



AROMATHÉRAPIE CLINIQUE

HUILES ESSENTIELLES: ELEVAGE ET TOXICITE

Céline HILPIPRE

Docteur en Pharmacie,
Ingénieur des Mines de Saint Etienne
RiedArom: Conseil en Aromathérapie Clinique et Scientifique

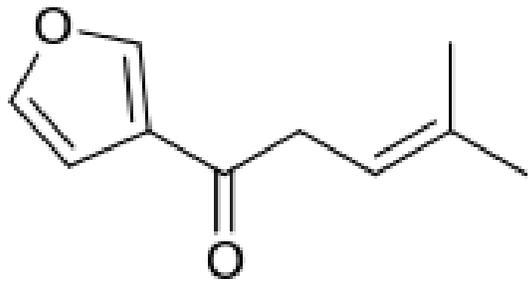


PLAN

- **Cas d'intoxications**
- **Niveau d'exposition**
- **Métabolisme**
- **Toxicité aiguë**
- **Toxicité chronique**
- **Toxicité cutanée**
- **Variabilité interespèce**

LES CAS D'INTOXICATIONS: EXEMPLES

- Intoxication du bétail, des chevaux après ingestion de Perilla (*Perilla frutescens*): toxicité respiratoire avec pneumonie
- Composant toxique incriminé : perilla cétone
- (Kerr et al 1986, Breeze et al 2010)



Perilla cétone



Perilla frutescens

DIFFÉRENTS NIVEAUX D'UTILISATION DES HE

Soin vétérinaire individualisé

Voie orale
Voie cutanée
Voie Vaginale ...



Traitement massif des élevages (action « terrain » ou en cas d'épidémies)

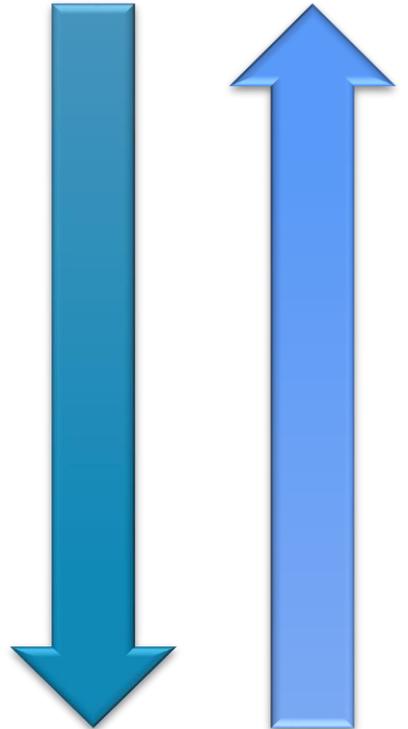
- Supplémentation dans l'eau (0,01 à 0,1%)
- Supplémentation dans la nourriture (jusqu'à 5 à 25 mg/kg de nourriture)
- Nébullisation

Action sur les paramètres zootechniques

Palatabilité, appétence
Croissance, fermentation...



Durées
d'administration
décroissantes

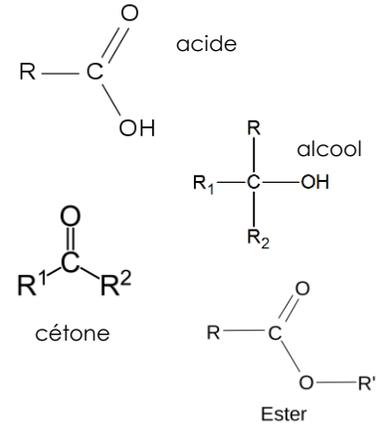


Doses croissantes

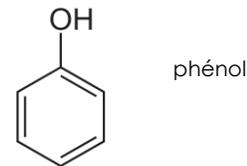
SUBSTANCES AROMATIQUES

EFSA Panel's scientific opinion on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP)

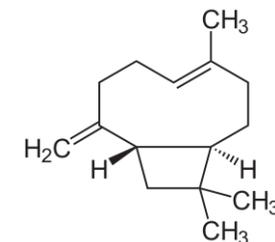
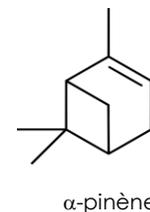
- **Groupe 4 et Groupe 8:** ensemble de composés aromatiques constitués d'alcools, de cétone, d'ester, ou d'acide, aliphatique primaire ou cyclique non aromatique avec une chaîne allylique possédant elle-même une fonction cétone, alcool, ou ester
 - Ex: menthol menthone, acétate de menthyl, camphre, bornéol, acetate de bornyl, acetate d'isobornyl



- **Groupe 25:** composés phénolés
 - Ex: thymol et carvacrol



- **Groupe 31:** monoterpènes et sesquiterpène
 - Ex: Pinènes, limonène, β -caryophyllène



β -caryophyllène

1 goutte d'HE = 30mg (20 à 40mg)
Soit 0,5mg/kg pc
pour un homme de 60 kg

NIVEAU D'EXPOSITION

Doses
médicales:
Vache p.o.
1-2,5 (100)
mg/kg pc/j

Dose (mg/kg pc/j)	Exposition au Molécules aromatiques (terpéniques)
300 mg/kg/j	Dose sans effet toxique chez la souris pour l'eugénol (EFSA Feedap panel 2012)
> 40 mg/kg/j	Apport naturel chez la brebis (70kg) via le pâturage (estimation à partir des travaux de Pouloupoulou et al. 2012)
40 mg/kg/j	Dose sans effet toxique chez le rat pour le thymol (NTP 1983)
Valeur repère 3 à 10 mg/kg/j	Doses médicales recommandées pour l'homme (intervalle de 0,3 à 16 mg/kg/j , HMPC, www.ema.eu , sept 2017)
0,15 mg/kg/j	Ajout d'HE dans la nourriture des animaux d'élevage (5 mg/kg aliment sec) (Ex: groupes 25 et 31 EFSA Feedap panel 2012, 2016)
0,2 à 30 µg/kg/j	Consommation humaine journalière en Europe Exemple du groupe 31: EFSA Feedap panel 2016)

MÉTABOLISME

- Quelle que soit l'espèce animale, on retrouve quasiment toutes les enzymes impliquées dans le métabolisme des molécules aromatiques, avec des voies métaboliques prépondérantes variables d'une espèce à l'autre. (Feedap'scientific opinion: group 4,8, 25 et 31)
- Particularités
 - Le chat: déficit en différents types d'enzyme pour la conjugaison (Court 2013)
 - Ruminants: dégradation des molécules aromatiques plus importante dans le rumen



- Conclusion → GLOBALEMENT, le risque de toxicité observée chez l'homme , le chien et les rongeurs n'est a priori pas plus important chez les animaux d'élevage.

DÉGRADATION DANS LE RUMEN

Molécule aromatique	Dégradation in vitro: incubation rumen de chèvre (24H)	Dégradation in vitro: incubation rumen de bovin (24H)	24 h of incubation in an artificial rumen Franz et al., 2010	24 h of incubation in an artificial rumen with cow fresh rumen content Chizzola et al., 2004
B-pinène	80% dégradé	90% dégradé		
Ocimène	90% dégradé	-		
Myrcène	-	100% dégradé		
Menthol			30% récupéré	-
Camphor			60% récupéré	27,8% récupéré
Bornyl acetate			-	-

Variabilité du métabolisme en fonction du régime alimentaire de l'animal
 (Hi Kon Oh et al 1967, Campbell et al., 2010)
 QUID des produits de dégradation ruminale?

FACTEURS INFLUENÇANT LE MÉTABOLISME

- La composition en Terpènes
- Le régime habituel de l'animal
- La dose administrée
- L'espèce animale ou végétale
- La voie d'administration
- La production de lait

FACTEURS INFLUENÇANT LE TRANSFERT DANS LE LAIT

La présence de composés volatils dans le lait est un phénomène naturel (Poulopoulou et al 2012)

Voie d'administration: Inhalation plus rapide que par voie digestive (Lejonklev et al., 2013)

Voie digestive = transfert par voie digestive + respiratoire (éructation) (Dougherthy et al 1962)

La fréquence d'administration (ponctuelle, discontinue ou continue sur plusieurs jours) (Viallon et al 2000, Lejonklev et al., 2013)

La quantité d'HE administrée
Ex: 1g de terpène administré p.o = 2 à 20 µl/ml de lait (Poulopoulou 2012)



La classe chimique:

- Composés polaires (type carvone, phénol) circulent plus vite dans le sang.
- Composés apolaires (type monoterpène ou sesquiterpène) nécessiteraient un système de transport plus élaboré dans le sang (Viallon et al 2000)

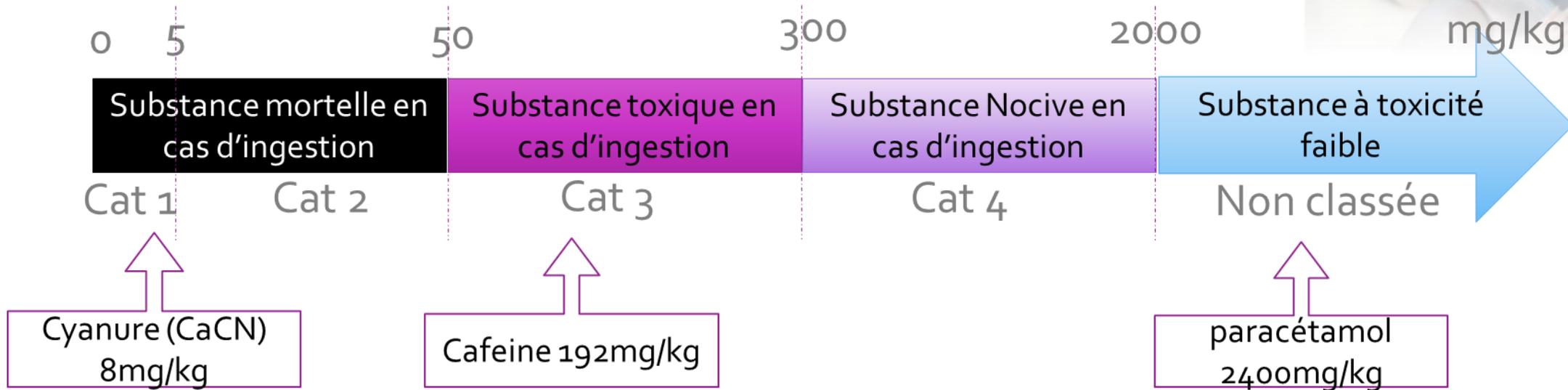


LE RISQUE DE TOXICITÉ AIGUË

OÙ SE SITUE LE RISQUE TOXIQUE AIGUË?

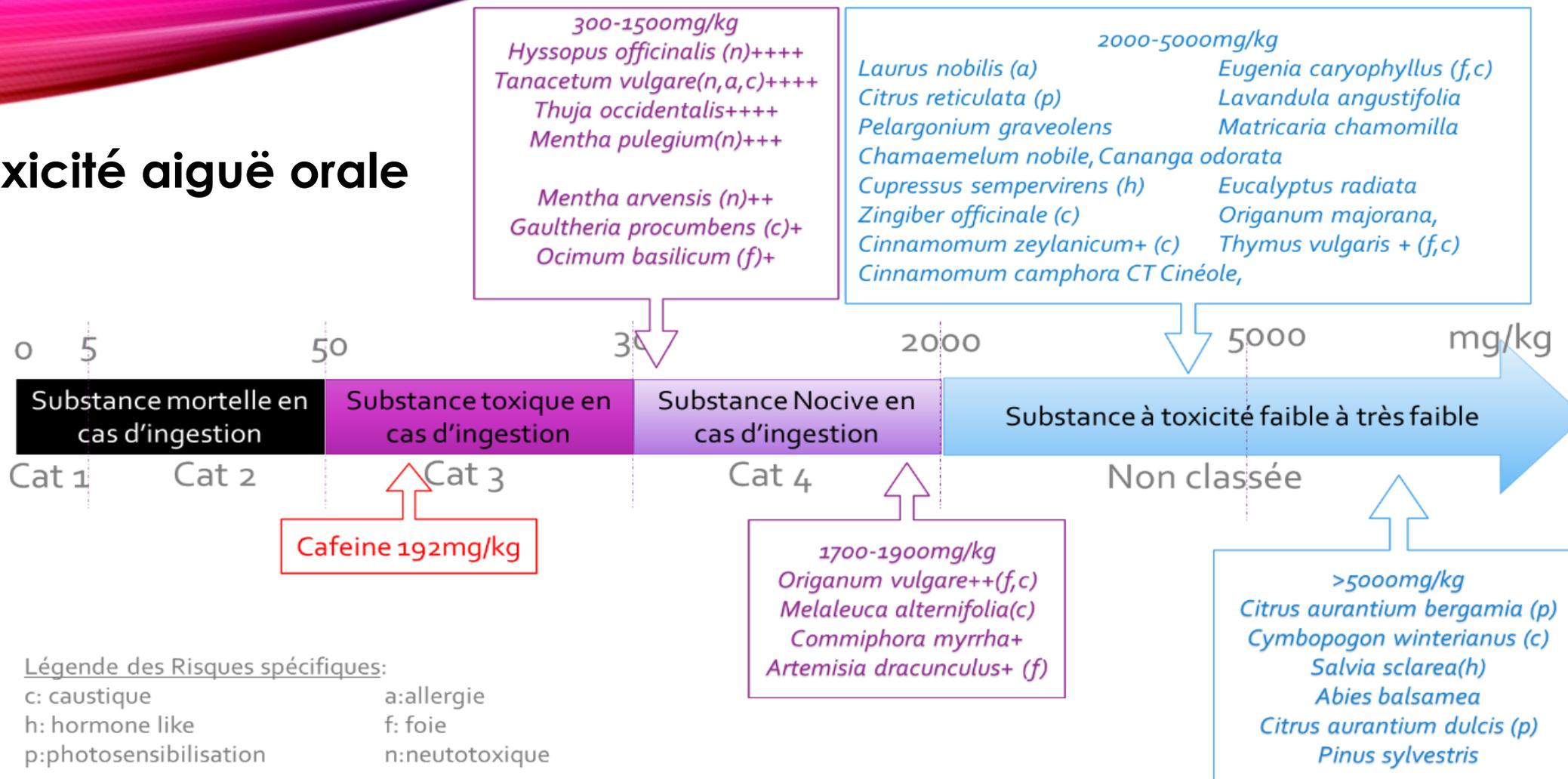
La toxicité aiguë d'une substance ou d'un mélange:

- correspond aux effets indésirables qui se manifestent après administration, par voie orale ou cutanée, d'une dose unique
- évaluée via la dose létale médiane (DL50 : dose provoquant la mort de 50% de la population animale étudiée)



Exemples de Dose létale médiane (DL50) par voie orale : Cyanure, paracétamol, et caféine (échelle de toxicité selon le règlement CLP n°1272/2008)

La toxicité aiguë orale



Catégorie de risque des Huiles essentielles en fonction de leur Dose létale médiane (DL50) par voie orale

Principe : A l'instar de la classification des produits chimiques (règlement CLP n°1272/2008): comparer les différents niveaux de toxicité des HE dans le cadre d'une exposition aiguë

HE À RISQUE TOXIQUE MAJEUR PAR VOIE ORALE

- **HE de Boldo** (*Peumus Boldus Molinus*)
neurotoxique (ascaridole, thujone, sabinyl acetate): LD50 rat p.o. = 130mg/kg
- **HE de Chénopode:** (*Chenopodium ambrosioides L.*)
neurotoxique (ascaridole, thujone, sabinyl acetate): LD50 rat p.o. = 255mg/kg
- **HE d'Armoise blanche** (*Artemisia herba alba Asso*):
neurotoxique (thujone): LD50 rat p.o. = 370mg/kg
- **HE de Menthe pouliot** (*Mentha pulegium L.*):
hépatotoxique et neurotoxique (β -pulegone): LD50 rat p.o. = 400mg/kg
- **HE de Calamus** (*Acorus Calamus L.*) (forme tetra ou hexaploïde)
hépatotoxique, cancérigène potentiel (β -asarone): LD50 rat p.o. = 777mg/kg



Ne pas utiliser
ces huiles
essentielles



LA TOXICITÉ CHRONIQUE :
LE RISQUE LIÉ À DES EXPOSITIONS PLUS FAIBLES,
MAIS RÉPÉTÉES

NEUROTOXICITÉ DES HE À CÉTONES

- Illustration de l'effet cumulatif: étude réalisée sur 65 rats, mâles et femelles, injection intra péritonéale d'hysope officinale (Millet et al 1981)

Dose appliquée au rat	Hysope officinale (à pinocamphone)
Dose sans effet indésirable	80mg/kg
Dose convulsivante	130mg/kg
Dose létale	1250mg/kg
Dose répétée (subaigüe) (15 jours)	20mg/kg (convulsion au 5 ^e jour)
Dose appliquée au rat	Pinocamphone
Dose convulsivante	50 mg/kg

Toxicité cumulée

POTENTIEL HÉPATOTOXIQUE

- Evaluation du potentiel hépatotoxique in vitro (modèle hépatocyte de chien, ZHAN et al 2015)

Concentration (mg/ml)		HE ou Molécule
4,26		Paracétamol
0,22		HE de lemongrass
0,21		HE de Thym
0,185		HE de giroflier (feuille)
0,165		Eugenol
0,11		Cinnamaldéhyde
0,08		HE de Cannelle Ecorce
0,05		Thymol
0,006		Aflatoxin

In vivo, du fait notamment de l'effet matrice et des capacités de détoxification du foie, une telle cytotoxicité ne s'observe pas sur un foie sain et aux doses thérapeutiques.

Prudence cependant sur foie défaillant ou en cas d'hygiène de vie précaire!

ALLERGIE/SENSIBILISATION/ASTHME

- La présence de substances irritantes ou oxydées augmente le risque de sensibilisation (allergie) et d'asthme (sur un asthme pré existant)
- ➔ Prudence chez les sujets présentant des antécédents de dermatite ou d'asthme
- ➔ Risque lié à l'exposition professionnelle accru chez les éleveurs



Dermatite atopique canine

(www.monvt.eu)



Dermatite de contact allergique:
kinésithérapeute. Tests positifs au baume du Pérou, à l'eugénol, à l'aldéhyde cinnamique
www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com

PHOTOTOXICITÉ



Photodermatose chez un agriculteur
et chez un cheval.

www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com

www.animaderm.com

VARIABILITÉ INTERESPÈCE

- (+)- Limonène (Miyazawa et al 2002)
 - Nephropathy in male rats
 - Not in female or other species (mice, rabbits, guinea pigs, and dogs)
 - Sex-related differences in the oxidative metabolism of limonene enantiomers by liver microsomes

- Camphre

Dose convulsivante	Espèces	Références
600 mg/kg	Souris	Wenzel et Ross 1957
30 -100 mg/kg	Humain adulte	EFSA 2008
5-30 mg/kg	Humain enfant	EFSA 2008

- Chats et autres félins

- lowest capacity for conjugation, e.g. glucuronidation (Court and Greenblatt, 1997; Shrestha et al., 2011; Court, 2013).
- lack the major phenol UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes (court 2013)
- a priori, l'élimination par oxidation ou sous forme inchangée reste efficiente

CONCLUSION

- La production de lait: voie d'élimination importante
- Adaptation naturelle des animaux aux molécules terpéniques
- Risque principal d'intoxication : les cétones
- Risques principaux de toxicité chronique liée à l'aromathérapie individuelle pour l'animal
 - Irritation cutanée
 - Phototoxicité

POINTS À APPROFONDIR D'UN POINT DE VUE TOXICO

- Dans le cadre d'une action terrain ou de la pratique de l'aromathérapie vétérinaire à doses plus élevées
 - ➔ Définir des doses thérapeutiques efficaces et sécuritaires
 - ➔ Le transfert des composés porteurs du risque dans les produits de consommation (anéthol, estragole, méthyleugénol, camphre, pulégone...)
 - ➔ Les risques liés à l'exposition professionnelle, notamment:
 - ➔ Lors des nébulisations
 - ➔ Lors des applications cutanées





MERCI POUR VOTRE ATTENTION

RAPPORT EFSA MENTIONNÉS

- EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2016. Scientific opinion on the safety and efficacy of aliphatic and aromatic hydrocarbons (chemical Group 31) when used as flavourings for all animal species and categories. EFSA Journal 2016; 14(1):4339, 17 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4339
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Scientific Opinion on the safety and efficacy of phenol derivatives containing ring-alkyl, ring-alkoxy and side-chains with an oxygenated functional group (chemical group 25) when used as flavourings for all species. EFSA Journal 2012;10(2):2573. [19 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2573. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal

- EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2016. Scientific opinion on the safety and efficacy of non-conjugated and accumulated unsaturated straight-chain and branched-chain aliphatic primary alcohols, aldehydes, acids, acetals and esters belonging to chemical group 4 when used as flavourings for all animal species. EFSA Journal 2016;14(8):4559, 22 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4559
- EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2016. Scientific opinion on the safety and efficacy of secondary alicyclic saturated and unsaturated alcohols, ketones, ketals and esters with ketals containing alicyclic alcohols or ketones and esters containing secondary alicyclic alcohols from chemical group 8 when used as flavourings for all animal species. EFSA Journal 2016;14(6):4475, 26 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4475