité	Neurologiques : trémulations musculaires, ataxie Respiratoires : dyspnée Urinaires : néphrite clinique avec augmentation des taux d'urée et de créatinine sériques dans 1 cas Ototoxicité dans 1 cas ?	Un cas de néphrite clinique en accord avec la bibliographie, ces cas restent très rares Ototoxicité potentielle (ce cas sera détaillé dans la partie 3.)
Margosa	Digestifs : hypersalivation Neurologiques : en « hyper » chez le chat avec convulsions fréquentes Respiratoires chez le rat : lésions pulmonaires (congestion et hémorragies) Hypoglycémie Diminution de la fertilité chez le rat	Digestifs : hypersalivation , ulcères buccaux Neurologiques : en « hyper » , ataxie, tremblements, agitation, mydriase, convulsions , coma Respiratoires : sévères avec cyanose et râles bronchiques	Troubles cutanés observés dans l'étude non décrits dans la littérature Adéquation des autres données et notamment on a observé 1 cas d'hypoglycémie qui vient appuyer les connaissances sur l'effet hypoglycémiant de cette huile essentielle

		Cutanés : prurit, alopecie, erytheme et oedeme 1 cas d' hypoglycémie et 4 morts	
Citronnelle	Toxicité digestive faible sauf en cas d'aspiration par fausse déglutition où l'on observe alors une détresse respiratoire sévère Cutanés : dermatites de contact fréquentes	Digestifs : hypersalivation, vomissements, ulcères buccaux, glossites, douleur abdominale Neurologiques : convulsions Respiratoires : oedème pulmonaire	Signes cliniques observés dans l'étude semblent plus sévères que ceux décrits dans la littérature, même si peu de cas recensés au final (17 au total) donc il faut rester prudent
Menthe poivrée	Digestifs : sévères avec ulcères buccaux et du tractus digestif, oedème de langue, de l'oropharynx et de l'épiglotte Cardio-respiratoires : tachycardie, dyspnée sévère , augmentation des bruits respiratoires Neurologiques : nystagmus, ataxie , coma Cutanés : réactions allergiques	Digestifs : hypersalivation, vomissements, diarrhée Cardio-respiratoires : dyspnée Neurologiques : ataxie , myosis	Adéquation des signes observés avec la littérature Pas de signes cutanés dans notre étude mais peu de cas également
Gaulthérie	Peu de données	Anorexie et polydipsie Allergie cutanée	Peu de données pour comparer et peu de cas observés également donc trop peu pour conclure mis à part ces observations que l'on peut garder en mémoire
Niaouli	Peu de données	Digestifs et neurologiques peu spécifiques 1 cas de cécité	Peu de données pour comparer et peu de cas observés également donc trop peu pour conclure mis à part ces observations que l'on peut garder en mémoire

Légende :

Points communs notables

Différences notables

2. Focus sur les cas les plus sévères recensés dans l'étude rétrospective et description de ces cas

Lors de notre étude, nous avons recensé un total de 10 morts. Ces cas ont eu lieu dans le cadre d'administration par voies cutanée et respiratoire. Nous n'avons pas noté de cas de mort dans le cas de la voie orale. Parmi les cas de la voie cutanée, qui sont au nombre de 6, nous connaissons la composition de 4 huiles essentielles utilisées et nous avons donc relevé 2 cas suite à l'administration de pipettes répulsives à base de Margosa et 2 cas suite à l'administration de pipettes répulsives à base de géraniole. Pour la voie respiratoire, nous ne connaissons pas la composition exacte des huiles essentielles utilisées. En ce qui concerne les cas d'exposition par voie cutanée, nous avons quelques précisions sur certains cas que nous allons développer ici. Le premier est celui d'un chat européen mâle d'un âge compris entre 2 mois et 1 an, et pesant 2,4 kg, ayant reçu une dose importante d'un répulsif de quantité et de composition inconnue, et qui présente dans les 1 à 12 heures suivant l'administration des convulsions, une hyperthermie et une hypersalivation. Il meurt dans les 24 heures suivant l'administration. Nous avons également le cas de deux chats d'âge et de poids inconnus, ayant reçu chacun une pipette répulsive à base de Margosa, qui ont rapidement présenté des convulsions puis une mort subite. Enfin, parmi 5 chatons de 2 mois ayant reçu chacun une pipette répulsive à base de géraniole, un chaton a trouvé la mort après avoir présenté un œdème aigu du poumon, et un autre a présenté une toux associée à un œdème aigu du poumon, à une dyspnée et à un jetage hémorragique. Nous avons également relevé des cas n'ayant pas abouti à la mort de l'animal mais pour lesquels nous avons des signes neurologiques sévères. Ainsi, nous avons le cas d'un chaton de 600 grammes ayant reçu une pipette répulsive à base de lavande, et ayant présenté un coma associé à une hypotension pendant 48 heures. L'évolution de ce cas a finalement été favorable avec un traitement symptomatique. De la même façon, un chat ayant reçu une pipette à base de lavande a présenté un coma dans les 12 heures et n'avait toujours pas montré d'amélioration au moment de l'appel au CNITV. Ainsi, nous pouvons en conclure que la très grande majorité des cas pour lesquels les signes cliniques sont plus sévères concernent essentiellement voire quasi exclusivement des chats, qui semblent donc être plus sensibles. Les 10 morts concernent ainsi exclusivement des chats. De plus, une seconde remarque qui peut être formulée est le fait que nous avons rencontré des cas sévères voire entraînant la mort, dans la grande majorité des cas suite à administration de produits répulsifs, et dont certains avaient été administrés à dose thérapeutique. Les intoxications ne font donc pas forcément suite à un surdosage même si c'est effectivement le cas dans certains cas. Ainsi, en conclusion de cette partie, nous pouvons remarquer que nous avons relevé plusieurs cas, en nombre non négligeable, dont la sévérité des signes cliniques est importante et dont l'issue peut être fatale, très majoritairement après administration par leur propriétaires de pipette ou produits répulsifs aux animaux, et surtout parfois à dose thérapeutique. Nous avons également constaté que les cas les plus sévères concernent en majorité les chats, et plus précisément, de jeunes chats ou dont le poids est peu important.

3. Comparaison des données bibliographiques et expérimentales dans le cas de l'exposition par voie auriculaire et potentielle ototoxicité du Melaleuca

Une étude réalisée en 2000, par Zhang et Robertson, concernant l'ototoxicité potentielle de l'huile essentielle de Melaleuca, révèle, après instillation de solutions de différentes

concentrations d'huile essentielle de Melaleuca chez des cobayes, une perte d'audition réversible et de nature purement conductrice due à une déficience de la transmission du son de l'oreille externe à la cochlée dans la plupart des cas. Cette étude a également révélé un réel effet ototoxique, mais visible uniquement pour des solutions concentrées à 100 % et pour des sons à haute fréquence, à partir de 20 kHz, car l'huile a un accès à la cochlée à travers la membrane de la fenêtre ronde seulement à haute fréquence. Il semblerait ainsi que l'huile essentielle à 2 % n'ait pas d'effet ototoxique majeur, et des études ont montré que la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de l'huile essentielle d'arbre à thé, pour beaucoup de pathogènes communs, est comprise entre 0.25 et 1 %. Donc, globalement, l'utilisation à des concentrations telles que celles de la CMI ne semblent pas présenter de gros risques, même si dans cette étude, le temps d'instillation n'a pas dépassé 30 minutes. En revanche, dans cette étude, on a réalisé des instillations seulement sur des membranes intactes. On ne sait donc pas quels seraient les effets par exemple sur un tympan non intact. Les limites de cette étude font qu'il reste pour l'instant recommandé d'utiliser une huile essentielle concentrée à 2 % au maximum et sur des membranes intactes. (17)

Dans notre étude rétrospective, nous avons relevé un cas d'intoxication suite à l'administration d'huile essentielle d'arbre à thé par voie auriculaire. Nous avons donc trouvé intéressant de comparer les signes observés à ceux décrits dans l'étude précédente. Le cas est celui d'un chien Cavalier King Charles mâle de 14 mois et de 10 kg, ayant reçu par voie auriculaire 120 gouttes d'un mélange d'huile essentielle de Melaleuca à une concentration inconnue, de lavande aspic et de bois de rose, suite à une automédication de ses propriétaires. Le chien présente alors, moins d'une heure après administration, une ataxie associée à une prostration. Les signes cliniques se sont résolus totalement le lendemain. On ne sait pas cependant si un traitement particulier a été mis en place. Ainsi, les signes cliniques présents ici semblent plutôt être de nature neurologique. Cependant, on peut tout de même se demander si l'ataxie ne serait pas due à une perte d'audition temporaire qui aurait pu avoir lieu par exemple ou bien à une réelle induction de signes neurologiques par l'huile essentielle. On peut par exemple se demander s'il n'y aurait pas eu également une pénétration de l'huile essentielle par voie cutanée qui aurait ainsi pu être à l'origine de signes neurologiques. Nous n'avons malheureusement pas noté d'autres cas pour pouvoir les comparer à l'étude de Zhang et Robertson.

4. Comparaison des cas d'intoxications aux répulsifs à base d'huiles essentielles appliqués par voie cutanée aux cas d'intoxications à des antiparasitaires externes classiques
 - 4.1. Comparaison des cas d'intoxications aux répulsifs contenant des huiles essentielles appliqués par voie cutanée et des cas d'intoxication aux antiparasitaires externes non réputés toxiques chez le chat et le chien comme le fipronil à l'aide des données relatant de l'expérience du CPVL

Le fipronil est un insecticide et acaricide. C'est un phénylpyrazole de formule $C_{12}H_4C_{12}F_6N_4OS$, très largement utilisé comme antiparasitaire externe dans le traitement préventif et curatif des infestations par les puces et par les tiques chez le chien et le chat, sous forme de spot-on ou de spray, depuis de nombreuses années. Le nom déposé de loin le plus connu du grand public de ce produit est le Frontline®, mais en réalité on le trouve également dans plus de 38 génériques différents. Il peut être utilisé seul ou parfois combiné au S-méthoprène et à la perméthrine chez le chien, notamment dans Frontline Tri-Act®. Le fipronil

agit comme un inhibiteur des canaux GABA, bloquant ainsi le transfert des ions chlore au travers de la membrane aux niveaux pré- et post-synaptiques en se fixant dans le canal chlore et provoquant une activité incontrôlée du système nerveux central et la mort des insectes et des acariens. Son absorption cutanée est négligeable, et notamment chez le chat, il a été montré que son absorption transcutanée ainsi que son métabolisme cutané sont faibles. C'est donc une molécule qui ne possède pas ou très peu d'action systémique chez l'animal. Concernant les effets indésirables du fipronil, l'expérience du CPVL montre principalement et dans de très rares cas, chez le chat, des troubles cutanés locaux au niveau du point d'application avec prurit et érythème, une salivation excessive associée parfois à des vomissements et des troubles neurologiques modérés avec ataxie, tremblement, léthargie ou au contraire excitation et hyperesthésie. Chez le chien, on relève les mêmes effets indésirables avec en plus au niveau des troubles cutanés la présence possible de hot-spots. Il a été montré que l'évolution est quasi toujours favorable au bout de quelques heures à 72 heures suite à une prise en charge avec décontamination cutanée, diazépam et fluidothérapie. Notons, en revanche, même si cela n'est pas le sujet de cette thèse, que le fipronil est réputé toxique chez le lapin avec une évolution mortelle dans 70 % des cas, mais qu'il a été montré que l'utilisation d'Emulsions Lipidiques Intraveineuses (ELI) pouvait être bénéfique lors de la prise en charge. Le tableau suivant (Tableau XLV) nous permet ainsi de comparer quelques données connues sur les mécanismes d'action, la cinétique, les DL₅₀ cutanée et orale ainsi que les principaux signes cliniques observés soit après application de pipettes en spot-on contenant du fipronil à dose thérapeutique soit après application de pipettes insectifuges ou répulsives contenant des huiles essentielles.

Tableau XLV : Comparaison des données connues de pharmacocinétique et des principaux effets indésirables observés chez le chien et le chat après utilisation de fipronil et d'huiles essentielles par voie cutanée en spot-on et à dose thérapeutique

Source : Personnelle

	Fipronil	Huiles essentielles par voie cutanée
Utilisation	Insecticide et acaricide	Insectifuge ou répulsif
Mécanisme d'action	Antagoniste des récepteurs GABA	Antagoniste des récepteurs GABA (ex : romarin) ou au contraire agoniste de ces mêmes récepteurs (ex : eucalyptus)
Pharmacocinétique	Absorption cutanée négligeable Distribution orale large principalement dans les graisses et le foie Métabolisme : hépatique lié au CYP3A Elimination : lente, demi-vie plasmatique égale à 175 heures après administration d'une dose unique de 4 mg/kg Excrétion biliaire en majorité avec cycle entéro-hépatique expliquant la demi-vie d'élimination lente	Absorption cutanée non négligeable et souvent rapide Distribution large mais souvent au système nerveux Métabolisme : hépatique Elimination : rapide et majoritairement urinaire Cycle entéro-hépatique pour la menthe poivrée et le Melaleuca
DL₅₀ cutanée	Rat : > 5000 mg/kg	Lapin : de 4230 à plus de 5000 mg/kg
DL 50 orale	Rat : 92 mg/kg Chien : 640 mg/kg (69)	Rat : de 400 mg/kg à plus de 5000 mg/kg

Principaux effets indésirables ou signes cliniques relevés au CPVL et CNITV	Digestifs : hypersalivation et vomissements Neurologiques : ataxie, tremblements, léthargie, excitation ou hyperesthésie Cutanés : locaux avec prurit et érythème	Digestifs : hypersalivation, vomissements, diarrhée, anorexie, ulcères buccaux dans de rares cas Neurologiques : ataxie, trémulations musculaires, agitation ou hyperesthésie, convulsions voire coma, parésie ou paralysie Cutanés : allergie cutanée observée dans un cas, prurit, érythème, alopecie, nécrose et œdème cutanés dans de rares cas Cardio-respiratoires : dyspnée, polypnée Autres : urinaires, oculaires, généraux
Fréquence des effets indésirables observés	Très rares cas soit moins d'un animal sur 10000	Inconnue

Nous n'avons pas pu obtenir de nombre de cas comparables afin de comparer la fréquence des signes cliniques observés ou d'apparition des effets indésirables dans les deux cas sur une année par exemple, ce qui pourrait être une perspective intéressante. On remarque également lorsqu'on compare les deux produits, que certains signes cliniques sont similaires, mais que pour les huiles essentielles, on a d'autres signes, qui restent rares mais sont plus sévères et même à dose thérapeutique, par exemple, des convulsions, un coma ou encore des ulcères buccaux, que l'on n'a pas avec le fipronil. On a relevé également un cas d'allergie cutanée, alors que le fipronil est décrit comme non sensibilisant. De la même façon, cette constatation est à prendre avec précaution, car il est possible que l'on ait utilisé le terme « d'allergie cutanée » dans la fiche V-Tox alors que finalement on avait plutôt une irritation plutôt qu'une réelle allergie cutanée. Les DL₅₀ cutanées et orales semblent en revanche être supérieures pour les huiles essentielles par rapport au fipronil. Et enfin, la pharmacocinétique est également très différente : absorption cutanée négligeable pour le fipronil et importante et souvent rapide pour les huiles essentielles, élimination lente et excrétion biliaire pour le fipronil, élimination rapide et majoritairement urinaire pour les huiles essentielles. En conclusion, si on compare l'utilisation d'un antiparasitaire classique comme le fipronil, réputé non toxique chez l'animal, sauf effets indésirables très rares, à l'utilisation d'huiles essentielles par voie cutanée à visée insectifuge sous forme de spot-on, on note des signes cliniques similaires mais également d'autres signes rares mais plus sévères pour les huiles essentielles, même à dose thérapeutique. Nous ne pouvons pas comparer la fréquence de ces effets indésirables, puisque obtenus pour le fipronil dans le cadre d'un suivi réglementaire de pharmacovigilance incluant les chiffres de vente, alors qu'émanant de simples constatations et d'une étude descriptive dans le cadre des huiles essentielles. Il serait en revanche très intéressant de pouvoir le faire et cela pourrait être une perspective notable que nous retiendrons. (70–72)

4.2. Comparaison des cas d'intoxications aux répulsifs contenant des huiles essentielles appliqués par voie cutanée et des cas d'intoxication à un antiparasitaire externe réputé toxique chez le chat, la perméthrine

Nous avons également décidé de réaliser le même type de comparaison, mais cette fois-ci en comparant les signes cliniques observés dans le cadre, d'un côté d'intoxications à un antiparasitaire réputé toxique chez le chat, qui est la perméthrine, et de l'autre toujours dans le cas d'intoxications observées suite à utilisation d'huiles essentielles par voie cutanée. En effet,

il semblerait que de nombreux signes observés dans notre étude, notamment les signes neurologiques, soient similaires à ceux engendrés dans les cas d'intoxication à la perméthrine chez le chat, en très grande majorité, mais d'ailleurs aussi chez le chien, chez qui ces signes sont plutôt apparentés à des effets indésirables puisque la perméthrine n'est pas réputée toxique chez le chien. La perméthrine appartient à la famille des pyréthrinoïdes, incluant de nombreuses molécules apparentées dont également la cyperméthrine, la deltaméthrine, la tétraméthrine ou encore la transfluthrine. Elle est principalement utilisée comme antiparasitaire externe chez le chien mais aussi comme pesticide agricole. Elle se présente sous forme de spot-on ou de spray mais aussi d'aérosol ou de poudre. Les intoxications à la perméthrine sont fréquentes chez l'animal, en majorité chez le chat et peuvent faire suite à l'administration d'un antiparasitaire pour chien à un chat, au surdosage d'un antiparasitaire sur un chien, au contact d'un chat avec un chien traité ou bien à une exposition accidentelle, volontaire ou non. Le traitement, en cas d'intoxication à la perméthrine inclut un traitement éliminatoire avec décontamination cutanée, ELI à 20 % à renouveler si besoin et éventuellement une fluidothérapie ainsi qu'un traitement symptomatique des troubles neurologiques à base de Diazépam. Le pronostic doit rester prudent avec une mort possible chez le chat dans 15 % des cas ou une récupération en 24 à 48 heures chez le chien et en 3 à 8 jours chez le chat. Le tableau suivant (Tableau XLVI) nous permet ainsi de comparer quelques données connues sur les mécanismes d'action, la cinétique, les DL₅₀ cutanée et orale ainsi que les principaux signes cliniques observés soit après application de pipettes en spot-on contenant de la perméthrine soit après application de pipettes insectifuges ou répulsives contenant des huiles essentielles. (73)

Tableau XLVI : Comparaison des données connues de pharmacocinétique et des principaux effets indésirables observés chez le chien et le chat après utilisation de perméthrine et d'huiles essentielles par voie cutanée en spot-on et à dose thérapeutique

Source : Personnelle

	Perméthrine	Huiles essentielles par voie cutanée
Utilisation	Insecticide et acaricide, répulsif	Insectifuge ou répulsif
Mécanisme d'action	Agit sur les canaux sodiques voltage-dépendants en les activant et les inactivant à la fois conduisant à un état d'hyperexcitabilité	Antagoniste des récepteurs GABA (ex : romarin) ou au contraire agoniste de ces mêmes récepteurs (ex : eucalyptus), pas d'action décrite sur les canaux à sodium
Pharmacocinétique	Passage transcutané faible de l'ordre de 0,5 % chez l'homme Apparition des symptômes rapide entre 4 et 24 heures Métabolisme : hépatique Élimination : urinaire entre 50 et 80 % et biliaire entre 20 et 50 % chez le rat	Absorption cutanée non négligeable et souvent rapide Distribution large mais souvent au système nerveux Métabolisme : hépatique Élimination : rapide et majoritairement urinaire Cycle entéro-hépatique pour la menthe poivrée et le Melaleuca
DL₅₀ cutanée	A partir de 1750 mg/kg chez le rat Chez le chat, dose toxique à partir de 50 mg/kg	Lapin : de 4230 à plus de 5000 mg/kg
DL 50 orale	400 mg/kg chez le rat et la souris 500 mg/kg chez le chien (69) Dose minimale toxique estimée à 1 mg/kg chez le chat	Rat : de 400 mg/kg à plus de 5000 mg/kg

Principaux signes cliniques relevés au CNITV	Neurologiques : ataxie, inquiétude, agressivité, tremblements, fasciculations musculaires, convulsions cloniques ou toniques, hyperesthésie fréquente, mydriase, coma Cardio-respiratoires : polypnée, dyspnée Généraux : hyperthermie, hypothermie	Digestifs : hypersalivation, vomissements, diarrhée, anorexie, ulcères buccaux dans de rares cas Neurologiques : ataxie, trémulations musculaires, agitation ou hyperesthésie, convulsions voire coma, parésie ou paralysie Cutanés : allergie cutanée observée dans un cas, prurit, érythème, alopecie, nécrose et œdème cutanés dans de rares cas Cardio-respiratoires : dyspnée, polypnée Autres : urinaires, oculaires, généraux
---	--	---

Ainsi, on remarque lorsqu'on compare les cas d'intoxications à la perméthrine et aux huiles essentielles administrées sous forme de spot-on, que l'on a effectivement plusieurs points communs. En effet, il semble que dans les deux cas le chat soit plus sensible aux effets de ces molécules que le chien. On rappelle que dans notre étude rétrospective concernant les huiles essentielles, on a relevé 72 % de cas chez le chat contre 25 % seulement chez le chien. Cette tendance semble donc suivre totalement la même que celle de la perméthrine, puisque l'on sait que le chat est, de même, beaucoup plus sensible à cette molécule. Cette sensibilité particulière du chat pourrait s'expliquer par son métabolisme hépatique particulier, puisqu'on sait notamment que le chat ne réalise pas ou très peu de glucuroconjugaison, et que la perméthrine et les huiles essentielles subissent très majoritairement un métabolisme hépatique. De plus, les symptômes observés dans les deux cas sont eux aussi sensiblement similaires et notamment les troubles neurologiques caractéristiques. On observe ainsi dans les deux cas une ataxie, des tremblements, une hyperesthésie, mais aussi des convulsions pouvant conduire à un coma. On a également des troubles généraux identiques avec hypo- ou au contraire hyperthermie et des troubles respiratoires avec une polypnée et/ou une dyspnée observées dans les deux cas. Ces symptômes semblent même tellement similaires que l'on s'est même demandé il y a plusieurs années si les pipettes contenant des huiles essentielles ne contenaient pas également de la perméthrine qui y aurait été incorporée par le fabricant. Ces suppositions n'ont finalement jamais été confirmées ou infirmées. En revanche, ce qu'il est intéressant de souligner est le fait que, malgré une sensibilité particulière du chat identique et des symptômes très similaires pour ces deux substances, le mécanisme de toxicité semble être différent puisqu'on sait que la perméthrine agit sur les canaux à sodium voltage-dépendants alors que les huiles essentielles, de toutes natures confondues semblent plutôt agir sur les canaux GABA. Ceci dit, comme certains mécanismes restent à ce jour inconnus, par exemple pour l'huile essentielle de neem, on peut toujours se demander si un jour nous ne mettrons pas en évidence des similitudes. (73)

5. Traitement : intérêt de l'utilisation des Emulsions Lipidiques Intraveineuses (ELI) dans le traitement éliminatoire des intoxications aux huiles essentielles

Nous avons déjà évoqué dans la partie bibliographique (Partie 2, paragraphe 3.1.4.) l'intérêt potentiel de l'utilisation des ELI dans le cadre de la prise en charge des intoxications aux huiles essentielles. Nous avons décidé dans ce paragraphe de développer cette utilisation. En effet, il a été montré que les ELI peuvent considérablement améliorer la condition clinique des animaux présentant une intoxication à certains composés qui répondent bien à l'administration de ces

émulsions, mais aussi réduire de façon significative leur durée d'hospitalisation notamment. De plus, les ELI sont relativement simples d'administration et finalement peu onéreuses. Cependant, il faut noter qu'en France, l'un des principaux freins à leur utilisation est l'accès encore très limité à ces produits puisque certaines ELI sont encore sur réserve hospitalière. Il est donc difficile de s'en procurer dans la pratique courante.

Pourtant l'intérêt des ELI est bien réel. En effet, de nombreux cas rapportés en médecine vétérinaire ont montré leur action sur des substances telles que le baclofène, les lactones macrocycliques comme la moxidectine ou l'ivermectine, le chloralose, le métaldéhyde, le cannabis ou encore la perméthrine. Dans la plupart des cas, on sait que l'efficacité de l'utilisation des ELI dans le cas d'intoxications est déterminée par deux facteurs : le caractère lipophile de la substance et sa demi-vie d'élimination. En effet, on sait que les ELI seront d'autant plus efficaces pour des composés lipophiles et ayant une demi-vie d'élimination courte, généralement de moins de 24 heures. Les ELI ne sont donc pas efficaces pour des composés tels que la Vitamine D ou les anticoagulants, qui sont lipophiles mais ont une demi-vie d'élimination longue. En revanche, nous pouvons donc nous demander si leur utilisation pourrait être bénéfique dans le cadre d'intoxications aux huiles essentielles puisque ces composés, comme nous l'avons vu précédemment, sont à la fois très lipophiles et possèdent une demi-vie d'élimination généralement courte. Lors de notre étude, un cas a notamment permis de mettre en évidence un potentiel intérêt de l'utilisation des ELI. Il s'agit d'un chat adulte ayant reçu des huiles essentielles par voie cutanée de composition et en quantité inconnue, et qui a présenté, dans l'heure suivante, une hyperesthésie associée à des trémulations musculaires. La vétérinaire traitante a alors mis en place une sédation et un traitement éliminatoire à base d'ELI qui ont considérablement amélioré l'état du chat, même si celui-ci est resté en hypothermie.

Le mécanisme d'action des ELI n'est à ce jour pas totalement élucidé mais deux principales théories coexistent et impliquent un mécanisme de captation des lipides, associé à un effet métabolique. On pense en effet que le composé lipidique ainsi formé dans le sang agit en quelque sorte comme un « siphon lipidique » et capte les substances lipophiles les rendant incapables d'agir sur leurs récepteurs cibles. Pour les substances à l'origine d'une cardiotoxicité, les ELI pourraient réduire les effets toxiques en produisant une source d'énergie pour les cellules myocardiques.

Le nom déposé des ELI les plus communément utilisés en médecine vétérinaire est l'Intralipid® 20 %, qui est une ELI dite « de première génération » composée d'huile de soja pure, mais d'autres produits que l'on peut utiliser par voie parentérale sont également disponibles comme le Kabiven®, composé d'huile de soja seule également, l'Oliclinomel® et le Clinoléic®, composés d'huile de soja et d'huile d'olive ou encore le Périnutriflex®, composé d'huile de soja et de triglycérides. Certaines de ces spécialités sont des poches de perfusion à trois compartiments avec ELI, glucose et acides aminés. Seule la poche lipidique est utile. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'ensemble des noms déposés cités ici, à l'exception de l'Intralipid®, sont disponibles en pharmacie d'officine seulement. D'autres médicaments à base d'ELI seule, dont l'Intralipid®, ou encore le Medialipid®, que l'on utilise majoritairement, sont théoriquement accessibles aux vétérinaires.

Chez le chat, le protocole consiste en un bolus intraveineux d'émulsion à 20 % à 2 mL/kg par voie intraveineuse lente sur environ deux minutes, puis en une perfusion de 4 mL/kg/heure

pendant 4 heures, à prolonger si nécessaire selon l'évolution clinique. Si la perfusion continue n'est pas possible, on peut répéter les bolus toutes les 30 minutes jusqu'à amélioration clinique. Chez le chien, on réalise un bolus à 1,5 mL/kg par voie intraveineuse lente sur environ 2 minutes, puis une perfusion continue à 0,25 mL/kg/min sur 30 minutes à prolonger si nécessaire. Le risque de l'utilisation des ELI dans le contexte du traitement d'une intoxication chez l'animal n'est pas vraiment connu, mais on considère généralement que leur utilisation ne présente pas de danger particulier. Des cas de pancréatites et d'extravasations avec une douleur et un œdème local ont cependant été rapportés comme effets indésirables potentiels en médecine vétérinaire.

En conclusion, les huiles essentielles sont des composés dont les propriétés lipophiles et de demi-vie d'élimination rapide font qu'il semblerait a priori plutôt profitable et fortement intéressant d'utiliser des ELI dans le cadre du traitement éliminatoire suite à une intoxication, avec un rapport bénéfices/risques élevé. Une étude rétrospective sur l'utilisation de ces ELI dans le cadre d'intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat pourrait être proposée et présenter un intérêt considérable. (74,75)

6. Limites de l'étude et perspectives

6.1. Limites de l'étude rétrospective

Concernant les principales limites de notre étude rétrospective, il nous faut tout d'abord mentionner l'un des principaux biais qui a pu être introduit dans l'étude : le biais de collecte. En effet, dans ce genre d'étude, le biais de collecte est toujours fort puisque ce sont seulement les particuliers ou vétérinaires qui en ont besoin qui appellent le CNITV, donc très souvent dans des cas problématiques ou graves, faisant ainsi ressortir des signes cliniques parfois sévères par exemple.

Ensuite, l'un des autres biais qui a pu être introduit dans l'étude est celui de l'exactitude des symptômes décrits, du au codage utilisé dans le logiciel V-Tox. A titre d'exemple, nous avons remarqué dans les données bibliographiques que certaines huiles essentielles possédaient un réel potentiel sensibilisateur comme le Melaleuca chez l'homme ou encore le géraniole. En revanche, finalement, dans les cas que nous avons étudiés, on ne relate que très peu de réactions de type sensibilisation, mais on décrit plutôt des troubles cutanés comme un prurit, un érythème, une alopecie ou encore une nécrose cutanée. Comme on ne sait pas si l'animal avait été préalablement exposé par exemple, et que l'on ne décrit les signes cliniques observés qu'à un instant t au moment de l'appel au CNITV, on ne peut pas réellement trancher quant à l'origine réelle des troubles cutanés observés, soit une irritation ou plutôt une réaction d'origine allergique.

De plus, on note également la présence d'un biais assez évident concernant les symptômes observés en fonction de la voie d'administration. En effet, on a par exemple remarqué des symptômes digestifs relativement fréquents type hypersalivation, vomissements, anorexie ou diarrhée mais également dans de plus rares cas des ulcères buccaux ou gastro-intestinaux dans le cas d'une administration par voie cutanée. Or, nous n'avons a priori pas mis en évidence de diffusion directe au tractus gastro-intestinal à partir de la voie cutanée. Donc notamment pour toutes les lésions type ulcéraires observées après administration cutanée d'huiles essentielles, on est en droit de se demander si la voie d'administration ne serait pas mixte, soit cutanée et orale, par exemple, comme c'est le cas pour quasi toutes les formulations d'antiparasitaires classiques sous forme de spot-on, pour lesquelles il peut y avoir un léchage secondaire à

l'application par l'animal à l'origine de signes digestifs. De même, sachant que les huiles essentielles sont des composés très volatils, on peut également se dire qu'il pourrait y avoir un biais entre les voies d'exposition cutanée et respiratoire. Et si on pousse cette réflexion au bout, on pourrait se dire que certains troubles neurologiques ou respiratoires observés dans le cadre d'une exposition par voie cutanée pourraient en réalité être la conséquence d'une inhalation des huiles essentielles ou bien la conséquence à la fois de la diffusion par voie cutanée et par inhalation. C'est pourquoi la compréhension exacte des mécanismes de toxicité de certaines huiles essentielles est d'ailleurs si complexe entre autres.

De même, on ne connaît pas toujours le statut concernant l'état de santé de l'animal préalable à l'appel et donc, on sait que l'on a observé, par exemple, de très rares cas une augmentation conjointe de l'urée et de la créatinine qui pourraient être compatibles avec le développement d'une insuffisance rénale secondaire à l'exposition à des huiles essentielles, mais il faut interpréter ces données avec une extrême précaution. En effet, on peut se demander s'il n'y aurait pas dans ces cas-là une insuffisance rénale préexistante qui n'a pas été signalée par l'appelant ou bien tout simplement qui n'avait pas été décelée chez l'animal auparavant. Il faut ainsi corrélérer l'observation de ces symptômes avec le contexte clinique et les données épidémiologiques dont on dispose, mais également avec la pharmacocinétique propre à chaque huile essentielle lorsque celle-ci est connue.

Dans de nombreux cas observés dans cette étude, nous avons également remarqué qu'il est très difficile de connaître avec exactitude la composition des huiles essentielles utilisées et notamment même si l'on connaît le ou les principaux composants de l'huile essentielle, on ne sait que très rarement quelle est la concentration exacte utilisée (huile essentielle pure ou diluée), et donc on ne connaît pas non plus la dose administrée en mg/kg. On ne peut ainsi pas forcément comparer la dose administrée avec une dose toxique ou létale lorsque celles-ci sont connues. Nous ne connaissions pas non plus dans de nombreux cas les poids des animaux, ce qui fait qu'il ne nous a pas été possible de mettre en évidence la présence d'une corrélation entre le poids des animaux et la sévérité des signes cliniques observés par exemple. De même, nous avons vu que la composition des huiles essentielles peut être extrêmement variable, notamment du fait des oxydations que peuvent subir les composés au cours du temps, ce qui fait qu'il est très difficile de prévoir quelle sera la toxicité et les signes cliniques observés. Il est en effet possible en théorie d'analyser les huiles essentielles par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse, mais en pratique, lors la gestion de cas d'intoxications en pratique classique, on ne le réalise que très peu voire pas du tout.

Enfin, comme nous l'avons déjà évoqué, lors de l'étude rétrospective, nous avons la description d'un cas à un instant t au moment de l'appel, mais malheureusement, on ne connaît pas l'évolution du cas : favorable ou non, aggravation des signes cliniques ou guérison, traitement mis en place et réponse à ce traitement. De plus, on passe très sûrement à côté de nombreux cas, par exemple pour les animaux pour lesquels au moment de l'appel, l'intoxication vient d'avoir lieu, on souhaite des informations concernant la conduite à tenir, mais ces animaux ne présentent pas encore de symptômes. C'est, à titre d'exemple, très souvent le cas pour les intoxications aux raticides anticoagulants, les signes cliniques n'apparaissant au minimum que 48 heures après l'exposition, lorsque le stock de vitamine K est épuisé. Il est possible que par la suite, ces symptômes apparaissent, mais nous n'en aurons pas connaissance, d'où l'intérêt de l'étude prospective qui était également proposée au commencement de cette thèse mais pour laquelle nous n'avons malheureusement pas collecté un assez grand nombre de résultats.

6.2. Perspectives

Dans la continuité des observations précédentes, l'une des principales perspectives serait évidemment de poursuivre l'étude prospective qui avait été mise en place avec la diffusion d'un questionnaire aux vétérinaires traitants des animaux ayant subi une intoxication aux huiles essentielles, dans le but de connaître l'évolution des cas.

Pour faire suite aux comparaisons réalisées dans les parties 4.1. et 4.2. de cette discussion, avec d'une part, un antiparasitaire largement utilisé chez les carnivores domestiques et non réputé toxique qu'est le fipronil, et d'autre part un antiparasitaire réputé toxique chez le chat, qu'est la perméthrine, il pourrait également être intéressant de réaliser une véritable étude comparative. Cette étude pourrait comparer, par exemple, le nombre de cas d'effets indésirables ou d'intoxications observés sur une année après application cutanée de ces produits avec le nombre de cas de signes cliniques observés suite à application d'huiles essentielles sous forme de spot-on, puisque nous avons remarqué que c'est la voie d'administration principalement relatée chez les animaux de notre étude. Ainsi, nous aurions des données précises permettant d'affirmer ou d'infirmer qu'en proportion nous avons une quantité égale, supérieure ou inférieure de cas d'effets indésirables observés après application d'huiles essentielles et de fipronil d'un côté et de perméthrine de l'autre côté.

Enfin, on rappelle que le but de cette étude était également de sensibiliser le grand public aux risques potentiels engendrés par l'utilisation des huiles essentielles lors d'automédication sur leur animal, en s'appuyant sur des données chiffrées et la description de cas réels vus sur le terrain. L'objectif étant de leur montrer que l'utilisation des huiles essentielles ne doit pas forcément être proscrite, bien au contraire puisqu'elle peut être bénéfique, mais qu'elle doit être encadrée et prescrite par un vétérinaire, qui a été formé à un emploi raisonné ainsi qu'aux risques et potentiels effets indésirables qui peuvent être causés par cette utilisation, comme c'est le cas en réalité pour tous les médicaments vétérinaires. Par conséquent, on pourrait penser par exemple à la réalisation d'une plaquette informative ou de posters qui pourraient être diffusés dans les cliniques vétérinaires ou bien via le CNITV, à destination du grand public, afin de le sensibiliser à l'utilisation raisonnée des huiles essentielles chez leurs carnivores domestiques.

CONCLUSION

Aujourd'hui, devant l'engouement croissant de la population pour les médecines alternatives comme l'homéopathie, la phytothérapie ou encore, comme ici, l'aromathérapie, ces dernières années, nous avons constaté une augmentation de l'utilisation de nombreuses formulations à base d'huiles essentielles, dans la plupart des cas, dans le cadre d'automédication par les propriétaires sur leurs animaux, chiens et chats. En parallèle, le CNITV a, en toute logique, également noté une augmentation du nombre d'appels concernant des cas d'intoxications suite à l'utilisation de produits soit à base d'huiles essentielles, très fréquemment des pipettes antiparasitaires utilisées en spot-on, soit directement d'huiles essentielles pures ou diluées. Ce travail présente une étude prospective et une rétrospective à partir des cas reçus au CNITV de Lyon des intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat.

L'analyse descriptive des 901 cas recensés au final sur une période s'étalant de janvier 1994 à décembre 2019, et dont l'imputation des signes cliniques est certaine ou probable, montre une sensibilité particulière du chat à ces intoxications chez qui on a recensé près de 75 % des cas, mais surtout chez qui les signes cliniques semblent être plus sévères. Compte tenu des données de pharmacocinétique dont on dispose, il apparaît que cette sensibilité particulière du chat pourrait s'expliquer par son métabolisme hépatique particulier, puisqu'une grande majorité des huiles essentielles est métabolisée par le foie. La majorité des cas fait suite à une application d'huiles essentielles par voie cutanée suite, très souvent, à une automédication de la part des propriétaires, ou bien à une administration par voie orale, volontaire ou accidentelle. Les principales huiles essentielles mises en causes sont les huiles essentielles de Margosa, lavande, citronnelle, Melaleuca et le géraniole que l'on retrouve en majorité dans des formulations sous forme de spot-on mais nous avons également relevé quelques cas suite à exposition à des huiles essentielles à base d'eucalyptus, de menthe poivrée, de gaulthérie, de romarin et de niaouli. Malheureusement, bien que les données bibliographiques mettent en évidence une toxicité certaine de l'huile essentielle de Pennyroyal, notamment hépatique, nous n'avons pas mis en évidence de cas dans notre étude ou bien nous avons certains cas dont les symptômes pourraient être en adéquation, mais pour lesquels on ne connaît finalement pas la composition de l'huile essentielle utilisée. Nous avons également mis en évidence une sévérité des signes cliniques observés non négligeable, puisque 58 % des cas ont une sévérité estimée comme modérée ou grave. Nous avons notamment noté 10 morts et un nombre non négligeable de troubles neurologiques sévères pouvant aller jusqu'au coma et mettant en jeu le pronostic vital de l'animal. Les signes cliniques observés sont très dépendants de la composition de l'huile essentielle employée mais parmi ceux-ci, nous avons tout de même recensé principalement des troubles digestifs avec hypersalivation, vomissements, diarrhée, douleur abdominale et anorexie, des troubles neurologiques avec ataxie, trémulations musculaires et agitation, des troubles cutanés avec prurit, érythème et alopecie et des troubles cardio-respiratoires avec dyspnée, polypnée et tachycardie de façon fréquente. Nous avons relevé d'autres signes plus rares mais sévères parmi lesquels mort subite, coma, œdème pulmonaire, ictère, néphrites cliniques. On remarque, de façon assez logique, que les signes les plus fréquents sont plutôt bénins ou modérés alors que les signes les plus rares sont parfois très sévères. Nous avons remarqué une bonne adéquation avec les données bibliographiques, notamment concernant les signes cliniques observés dans différentes études menées chez l'animal, ou le cas échéant, chez l'homme.

Notre étude prospective ayant, en revanche été très limitée, et n'ayant pas permis d'obtenir un nombre suffisant de cas, l'une des principales perspectives sera ainsi de poursuivre cette étude dans le but d'obtenir des informations précises sur l'évolution des cas, ce qui nous manque ici dans notre étude. Nous avons également remarqué de très nombreuses similitudes, notamment avec les cas d'intoxication à la perméthrine chez le chat, et bien que les mécanismes de toxicité semblent a priori différents, il serait très intéressant de comparer l'évolution de ces cas ainsi que leur fréquence d'observation. Concernant le traitement et la prise en charge des intoxications aux huiles essentielles, les Emulsions Lipidiques Intraveineuses étant de plus en plus souvent utilisées dans la pratique, bien qu'encore difficiles d'accès, et les huiles essentielles étant, de fait, des composés très lipophiles et à demi-vie d'élimination courte, il serait d'un intérêt certain de se pencher sur l'efficacité de leur utilisation dans le cadre particulier de ces intoxications puisqu'on pourrait avoir une réponse très favorable. Enfin, deux conclusions majeures sont à tirer : il faudrait, d'une part, que cette utilisation soit mieux encadrée, notamment dans le cadre d'AMM adaptées et d'un suivi de pharmacovigilance qui s'avère nécessaire, mais aussi, d'autre part, prévenir les utilisateurs propriétaires de ses risques potentiels en informant car le meilleur moyen d'éviter la maladie reste encore la prévention.

Bibliographie :

1. RAYNAUD J. *Prescription et conseil en aromathérapie*. Paris : Lavoisier. 2006. 247 p.
2. ROBYNS D. *Huile essentielle: tout ce qu'il faut savoir* [En ligne]. URL : <http://www.aromatherapieveterinaire.com/huile-essentielle-ce-quil-faut-savoir/> [consulté le 6 mai 2020]
3. ATTANASIO D. *Toxicité des huiles essentielles chez les enfants*. Thèse de doctorat en pharmacie. Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier. 2018. 109 p.
4. ANSES. *Note sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes* [En ligne]. URL : https://static.veterinaire.fr/fileadmin/user_upload/documents/outils-et-services/Index_juridique/Premiere_lettre_de_M_a_Z/Note_de_1_ANSSES_-ANMV.pdf [consulté le 8 mai 2020]
5. BRUSSELLE M. *Mise en place d'AMM allégées en phytothérapie vétérinaire : conséquences probables sur la pratique de la phytothérapie en médecine vétérinaire*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1. 2017. 98 p.
6. FRANCE. *Article R5141-20 du Code de la Santé Publique* [En ligne]. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000033365710/2017-01-01/> [consulté le 12 mai 2020]
7. ANSES. *Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes* [En ligne]. URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/MV2014SA0081Ra.pdf> [consulté le 8 mai 2020]
8. GASTINEL-MOUSSOUR C. *Des plantes et des soins naturels pour mon animal de compagnie*. Paris : Le courrier du livre. 2009. 234 p.
9. BARCELOUX DG. Eucalyptus oil (Eucalyptus species). In: *Medical Toxicology of natural substances : foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals*. Hoboken, New Jersey : John Wiley and sons. 2008. pp. 644-647.
10. BARCELOUX DG. *Medical Toxicology of natural substances : foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals*. Hoboken, New Jersey : John Wiley and sons. 2008. 1157 p.
11. OSWEILER GD, HOVDA LR, BRUTLAG AG, LEE JA. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion : Small Animal Toxicology*. First edition. Ames, Iowa : Wiley Blackwell. 2010. 888 p.
12. TISSERAND R, YOUNG R. *Essential oil safety, a guide for health care professionals*. Second edition. Edinburgh : Churchill Livingstone. 2013. 784 p.
13. SURAJ R, RAMBARRAN R, ALI K, HARBAJAN D, CHARLES R, SANT C, et al. (2020). A comparison of the efficacy of two commercial acaricides (fipronil and amitraz) with *Azadirachta indica* (neem) on the brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) from canines in Trinidad. *Transbound Emerg Dis*, 67(2), pp. 142-148.
14. AROMA-ZONE. *Huile essentielle de Citron de Sicile : propriétés et utilisations* [En ligne]. URL : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-citron-aroma-zone?page=library> [consulté le 23 juillet 2020]

15. SHAROPOV FS, ZHANG H, SETZER WN (2014). Composition of geranium (*Pelargonium graveolens*) essential oil from Tajikistan. *Am J Essent Oil Nat Prod*, 2(2), pp. 13-16.
16. INRS. *Mémento du règlement CLP - Brochure* [En ligne]. URL : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206207> [consulté le 29 octobre 2020]
17. ZHANG SY, ROBERTSON D (2000). A Study of Tea Tree Oil Ototoxicity. *Audiol Neurootol*, 5(2), pp. 64-68.
18. ZERARIM. *Les atteintes ophtalmiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques : analyse des données du CAPAE-Ouest*. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes : Faculté de Médecine. 2018. 156 p.
19. ANDERSON IB, MULLEN WH, MEEKER JE, KHOJASTEH-BAKHT SC, OISHI S, NELSON SD, et al. (1996). Pennyroyal Toxicity: Measurement of Toxic Metabolite Levels in Two Cases and Review of the Literature. *Ann Intern Med*, 124(8), pp. 726-734.
20. MOORTHY B, MADYASTHA P, MADYASTHA KM (1989). Hepatotoxicity of pulegone in rats : its effects on microsomal enzymes in vivo. *Toxicology*, 55(3), pp. 327-337.
21. GUPTA RC. *Veterinary Toxicology, Basic and Clinical Principles*. First edition. Amsterdam : Academic press. 2007. 1201 p.
22. A. KAHN S, MCLEAN MK, R. SLATER M (2014). Concentrated tea tree oil toxicosis in dogs and cats: 443 cases (2002–2012). *J Am Vet Med Assoc*, 244(1), pp. 95-99
23. CHEN L, LEBETKIN E, BURKA L (2001). Metabolism of (R) - (+) - pulegone in F344 rats. *Drug Metab Dispos*, 29(12), pp. 1567-1577.
24. GELAL A, JACOB P, YU L, BENOWITZ N (1999). Disposition kinetics and effects of menthol. *Clin Pharmacol Ther*, 66(2), pp. 128-135.
25. RAMESH L, ALANGUDI S (1988). Acute toxicity study of the oil from *Azadirachta indica* seed (neem oil). *J Ethnopharmacol*, 23(1), pp. 39-51.
26. NICHOLSON SS (1995). Toxicity of Insecticides and Skin Care Products of Botanical origin. *Vet Dermatol*, 6(3), pp. 139-143.
27. KOPPEL C, TENCZER J, TONNESMANN U, SCHIROP T, IBE K (1981). Acute poisoning with pine oil - Metabolism of Monoterpenes. *Arch Toxicol*, 49(1), pp. 73-78.
28. INRS. *Géraniole (FT 315). Généralités - Fiche toxicologique* [En ligne]. URL : http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_315 [consulté le 17 septembre 2020]
29. EKPENYONG CE, AKPAN E, NYOH A (2015). Ethnopharmacology, phytochemistry, and biological activities of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf extracts. *Chin J Nat Medicines*, 13(5), pp. 321-337.
30. WANG L, PHAN DDK, ZHANG J, ONG P-S, THUYA WL, SOO R, et al. (2016). Anticancer properties of nimbolide and pharmacokinetic considerations to accelerate its development. *Oncotarget*, 7(28), pp. 44790-44802.
31. ZHANG D, MA X, XIN W, HUANG C, ZHANG W, ZHANG T, et al. (2013). Pharmacokinetics of methyl salicylate-2-O- β -D-lactoside, a novel salicylic acid analog isolated from *Gaultheria yunnanensis*, in dogs. *Biomed Chromatogr*, 27(12), pp. 1680-1684.

32. CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES VETERINAIRES DE LYON. Cours du CNITV reçu dans le cadre de la formation à la réponse téléphonique : *Traitement général des intoxications*. 2015. 5 p.
33. WEBB N, PITT W (1993). Eucalyptus oil poisoning in childhood : 41 cases in south-east Queensland. *J Paediatr Child Health*, 29(5), pp. 368-371.
34. MELIS K, BOCHNER A, JANSSENS G (1989). Accidental nasal eucalyptol and menthol instillation. *Eur J Pediatr*, 148(8), pp. 786-788.
35. ITTYACHEN AM, GEORGE GR, RADHAKRISHNAN M, JOY Y (2019). Eucalyptus oil poisoning: two case reports. *J Med Case Rep*, 13(1), p. 326.
36. TIBALIS J (1995). Clinical effects and management of eucalyptus oil ingestion in infants and young children. *Med Journal Aust*, 163(4), pp. 177-180.
37. ABINET G (2017). Acute and Sub-Chronic Oral Toxicity Evaluation of Eucalyptus Globulus Essential Oil-Water Emulsion in Mice. *Mathews J Cytol Histol*, 8(2), p. 459.
38. GURR FW, SCROGGIE JG (1965). Eucalyptus oil poisoning treated by dialysis and mannitol infusion. *Australas Ann Med*, 14(3), pp. 238-249.
39. BISCHOFF K, GUALE F (1998). Australian Tea Tree (*Melaleuca Alternifolia*) Oil Poisoning in Three Purebred Cats. *J Vet Diagn Invest*, 10(2), pp. 208-210.
40. DEL BECCARO M (1995). Melaleuca oil poisoning in a 17 month old. *Vet Hum Toxicol*, 37(6), pp. 557-558.
41. JACOBS MR, HORNFIELD CS (1994). Melaleuca Oil Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 32(4), pp. 461-464.
42. HAUSEN B, REICHLING J, HARKENTHAL M (1999). Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil. *Am J Contact Derm*, 10(2), pp.68-77.
43. RUBEL DM, FREEMAN S, SOUTHWELL A (1998). 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*, 39(4), pp. 244-247.
44. KNIGHT TE, HAUSEN BM (1994). Melaleuca oil (tea tree oil) dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 30(3), pp. 423-427.
45. HOOSER SB, BEASLEY VR, EVERITT JI (1986). Effects of an insecticidal dip containing d-limonene in the cat. *J Am Vet Med Assoc*, 189(8), pp. 905-908.
46. LEE JA, BUDGIN JB, MAULDIN EA (2002). Acute necrotizing dermatitis and septicemia after application of a d-limonene-based insecticidal shampoo in a cat. *J Am Vet Med Assoc*, 221(2), pp. 258-262, 239-240.
47. KARLBERG AT, BOMAN A, MELIN B (1991). Animal experiments on the allergenicity of d-limonene--the citrus solvent. *Ann Occup Hyg*, 35(4), pp. 419-426.
48. KARLBERG A, MAGNUSSON K, NILSSON U (1992). Air-oxidation of d-limonène (the citrus solvent) creates potent allergens. *Contact Derm*, 26(5), pp. 332-340.
49. FRANK AA, ROSS JL, SAWVELL BK (1992). Toxic epidermal necrolysis associated with flea dips. *Vet Hum Toxicol*, 34(1), pp. 57-61.

50. COHEN E, QUISTAD GB, CASIDA JE (1996). Cytotoxicity of nimbolide, epoxyzadiradione and other limonoids from neem insecticide. *Life Sci*, 58(13), pp. 1075-1081.
51. BOEKE SJ, BOERSMA MG, ALINK GM, VAN LOON JJA, VAN HUIS A, DICKE M, et al. (2004). Safety evaluation of neem (*Azadirachta indica*) derived pesticides. *J Ethnopharmacol*, 94(1), pp. 25-41.
52. SUTTON NM, BATES N, CAMPBELL A (2009). Apparent adverse reactions to neem (margosa) oil in cats. *Vet Rec*, 164(19), pp. 592-593.
53. KHOSLA P, BHANWRA S, SINGH J, SETH S, SRIVASTAVA RK (2000). A study of hypoglycaemic effects of *Azadirachta indica* (Neem) in normal and alloxan diabetic rabbits. *Indian J Physiol Pharmacol*, 44(1), pp. 69-74.
54. LAL R, SANKARANARAYANAN A, MATHUR VS, SHARMA PL (1986). Antifertility effect of neem oil in female albino rats by the intravaginal & oral routes. *Indian J Med Res*, 83, pp. 89-92.
55. GANDHI M, LAL R, SANKARANARAYANAN A, BANERJEE CK, SHARMA PL (1988). Acute toxicity study of the oil from *Azadirachta indica* seed (neem oil). *J Ethnopharmacol*, 23(1), pp. 39-51.
56. WELKER JA, ZALOGA GP (1999). Pine oil ingestion: a common cause of poisoning. *Chest*, 116(6), pp. 1822-1826.
57. SUDEKUM M, POPPENG RAH, RAJU N, BRASELTON WE (1992). Pennyroyal oil toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 200(6), pp. 817-818.
58. GORDON WP, FORTE AJ, MCMURTRY RJ, GAL J, NELSON SD (1982). Hepatotoxicity and pulmonary toxicity of pennyroyal oil and its constituent terpenes in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*, 65(3), pp. 413-424.
59. BAKERINK JA, GOSPE SM, DIMAND RJ, ELDRIDGE MW (1996). Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. *Pediatrics*, 98(5), pp. 944-947.
60. SULLIVAN JB, RUMACK BH, THOMAS H, PETERSON RG, BRYSON P (1979). Pennyroyal oil poisoning and hepatotoxicity. *JAMA*, 242(26), pp. 2873-2874.
61. EARLY D (1961). Pennyroyal : a rare cause of epilepsy. *The Lancet*, 278(7202), pp. 580-581.
62. LANDELLE C, FRANCONY G, SAM-LAI NF, GAILLARD Y, VINCENT F, WROBLESKI I, et al. (2008). Poisoning by lavender extract in a 18-month-old boy. *Clin Toxicol*, 46(4), pp. 279-281.
63. BUCHBAUER G, JIROVETZ L, JAGER W, DIETRICH H, PLANK C (1991). Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. *Z Naturforschung C J Biosci*, 46(11-12), pp. 1067-1072.
64. DOOMS-GOOSSENS A, DEGREEF H, HOLVOET C, MAERTENS M (1977). Turpentine-induced hypersensitivity to peppermint oil. *Contact Derm*, 3(6), pp. 304-308.
65. THORUP I, WURTZEN G, CARSTENSEN J, OLSEN P (1983). Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol. *Toxicol Lett*, 19(3), pp. 207-210.
66. BEHRENDIS M, BEIDERLINDEN M, PETERS J (2005). Acute lung injury after peppermint oil injection. *Anesth Analg*, 101(4), pp. 1160-1162.

67. VETAGRO SUP. *Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV)* [En ligne]. URL : <http://www.vetagro-sup.fr/centre-national-dinformati-ns-toxicologiques-veterinaires-cnitv/> [consulté le 30 septembre 2020]
68. CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES VETERINAIRES DE LYON. Cours du CNITV reçu dans le cadre de la formation à la réponse téléphonique : *Saisie des fiches et utilisation de V-Tox*. 2016. 8 p.
69. BURONFOSSE-ROQUE F, BELLEBEAU-BARBIER F, PINEAU X, QUEFFELEC S (2017). *Le Point Vétérinaire. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques des antiparasitaires externes* [En ligne]. URL : https://www.lepointveterinaire.fr/ressources/upload/imgnewspha/veterinaire/wk-vet/media/complements_biblio/pv/pv374/pv374_buronfosse_online.pdf [Consulté le 14 octobre 2020]
70. ANSES. *RCP* [En ligne]. URL : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FRONTLINE+SPOT+ON+CHAT> [consulté le 14 octobre 2020]
71. CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE DE LYON. Cours du CPVL reçu dans le cadre de la formation à la réponse téléphonique : *Intoxications des animaux de compagnie par les antiparasitaires externes (hors perméthrine)*. 2016. 5p.
72. INRS. *Fipronil (FT 286). Généralités - Fiche toxicologique* [En ligne]. URL : http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_286 [consulté le 14 octobre 2020]
73. CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES VETERINAIRES DE LYON. Cours du CNITV reçu dans le cadre de la formation à la réponse téléphonique : *Intoxications par les convulsivants*. 2016. 8 p.
74. VPIS. *Administrator V. Lipid Infusion* [En ligne]. URL : <https://www.vpisglobal.com/vpis-position-statements/lipid-infusion/> [consulté le 15 octobre 2020]
75. ROCHE-CATHOLY M. *Etude de l'intérêt de l'emploi des émulsions lipidiques intraveineuses dans le cadre du traitement des intoxications aux neurotoxiques chez les carnivores domestiques : étude bibliographique et analyse statistique rétrospective avec l'apport des cas du centre d'urgence de VetAgro Sup (SIAMU)*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1. 2016. 167 p.
76. CHEVALLEY A. *Utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le cadre du conseil vétérinaire chez le chat, le chien et le cheval*. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Lorraine. 2016. 145 p.

Annexes

Annexe 1 : Liste non exhaustive des principales spécialités utilisables en médecine vétérinaire avec AMM vétérinaire ou avec AMM biocide ou encore considérées comme des cosmétiques

Source : Chevalley A. Utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans le cadre du conseil vétérinaire chez le chat, le chien et le cheval, Sciences pharmaceutiques. Université de Lorraine; 2016. (76)

Traitement des parasitoses externes

Nom déposé et laboratoire	Principe(s) actif(s)	Type d'AMM	Forme(s) galénique(s)	Indications	Posologie
Spot-on insectifuge naturel®, Clément Thékan	Géraniol	Biocide	Pipette	Traitement préventif des infestations par les puces, tiques, poux, aoûtats et phlébotomes	1 pipette / mois dès 4 mois
Collier insectifuge naturel®, Clément Thékan	Géraniol	Biocide	Collier	Traitement préventif des infestations par les puces, tiques, poux, aoûtats et phlébotomes et des phénomènes allergiques associés	1 collier / 4 mois dès 4 mois
Insectifuge naturel spot-on®, Biocanina	Géraniol, HE de lavandin	Biocide	Pipette	Traitement préventif des infestations par les puces, tiques, moustiques et phlébotomes	1 pipette / 4 semaines avec possibilité de renouveler dans un délai de 7 jours si ré-infestation
Tick-away®, Biocanina	HE de neem, de lavandin et de géranium rosat	Biocide	Feutre	Traitement préventif des infestations par les puces et les tiques (curatif, s'applique sur la tique)	A appliquer sur la tique, puis retirer à l'aide d'une pince au bout de 5 à 15 secondes
Vetoform antiparasitaire®	Extrait de argosa, HE de camomille et de lavandin	Biocide	Pipette, pulvérisateur, collier, diffuseur pour l'environnement	Traitement préventif des infestations par les puces, tiques et moustiques	1 pipette / mois, 1 pulvérisation / semaine, 1 collier / 3 mois, 1 pulvérisation pour 60m ² de surface traitée tous les 4 mois
Shampoing insectifuge® GreenVet	Extrait de margosa, HE de géranium rosat, HE de lavandin	Biocide	Shampoing	Traitement préventif des infestations par les puces, tiques et moustiques	Peut être renouvelé jusqu'à 2 fois / semaine

Gamme Rhodéo®	Géranol et extrait de pyrèthre	Biocide	Spray, pipettes chiots/chatons, chat, petit, moyen et grand chien	Traitement préventif des infestations par les phlébotomes, moustiques, tiques, puces, poux et aoûtats	4 pulvérisations de 1ml par kilo tous les mois ou 1 pipette/mois
Repulsifvet® VetEssentiel	HE de citronnelle, de géranium rosat, de clou de girofle, de lemongrass, de tea-tree et de lavandin	Biocide	Spray, shampoing	Traitement préventif des infestations par les insectes volants ou piqueurs	Pulvériser sur le pelage du chien ou appliquer sur le pelage du chat à l'aide d'une compresse. Le shampoing s'utilise 2 fois/mois.
Melaflon Spot-on®, Spray® et Habitat® Laboratoire Oskan	Géranol, HE de citronnier, de géranium bourbon, de lavande vraie, extrait de margosa, huile végétale de macadamia	Biocide	Spot-on, spray et diffuseur (contenant uniquement Géranol 1% et HE de tea-tree)	Traitement préventif des infestations par les puces, tiques, et acariens	1 fois/jour pendant 3 jours si infestation, tous les 10 jours en entretien (Spot-on) Pulvériser sur tout le corps de l'animal 1 fois/jour pendant 3 jours si infestation sinon à chaque sortie (Spray) 1 fois/jour pendant 5 jours si infestation ou 1 fois/semaine en prévention (Diffuseur)

Spécialités dermatologiques

Nom déposé et laboratoire	Principe(s) actif(s)	Type d'AMM	Forme(s) galénique(s)	Indications	Posologie
Caniderma® Clément Thekan	HE de lavande aspic, thym et cannelle de Ceylan	Cosmétique	Spray	Désinfection de la peau en cas de lésions bénignes comme les plaies, les brûlures légères et les irritations chez le chien et le chat	Pulvériser sur la peau
Essential 6® Dermoscent	HE de clou de girofle, camphrier, gaulthérie couchée, romarin, curcuma, origan compact, lavande vraie, menthe poivrée, tea-tree	Cosmétique	Spot-on (0.6 mL, 1.2 mL ou 2.4 mL)	Troubles kératoséborrhéiques et leurs conséquences (poils ternes, cassants, pelage sec ou gras, mauvaises odeurs) chez le chien et le chat	1 pipette/semaine pendant 2 mois (soin initial) puis 1 pipette/2 semaines en entretien
Essential mousse® Dermoscent	HE de niaouli	Cosmétique	Soin nettoyant sous forme de mousse	Soin nettoyant réparateur à usage fréquent pour chien et chat	/
Efa physio shampoo® Dermoscent	HE de niaouli	Cosmétique	Shampooing	Shampooing nutriprotecteur	1 à 2 fois/semaine sur pelage mouillé
Dermoscent Bio Balm®	HE de cajeput	Cosmétique	Baume	Pour hydrater, nourrir et protéger les coussinets et la truffe du chien, aide à traiter les callosités. Egalement indiqué pour les abrasions cutanées superficielles et les irritations interdigitales	1 à 2 fois/jour
Atop 7 Spray + ® Dermoscent	HE de tea-tree et de cajeput	Cosmétique	Spray	Indiqué chez les chiens et les chats à peau irritée ou à tendance allergique	A pulvériser directement sur la peau
Atop 7 Shampoo® Dermoscent	HE de gaulthérie couchée et de tea-tree	Cosmétique	Shampooing	Indiqué chez les chiens et les chats à peaux irritées, sèches ou à tendance allergique	Utiliser 1 à 2 fois/semaine

Atop 7 hydracream® Dermoscent	HE d'orange amère	Cosmétique	Crème hydratante	Indiqué chez les chiens et chats à peaux sèches ou à tendance allergique	Appliquer 2 fois/jour minimum
Pyospot® Dermoscent	HE de lavandin, d'eucalyptus citronné, de palmarosa et de sarriette	Cosmétique	Spot-on (pipettes de 0.6, 1.2 et 2.4 mL)	Formulé pour purifier la peau des chiens sujets aux infections cutanées	Appliquer 1 fois/semaine entre les deux omoplates ou autour de la zone infectée
Pyoclean® lingettes Dermoscent	HE de cajeput	Cosmétique	Lingettes	Lingettes nettoyantes et purifiantes, aident au contrôle des infections cutanées localisées des chiens et des chats	/
Pyoclean shampoo® Dermoscent	HE d'origan compact et de manuka	Cosmétique	Shampoing	Lutte contre les infections cutanées récurrentes chez les chiens et les chats	/
Securiderm mousse® GreenVet	HE de néroli	Cosmétique	Mousse	Nettoie et démêle les poils, tout en apaisant les peaux sensibles et en calmant les irritations chez le chien et le chat	/
Securiderm baume® GreenVet	HE de thym	Cosmétique	Baume	Traitement d'appoint des petites lésions cutanées chez le chien et le chat	1 à plusieurs fois/jour
Cicavet® VetEssentiel	HE de ciste ladanifère, de lavande vraie, de clou de girofle et de tea-tree	Cosmétique	Spray	Nettoyage des plaies, favorise la reconstruction cutanée chez le chien et le chat	/
Mycovet® VetEssentiel	HE de cannelier de Ceylan, de palmarosa, de tea-tree et de girofler	Cosmétique	Spray	Traitement des affections fongiques et bactériennes cutanées chez le chien et le chat	1 fois/jour pendant 4 semaines
Otivet® VetEssentiel	HE de lavande vraie et d'arbre à thé	Cosmétique	Lait	Hydratation de la peau, antifongique et désinfectant	Usage fréquent sur la peau, les oreilles ou les muqueuses sauf oculaires
Septivet® VetEssentiel	HE de lavande aspic, myrrhe, arbre à thé, lavande vraie et clou de girofle	Cosmétique	Mélange d'huiles essentielles	Désinfection des plaies ouvertes de toute nature	Appliquer directement sur la plaie ou mélanger dans un shampoing

Picalmvet® VetEssentiel	HE de menthe des champs, lavande aspic, citronnelle et lavandin	Cosmétique	Huile essentielle	Apaise et désinfecte les piqûres de moustiques, les brûlures et autres irritations	Appliquer directement sur la zone ou mélanger à un shampooing
Shampessentiel physio® VetEssentiel	HE de litsée citronnée et de lavandin	Cosmétique	Shampooing	Lave la peau régulièrement en respectant la flore cutanée	1 à 2 fois/mois en entretien
Shampessentiel peau grasse® VetEssentiel	HE de cèdre de l'Atlas et d'Eucalyptus mentholé	Cosmétique	Shampooing	Elimine les pellicules et lave la peau	1 fois/semaine jusqu'à élimination des pellicules puis 1 fois/mois en entretien
ShampEssentiel Cicavet® VetEssentiel	HE de niaouli, clou de girofle et cannelle de Ceylan	Cosmétique	Shampooing	A utiliser en cas de déséquilibre de la flore cutanée	2 à 4 fois/semaine en crise et 1 fois/mois en entretien
ShampEssentiel Calmant® VetEssentiel	HE de citronnelle, menthe des champs et patchouli	Cosmétique	Shampooing	Peau irritée ou démangeaisons	2 à 4 fois/semaine en crise et 1 fois/mois en entretien
Gel aux 4 huiles essentielles® VetEssentiel	HE de laurier noble, menthe des champs, arbre à thé et clou de girofle	Cosmétique	Gel	Hot spots, brûlures cutanées, plaies buccales, plaies sous pansement humide	En couche mince, 4 à 6 fois/jour
Huile de soins® Oskan	HE d'arbre à thé	Cosmétique	Huile	Peau desséchée et abimée, coussinets abimés, callosités des coudes, blessures superficielles et piqûres d'insectes	2 à 3 fois/jour au besoin
Soins des coussinets® Oskan	HE d'arbre à thé	Cosmétique	Gel	Gerçures ou crevasses des coussinets, protection du salage, du froid et de la chaleur	/
Hydrovet® Vetoquinol	HE de lavande officinale, romarin, thym et cyprès	AMM Vétérinaire	Spray	Irritations cutanées, nettoyage doux des plis de la peau	3 à 4 fois/jour
Cothivet® Vetoquinol	HE de lavande officinale, romarin, thym et cyprès	AMM Vétérinaire	Spray	Cicatrisation et antiseptie des plaies	3 à 4 fois/jour
Vetramil spray® ou pommade® Axience	HE de thym, lavande, melaleuca, basilic, niaouli et patchouli	AMM Vétérinaire	Spray ou pommade	Cicatrisant	2 à 3 fois/jour jusqu'à cicatrisation

Soins des yeux, des oreilles et des dents

Nom déposé et laboratoire	Principe(s) actif(s)	Type d'AMM	Forme(s) galénique(s)	Indications	Posologie
Soin des oreilles® Clément Thekan	HE d'Eucalyptus	Produit d'hygiène	Solution	Dissous les corps gras du cérumen et facilite leur élimination, supprime les mauvaises odeurs	10 à 20 gouttes de solution 1 fois/mois en prévention ou avant un traitement par gouttes auriculaires
Lait auriculaire® Biocanina	HE d'Eucalyptus	Produit d'hygiène	Solution	Nettoyage et entretien du conduit auditif des chiens et des chats	5 à 20 gouttes par oreille, une à deux fois par semaine
PyoClean auto® Dermoscent	Extrait de Margosa et HE de myrte	Produit d'hygiène	Soin nettoyant	Destiné aux chiens sujets à des troubles auriculaires fréquents, nettoie, purifie et apaise le conduit auditif	1 dose en totalité dans l'oreille
Aurensiel® VetEssentiel	HE de lavandin, arbre à thé et litsée citronnée	Produit d'hygiène	Spray auriculaire	Nettoyage des oreilles chez le chien et le chat, prévention des troubles auriculaires	1 fois/jour à 1 fois/semaine en entretien
Ocrissiel® VetEssentiel	HE de camomille romaine	Produit d'hygiène	Solution nettoyante	Nettoyant des paupières et du globe oculaire	1 fois/jour en entretien ou plus souvent si nécessaire
Lotion des oreilles Oskan®	HE de lavande vraie et de géranium bourbon	Produit d'hygiène	Solution	Calme les tissus irrités et réduit la sensibilité des oreilles	1 à 2 fois/jour à 1 fois/semaine en entretien
Soin des oreilles Oskan®	HE de lavande vraie, arbre à thé et géranium bourbon	Produit d'hygiène	Solution	Nettoie les oreilles et calme les irritations auriculaires	2 à 3 gouttes par oreille chez le chien et 1 à 2 gouttes chez le chat

Affections articulaires et arthrose

Nom déposé et laboratoire	Principe(s) actif(s)	Type d'AMM	Forme(s) galénique(s)	Indications	Posologie
Contuvel® VetEssentiel	HE de gaulthérie, lavandin, pin sylvestre (effet cortisone-like) et Eucalyptus citronné	Pas d'information sur l'existence d'une AMM vétérinaire	Spray	Chocs, traumatismes, contusions et douleurs articulaires	Pulvériser sur la zone douloureuse

Affections respiratoires

Nom déposé et laboratoire	Principe(s) actif(s)	Type d'AMM	Forme(s) galénique(s)	Indications	Posologie
Inhalvet® VetEssentiel	HE de ravintsara, Eucalyptus radié et Eucalyptus mentholé	Pas d'information sur l'existence d'une AMM vétérinaire	Huile essentielle	Affections bronchiques, toux, infections respiratoires	Voie cutanée, diffusion dans l'atmosphère ou voie orale
Stimunvet® Vetessentiel	HE de ravintsara, Eucalyptus radié, tea-tree, thym sautéroïde et giroflier	Pas d'information sur l'existence d'une AMM vétérinaire	Capsules	Affections ORL et bronchiques virales ou bactériennes, seules ou en complément d'un traitement antibiotique	1 capsule pour 10 kg/jour pendant 2 semaines ou 1 capsule tous les 2 à 3 jours chez le chat et le petit chien
Respicat® MP labo	HE de myrte, pin maritime, Melaleuca et bigaradier	AMM Vétérinaire	Huile essentielle	Modificateur d'ambiance respiratoire	En inhalation ou nébulisation, chez le chien, 10 à 40 gouttes, chez le chat, 10 gouttes et chez les chatons 5 gouttes diluées dans un bol d'eau chaude ou un nébulisateur, 1 à 2 fois par jour
Pul phyton® Vetoquinol	HE d' <i>Eucalyptus globulus</i> et clou de girofle (0,8 g pour 10 mL)	AMM Vétérinaire	Ampoules	Confort respiratoire	En inhalation ou nébulisation, 1 ampoule par séance, 2 à 3 fois/jour

Troubles du comportement

Nom déposé et laboratoire	Principe(s) actif(s)	Type d'AMM	Forme(s) galénique(s)	Indications	Posologie
Petscool® Axience	HE de Valériane, Vétiver, sauge et basilic	AMM Vétérinaire	Spray ou diffuseur	Atténue les réactions au stress de l'ensemble des mammifères et des oiseaux	Pulvériser sur la cage, les couvertures etc... Possibilité d'associer spray et diffuseur
Aromacalm® Dermoscent	HE de lavande vraie et armoise	Pas d'informations sur l'existence d'une AMM vétérinaire	Collier	Animaux ayant des troubles cutanés liés au stress	1 collier par mois

Annexe 2 : Principales incompatibilités connues entre les huiles essentielles et certaines substances

Table 4.10 Drug interactions			
A. Possible incompatibilities from all routes of administration			
Essential oils	Drug	Reason for incompatibility	References
Birch (sweet), wintergreen	Warfarin (anticoagulant)	Methyl salicylate inhibits platelet aggregation, and exacerbates blood thinning	Le Bourhis & Soenen 1973; Chow et al 1989; Yip et al 1990
Camphor (brown) ^a , sassafras ^{a,b}	CYP1A2 substrates ^c	Safrole inhibits CYP1A2, which could potentiate drug action	Ueng et al 2005
Lemongrass, may chang, myrtle (honey), myrtle (lemon), tea tree (lemon-scented) ^b	CYP2B6 substrates ^c	Constituents of these oils inhibit CYP2B6, which could potentiate drug action	Seo KA et al 2008
Balsam poplar, chamomile (blue, all CTs (chemotypes)), mugwort (great), sage (wild mountain), tansy (blue), yarrow (chamazulene CT) ^b	CYP2D6 substrates ^c	Constituents of these oils inhibit CYP2D6, which could potentiate drug action	Ganzer et al 2006
Betel ^a , camphor (brown) ^a , camphor (yellow) ^a , sassafras ^{a,b}	CYP2E1 substrates ^c	Safrole inhibits CYP2E1, which could potentiate drug action	Ueng et al 2005
B. Possible incompatibilities if the essential oils are taken in oral doses			
Essential oils	Drugs	Reason for incompatibility	References
Betel ^a , camphor (yellow) ^a , chamomile (blue, α -bisabolol oxide A CT), chamomile (blue, α -bisabolol / (E)- β -farnesene CT), mugwort (great), tansy (blue), yarrow (chamazulene CT) ^b	CYP1A2 substrates ^c	Constituents of these oils inhibit CYP1A2, which could potentiate drug action	Ueng et al 2005; Ganzer et al 2006
Basil (lemon), bergamot (wild), citronella, finger root, geranium, jamrosa, lemon balm (Australian), lemon leaf, melissa, palmarosa, thyme (geraniol CT), thyme (lemon), verbena (lemon) ^b	CYP2B6 substrates ^c	Constituents of these oils inhibit CYP2B6, which could potentiate drug action	Seo KA et al 2008
Chamomile (blue, α -bisabolol / (E)- β -farnesene CT) ^b	CYP2C9 substrates ^c	Constituents of these oils inhibit CYP2C9, which could potentiate drug action	Ganzer et al 2006
Chaste tree, cypress (blue), jasmine sambac absolute, sandalwood (W Australian) ^b	CYP2D6 substrates ^c	Constituents of these oils inhibit CYP2D6, which could potentiate drug action	Ganzer et al 2006
Ho leaf (camphor CT) ^b	CYP2E1 substrates ^c	Safrole inhibits CYP2E1, which could potentiate drug action	Ueng et al 2005
Chamomile (blue, α -bisabolol / (E)- β -farnesene CT), mugwort (great), sassafras ^a , tansy (blue), yarrow (chamazulene CT) ^b	CYP3A4 substrates ^c	Constituents of these oils inhibit CYP3A4, which could potentiate drug action	Dresser et al 2002; Ganzer et al 2006
Ajowan, anise, anise (star), araucaria, atractylis, basil (estragole CT) ^a , basil (holy), basil (Madagascan) ^a , basil (pungent), bay (W. Indian), betel ^a , birch (sweet), cassia, chervil ^a , cinnamon bark, cinnamon leaf, clove bud, clove leaf, clove stem, cornmint, fennel (bitter), fennel (sweet), garlic, lavandin, leek, marigold (Mexican) ^a , Marjoram wild (carvacrol CT), Myrtle (aniseed), onion, oregano, oregano	Aspirin (antiplatelet) Heparin (anticoagulant) Warfarin (anticoagulant)	Constituents of these oils inhibit platelet aggregation, and could exacerbate the blood-thinning action of these drugs	Rasheed et al 1984; Fenwick & Hanley 1985; Chiariello et al 1986; Murayama & Kumaroo 1986; Barrie et al 1987; Takenaga et al 1987; Janssens et al 1990; Chen et al 1996; Wang et al 2000; Enomoto et al 2001; Ballabeni et al 2004; Yoshioka & Tamada 2005; Hsu et al 2006; Huang et al 2007a; Lee 2006; Tognolini et al 2006; Tsai et al 2007

Table 4.10 Drug interactions—Cont'd

B. Possible incompatibilities if the essential oils are taken in oral doses—Cont'd

Essential oils	Drugs	Reason for incompatibility	References
(Mexican), patchouli, pimento berry ^a , pimento leaf, pine (ponderosa), ravensara bark ^a , savory, tarragon ^a , tejpat, thyme (borneol CT), thyme (limonene CT), thyme (spike), thyme (thymol and/or carvacrol CTs), wintergreen			
Birch tar ^a , buchu (pulegone CT) ^a , calamint (lesser) ^a , pennyroyal ^a	Acetaminophen (paracetamol) (non-opioid analgesic)	Constituents of these oils could exacerbate glutathione depletion	Gordon et al 1982; Swales & Caldwell 1992; Choi et al 2001
Buchu (pulegone CT) ^a , calamint (lesser) ^a , pennyroyal ^a	Phenobarbitone (phenobarbital) (sedative hypnotic)	Phenobarbitone induces enzymes that could exacerbate pulegone hepatotoxicity	Moorthy et al 1989a
Basil (holy), basil (pungent), bay (W. Indian), betel ^a , cinnamon leaf, clove bud, clove leaf, clove stem, parsleyseed, parsnip, pimento berry ^a , pimento leaf, sweet vernalgrass, tejpat	MAOIs including isocarboxazid, moclobemide, phenelzine, selegiline, tranlycypromine	Constituents of these oils inhibit MAO enzymes, which could affect blood pressure and cause tremors, confusion, etc.	Truitt et al 1963; Huong et al 2000; Tao et al 2005
	Pethidine (meperidine, demerol) (opioid analgesic)	Possible potentiation of serotonin causing agitation, delirium, headache, convulsions, and/or hyperthermia	Reynolds 1993
	SSRIs including citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline	Potentiation of CNS serotonin levels which could cause serotonin syndrome	Izumi et al 2006
	Indirect sympathomimetic drugs including ephedrine, amphetamine	Possible hypertension, tachycardia and arrhythmias	Sjöqvist 1965
Anise, anise (star), basil (lemon), black seed, cassia, cinnamon bark, dill, fennel (bitter), fennel (sweet), fenugreek, geranium, lemon leaf, lemongrass, marjoram (wild, carvacrol CT) may chang, melissa, myrtle, myrtle (aniseed), myrtle (honey), myrtle (lemon), oregano, savory, tea tree (lemon-scented), thyme (spike), turmeric, verbena (lemon)	Antidiabetic drugs including glibenclamide, tolbutamide, metformin	Constituents of these oils influence blood sugar levels and may cause hyperglycemia or hypoglycemia	Al-Hader et al 1993, 1994; Essway et al 1995; Mølck et al 1998; Sepici et al 2004; Babu et al 2007; Chung et al 2010; Ping et al 2010; Hamden et al 2011; Modak & Mukhopadhaya 2011; Boukhris et al 2012; Lekshmi et al 2012
Anise	Diuretic drugs including bendroflumethiazide (bendrofluazide), furosemide (frusemide), spironolactone	This oil contains constituents that have antidiuretic actions	Kreydiyyeh et al 2003

^aSince this oil should not be taken in oral doses, there is no drug interaction warning in the corresponding essential oil profile

^bThese oils are proposed as being the most potent overall inhibitors of CYP isozymes involved in the metabolism of commonly prescribed drugs. Inhibitory rankings have been calculated by dividing the abundance (%) of known CYP-inhibiting constituents by their IC₅₀ or K_i values (μM), and, in the case of multiple inhibitory constituents, calculating their sum

^cSee Appendix B

Source : Medical Toxicology of natural substances

Annexe 3 : Questionnaire publié dans le cadre de l'étude prospective à destination des vétérinaires praticiens

03/10/2020

Questionnaire intoxications aux huiles essentielles chez le Chien et le Chat

Questionnaire intoxications aux huiles essentielles chez le Chien et le Chat

Bonjour,

Actuellement étudiante en cinquième année à VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon, en filière mixte Animaux de Production/Animaux de Compagnie, je me permets de vous soumettre ce questionnaire dans le cadre de ma thèse que je réalise actuellement sur les intoxications aux huiles essentielles chez le chien et le chat. Une étude rétrospective est déjà en réalisation en partenariat avec le CNITV de Lyon, mais le but de ce questionnaire est ici de réaliser également une étude prospective, notamment pour avoir des précisions concernant l'évolution des cas que nous ne pouvons avoir en utilisant les fiches du CNITV, puisque celles-ci recensent les cas à un instant t (au moment de l'appel).

Ainsi, si vous rencontrez un cas d'intoxication aux huiles essentielles chez un chien ou un chat lors de votre exercice en clientèle, et que vous avez cinq petites minutes pour répondre à ce questionnaire, je vous en serais très reconnaissante, ceci dans le but de faire avancer nos connaissances à tous sur le sujet !

Il n'est pas nécessaire de répondre à toutes les questions, si certaines informations vous manquent, ce qui est fort probable, mais le but est d'en collecter le plus possible. Toutes les formulations d'huiles essentielles peuvent être prises en compte, notamment les pipettes antiparasitaires ou encore les aérosols, et bien sûr les huiles essentielles pures ou diluées appliquées ou administrées directement.

Je vous remercie beaucoup d'avance pour votre aide précieuse !

1. Vos coordonnées : Nom du vétérinaire et/ou de la clinique, adresse, numéro de téléphone, adresse mail

2. Animal : Espèce, race, âge, poids

3. Examen général

3. 3.a) Température

4. 3. b) Fréquence respiratoire (mouvements par minute)

5. 3.c) Auscultation pulmonaire (gauche/droite)

6. 3.d) Fréquence cardiaque (battements par minute)

7. 3.e) TRC :

Une seule réponse possible.

< 2 secondes

Augmenté

8. 3.f) Muqueuses :

Une seule réponse possible.

Roses

Cyanosées

Pâles

4. Toxique

9. 4. a) Nature du toxique (nom de la plante par exemple) :

10. 4. b) Composition de l'huile essentielle (préciser si possible la concentration des différents composants) :

11. 4. c) Formulation (par exemple, pipette, aérosol, Huile essentielle pure ou diluée) :

12. 4.d) Voie de contamination :

Plusieurs réponses possibles.

- Orale
 Cutanée
 Inhalation

Autre : _____

13. 4.e) Dose (en mL si possible , ou nombre de gouttes, nombre de pipettes ...) :

14. 4.f) Fréquence d'administration :

5. Signes cliniques

15. 5. a) Délai approximatif entre l'application ou l'administration et le début des signes cliniques :

16. 5. b) Signes digestifs

Plusieurs réponses possibles.

- Absents
- Ptyalisme
- Vomissements non provoqués
- Diarrhée
- Méléna
- Hématémèse
- Douleurs abdominales

17. 5. c) Signes respiratoires :

Plusieurs réponses possibles.

- Absents
- Polypnée
- Bradypnée
- Dyspnée

18. 5. d) Signes cardiaques :

Plusieurs réponses possibles.

- Absents
- Tachycardie
- Bradychardie
- Arythmie
- Présence d'un souffle

19. 5. e) Signes neurologiques (les questions suivantes permettront de préciser la nature des signes neurologiques) :

Plusieurs réponses possibles.

- Absents
- Myosis
- Mydriase
- Nystagmus
- Prostration
- Coma

20. 5. f) Modifications du comportement :

Plusieurs réponses possibles.

- Absentes
- Agressivité
- Agitation

21. 5. g) Convulsions :

Plusieurs réponses possibles.

- Absentes
- Toniques
- Cloniques
- Tonico-cloniques
- Non précisé

22. 5. h) Ataxie

Plusieurs réponses possibles.

- Absente
- 4 membres
- Antérieurs
- Postérieurs

23. 5. i) Hémiparésie

Plusieurs réponses possibles.

- Absente
- Gauche
- Droite

24. 5. j) Parésie

Plusieurs réponses possibles.

- Absente
- 4 membres
- Antérieurs
- Postérieurs

25. 5. k) Tremblements :

Une seule réponse possible.

- Absents
- Présents

26. 5. l) Durée de la crise si présence de troubles neurologiques :

6. Traitement

27. 6. a) Délai d'administration du traitement après le début des symptômes :

28. 6. b) Vomissements provoqués avec la molécule suivante et la posologie si possible :

29. 6. c) Décontamination cutanée :

Une seule réponse possible.

Oui

Non

30. 6. d) Charbon végétal activé ou adsorbant digestif :

Une seule réponse possible.

Oui

Non

31. 6. e) Autres molécules (molécule, voie d'administration et posologie si possible) :

32. 6. f) Fluidothérapie :

Une seule réponse possible.

Oui

Non

33. 6. g) Si oui, solution et débit de la perfusion ou posologie :

7. Evolution

34. 7. a) Survie :

Une seule réponse possible.

Oui

Non

35. 7. b) Séquelles (type de séquelles) :

36. 7. c) Durée d'évolution :

37. 7. d) Suite du traitement :

38. 8. Vous pouvez ajouter ici toutes vos remarques supplémentaires :

Merci beaucoup pour votre contribution !

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

MIOCHE Laure

ETUDES PROSPECTIVE ET RESTROSPECTIVE A PARTIR DES CAS REÇUS AU CENTRE NATIONAL D'INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES VETERINAIRES DE LYON DES INTOXICATIONS AUX HUILES ESSENTIELLES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 4 décembre 2020

RESUME : De nos jours on constate un engouement croissant de la population pour l'utilisation de l'aromathérapie en médecine vétérinaire. Bien que cette pratique soit encadrée par des vétérinaires formés, les propriétaires d'animaux ont parfois recours à l'automédication, et utilisent ainsi les huiles essentielles, principalement par voies cutanée, orale et respiratoire, à différentes concentrations chez leurs chiens et chats. Grâce à l'exploitation des données du CNITV de Lyon sur plus de 25 ans, de janvier 1994 à décembre 2019, nous avons ainsi mis en évidence, parallèlement au développement de ces pratiques, un nombre croissant du nombre d'intoxications aux huiles essentielles recensées chez le chien et le chat, avec un total de 901 cas. Nous avons ainsi constaté une sensibilité plus importante chez le chat, qui représente 75 % des cas et chez qui les signes sont les plus sévères et incluent des signes digestifs, neurologiques avec parfois des convulsions, cardio-respiratoires et cutanés avec prurit et érythème et pouvant aller jusqu'à une irritation sévère entraînant une nécrose cutanée dans de plus rares cas. Dans la majorité des cas, les intoxications font suite à une application cutanée ou bien à une ingestion volontaire ou accidentelle. Nous avons noté un total de 58 % de cas dont la gravité est modérée ou sévère avec une mort chez 10 sujets, ce qui est non négligeable, et nous ouvre la perspective d'une meilleure information des propriétaires concernant les risques liés à l'utilisation des huiles essentielles chez leurs animaux.

MOTS CLES :

- Intoxication
- Huiles Essentielles
- Chien
- Chat domestique

JURY :

Président : Madame le Professeur Alexandra TRAVERSE-GLEHEN
1er Assesseur : Monsieur le Professeur Philippe BERNY
2ème Assesseur : Madame le Professeur Jeanne-Marie BONNET-GARIN

DATE DE SOUTENANCE : 4 décembre 2020