

ONIRIS – ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION

ANNEE 2020

**AROMATHERAPIE VETERINAIRE : ETABLISSEMENT DU
PROFIL TOXICOLOGIQUE EN VUE D'UNE EVALUATION DU
DANGER POUR LE CONSOMMATEUR DE DENREES
ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE**

THESE

pour le

diplôme d'État de

DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

le 6 Novembre 2020

devant la Faculté de Médecine de Nantes

par

Céline Jeanne Marie GUILBAULT

Née le 22 Janvier 1994 à Cholet (49)

JURY

Président : Monsieur Patrick Lustenberger, Professeur à l'Université de Médecine de Nantes

Membres : Rapporteur : Monsieur Hervé Pouliquen Professeur à ONIRIS

Assesseur : Monsieur Yassine Mallem, Professeur à ONIRIS

Membre invité : Madame Sophie Barreteau, Adjoint au directeur, responsable du
Département Evaluation Scientifique à l'ANMV

ONIRIS – ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION

ANNEE 2020

**AROMATHERAPIE VETERINAIRE : ETABLISSEMENT DU
PROFIL TOXICOLOGIQUE EN VUE D'UNE EVALUATION DU
DANGER POUR LE CONSOMMATEUR DE DENREES
ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE**

THESE
pour le
diplôme d'État de
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
le 6 Novembre 2020
devant la Faculté de Médecine de Nantes
par

Céline Jeanne Marie GUILBAULT

Née le 22 Janvier 1994 à Cholet (49)

JURY

Président : Monsieur Patrick Lustenberger, Professeur à l'Université de Médecine de Nantes
Membres : Rapporteur : Monsieur Hervé Pouliquen Professeur à ONIRIS
Assesseur : Monsieur Yassine Mallem, Professeur à ONIRIS
Membre invité : Madame Sophie Barreteau, Adjoint au directeur, responsable du
Département Evaluation Scientifique à l'ANMV

Liste des membres du corps enseignant



Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Hervé POULIQUEN - adjoint : Emmanuel JAFFRES		
Nutrition et endocrinologie	Patrick NGuyen* (Pr)	
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude Desfontis (Pr) Yassine Mallem (Pr) Antoine Rostang (MCC)	Martine Kammerer (Pr) Hervé Pouliquen* (Pr)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie Bach (Pr) Lionel Martignat (Pr)	Julie Herve (MC) Grégoire Mignot (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme Abadie* (MC) Laetitia Jaillardon* (MC)	Marie-Anne Colle* (Pr) Frédérique Nguyen* (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	François Meurens (Pr) Jean-Louis Pellerin* (Pr)	Emmanuelle Moreau (MC HDR) Hervé Sebbag (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément Cataneo (MC) Laurent Le Thuaut (MC) Thierry Serot (Pr)	Joëlle Grua (MC) Carole Prost (Pr) Florence Texier (MC)
Microbiotech	Géraldine Boue (MC) Emmanuel Jaffres (MC) Raouf Tareb (MCC) Bénédicte Sorin (IE)	Nabila Haddad (MC) Mathilde Mosser (MC) Hervé Prevost (Pr)
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Alain CHAUVIN - adjoint : Raphaël GUATTEO		
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel Cappelier* (Pr) Michel Federighi (Pr) Catherine Magras* (Pr) Fanny Renois -Meurens (MC)	Eriic Dromigny (MC HDR) Bruno Le Bizec (Pr) Marie-France Pilet(Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien Assie* (MC) Isabelle Breyton (MC) Alain Douart* (MC) Mily Leblanc Maridor (MC) Anne Relun (MCC)	Catherine Belloc* (Pr) Christophe Chartier* (Pr) Raphaël Guatteo* (Pr)
Parasitologie, aquaculture, Faune sauvage	Albert Agoulon (MC) Ségolène Calvez (MC) Nadine Ravinet (MC)	Suzanne Bastian (MC) Alain Chauvin* (Pr)
Maladies réglementées, zoonoses et réglementation sanitaire	Carole Peroz (MC)	Nathalie Ruvoen* (Pr)
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie Bareille* (Pr) Christine Fourichon* (Pr HDR) Henri Dumon* (Pr) Lucile Martin (Pr)	François Beaudou* (Pr) Aurélien Madouasse (MC) Nora Navarro-Gonzalez (MCC)

Département DSC Sciences Cliniques		
Responsable : Catherine IBISCH – adjoint : Olivier GAUTHIER		
Anatomie comparée	Eric Betti (MC) Claude Guintard (MC)	Claire Douart (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric Aguado (MC HDR) Eric Goyenvalle (MC HDR) Caroline Tessier* (MC)	Olivier Gauthier (Pr) Béatrice Lijour (MC) Gwénola Touzot-Jourde* (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick Bourdeau* (Pr)	Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora Bouhsina (MCC) Anne Courouze * (Pr) Amandine Drut* (MC) Catherine Ibisch (MC) Odile Senecat (MC)	Nicolas Chouin (MC) Jack-Yves Deschamps (Pr) Marion Fusellier-Tesson (MC) Françoise Roux* (Pr)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil Bencharif (MC HDR) Jean-François Bruyas* (Pr)	Lamia Briand (MC HDR) Francis Fieni* (Pr)
Département GPA Génie des Procédés Alimentaires		
Responsable : Olivier ROUAUD - adjoint : Sébastien CURET-PLOQUIN		
Lionel Boillereaux (Pr) Marie De Lamballerie (Pr) Francine Fayolle (Pr) Vanessa Jury (MC) Alain Lebaïl (Pr) Jean-Yves Monteau (MC HDR) Laurence Pottier (MC) Cyril Toublanc (MC)	Sébastien Curet Ploquin (MC) Dominique Della Valle (MC HDR) Michel Havet (Pr) Emilie Korbel (MCC) Catherine Loisel (MC) Olivier Rouaud (Pr) Eve-anne Norwood (MCC)	
Département MSC Management, Statistiques et Communication		
Responsable : Michel SEMENOU - adjoint Pascal BARILLOT		
Mathématiques, statistiques, Informatique	Véronique Cariou (MC) El Mostafa Qannari (Pr) Chantal Thorin (Pr AG.)	Philippe Courcoux (MC) Michel Semenu (MC) Evelyne Vigneau (Pr)
Economie, gestion	Pascal Barillot(MC) Florence Beaugrand (MC) Sonia EL Mahjoub (MC) Samira Rousseliere (MC)	Ibrahima Barry (MCC) Sibylle Duchaine (MC) Jean-Marc Ferrandi (Pr)
Langues et communication	Marc Bridou (PLPa) David Guyler (ens. cont.) Shaun Meehan (ens. cont.)	Franck Insignares (IE) Linda Morris (PCEA)

BTs : **Laurence Freret (PCEA)** Christophe Caron (PLPA), Pascale Fleury(PCEA), Virginie Magin (Ens. Cont.), Françoise Bricet (IAE).

Professeurs émérites : Poncelet

guide de lecture des tableaux suivants :Pr : Professeur, Pr. AG : Professeur agrégé. MC : maître de Conférences, MCC : MC contractuel, PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole, IE : Ingénieur d'Etudes ; IAE : Ingénieur de l'Agriculture et de l'Environnement ; ens. cont. : enseignant contractuel; HDR : Habilité à Diriger des Recherches

* Vétérinaire spécialiste d'une spécialité européenne, américaine ou française

Remerciements

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

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Sincères remerciements.

A Monsieur Hervé Pouliquen,
Professeur en pharmacologie et toxicologie à Oniris.

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail. Pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Sincères remerciements.

A Monsieur Yassine Mallem,
Professeur en pharmacologie et toxicologie à Oniris.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail.

Sincères remerciements.

A Madame Sophie Barreteau, *adjointe au directeur et responsable du
Département Evaluation Scientifique à l'ANMV*

Et à Madame Anne Sagnier et Monsieur Thierry Godard, *experts toxicologues à l'ANMV.*

Pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet. Pour votre aide, votre bienveillance et votre disponibilité, même à distance.

Pour vos multiples relectures et vos conseils avisés.

Sincères remerciements.

A mes parents,

Merci pour votre soutien pendant toutes ces années, pour m'avoir permis d'entrer en classe préparatoire et à l'école vétérinaire. Sans vous je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Je vous aime.

A Samuel,

Pour ton affection et ton soutien,

Pour ces années passées ensemble, et celles à venir ! Je t'aime.

A mes amies,

A Eole, pour toutes ces années passées à Nantes, pour nos fous rires en maths et nos plans idiots en prépa, ou encore pour nos soirées Skype à résoudre des énigmes pendant le confinement.

A Julie, Claire, Marie, Mégane et Cécilia, le meilleur groupe de clinique ! Pour nos belles années ensemble à l'école. Pour notre compagnie d'aventuriers et leur quête quelque peu ... chaotique.

A Aliénor, parce qu'on arrive à se retrouver à l'autre bout du monde pour un brunch et une randonnée.

A Lucie, pour nos retrouvailles plus ou moins régulières, malgré ton agenda surchargé !

Pour votre amitié et vos sourires, pour ces beaux moments passés avec vous, mille mercis. Je vous aime.

A ma famille,

Pour ces moments passés ensemble. J'ai de la chance de vous avoir. Je vous aime.

A la famille Courant-Dilé, ma deuxième famille,

Pour m'avoir accueillie aussi facilement. Je vous aime.

Table des matières

Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	11
I. Contexte.....	12
1. Etat des lieux de la phytothérapie vétérinaire en France.....	12
a. Généralités sur la phytothérapie.....	12
b. Généralités sur l'antibiorésistance.....	16
c. Mise en place des plans EcoAntibio en France.....	18
d. L'Agriculture Biologique en France.....	19
2. Législation du médicament vétérinaire.....	21
a. Médicament vétérinaire.....	21
b. Dossier d'AMM et possibilité d'allègement pour les médicaments vétérinaires à base de plantes... ..	22
i. Partie administrative.....	23
ii. Partie qualité.....	23
iii. Partie innocuité et études des résidus.....	24
iv. Partie efficacité.....	26
c. La problématique des Limites maximales de résidus (LMR).....	26
d. Principe de la « cascade » et préparation extemporanée.....	27
Bilan.....	28
II. Matériels et méthodes.....	30
1. Choix des huiles essentielles étudiées.....	30
2. Méthode de recherche bibliographique.....	30
3. Méthode d'analyse des données et conclusions.....	31
4. Plan de gestion des données de la recherche.....	31
III. Résultats.....	32
1. Etudes des huiles essentielles.....	32
a. Huiles essentielles inscrites au tableau 1 (usage autorisé).....	32
b. Huile essentielle de tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>).....	33
c. Huile essentielle d'ajowan (<i>Trachyspermum ammi</i> ou <i>Carum copticum</i>).....	37
d. Huile essentielle de cajeput (<i>Melaleuca cajuputi</i>).....	38
e. Huile essentielle d'épinette noire (<i>Picea mariana</i>).....	40
f. Huile essentielle de manuka (<i>Leptospermum scoparium</i>).....	41
g. Huile essentielle de feuille de cannelle de Ceylan (<i>Cinnamomum verum</i> = <i>Cinnamomum zeylanicum</i>)	42
h. Huile essentielle de géranium rosat type Chine et type Egypte (<i>Pelargonium graveolens</i>).....	44
i. Huile essentielle de lavande aspic (<i>Lavandula latifolia</i> ou <i>Lavandula spica</i>).....	46

j. Huile essentielle de palmarosa (<i>Cymbopogon martini</i>).....	48
k. Huile essentielle de niaouli (<i>Melaleuca quinquenervia</i>).....	51
l. Huile essentielle d'origan d'Espagne (<i>Corydothymus capitatus = Thymbra capitata</i>).....	53
2. Etude d'une substance isolée : le méthyleugénol.....	55
IV. Discussion.....	60
1. Synthèse des données toxicologiques des huiles essentielles étudiées.....	60
a. Données de toxicité aiguë.....	60
b. Données de toxicité lors d'administrations répétées.....	63
c. Données de reprotoxicité et de tératogénicité.....	65
d. Données de mutagénicité.....	65
e. Données de cancérogénicité.....	67
f. Données de cytotoxicité.....	68
g. Établissement d'une classification des huiles essentielles étudiées.....	69
2. Problématiques soulevées.....	69
a. Quantité et qualité des données toxicologiques.....	69
b. Qualité des huiles essentielles.....	70
c. Plantes et huiles essentielles autorisées dans les compléments alimentaires humains.....	71
3. Limites et perspectives.....	72
a. Limites du travail.....	72
b. Perspectives.....	72
Conclusion.....	73
Bibliographie.....	74
Législation et réglementation.....	82
Annexes.....	84

Table des annexes

Annexe I : Liste des huiles essentielles et des plantes sélectionnées.....	84
Annexe II : Interrogation des bases de données	86
Annexe III : Plan de gestion des données de la recherche et modalités de partage des références bibliographiques.....	90

Table des figures

Figure 1 : Nombre de décès par an attribuables à l'antibiorésistance et comparé à d'autres causes majeures de décès (O'Neill, 2014).....	17
Figure 2 : Part des différentes catégories de produits utilisés en poulet de chair biologique (ITAB et Anses, 2017).....	21

Table des tableaux

Tableau 1 : Exemples de traitements en aromathérapie chez les bovins (d'après Jeune, 2011).....	14
Tableau 2 : Part des cheptels français en production biologique (certifiée et en conversion) en 2018 par espèce. (adapté de : Agence Bio).....	20
Tableau 3 : Huiles essentielles inscrites au tableau 1 du Règlement (UE) N°37/2010.....	32
Tableau 4 : Composition de l'huile essentielle de tea tree selon la Pharmacopée européenne et ISO 4730 :2017.....	33
Tableau 5 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de tea tree.....	36
Tableau 6 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle d'ajowan.....	38
Tableau 7 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de cajeput.....	40
Tableau 8 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle d'épinette noire.....	41
Tableau 9 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de manuka.....	42
Tableau 10 : Composition de l'huile essentielle feuilles de <i>Cinnamomum verum</i> selon la norme ISO 3524:2003 et la Pharmacopée européenne (10ème édition).....	43
Tableau 11 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de feuille de cannelle de Ceylan...	44
Tableau 12 : Composition de l'huile essentielle de géranium rosat selon ISO 4731:2012.....	45
Tableau 13 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de géranium rosat.....	46
Tableau 14 : Composition de l'huile essentielle de lavande aspic type Espagnol selon la norme ISO 4719:2012.....	47
Tableau 15 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de lavande aspic.....	48
Tableau 16 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de palmarosa.....	50
Tableau 17 : Composition de l'huile essentielle de niaouli de chémotype 1,8-cinéole selon la Pharmacopée européenne 07/2012:2468.....	51
Tableau 18 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de niaouli.....	52
Tableau 19 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle d'origan d'Espagne.....	54
Tableau 20 : Synthèse des données toxicologiques sur le méthyleugénol.....	58
Tableau 21 : Critères de classification des substances vénéneuses (Directive CE 2001/59).....	61
Tableau 22 : Synthèse des données de toxicité lors d'administration unique.....	62
Tableau 23 : Synthèse des données de toxicité lors d'administrations répétées.....	64
Tableau 24 : Synthèse des données de reprotoxicité et de tératogénicité.....	65
Tableau 25 : Synthèse des données de mutagénicité.....	66
Tableau 26 : Synthèse des données de cancérogénicité.....	68
Tableau 27 : Huiles essentielles inscrites dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires (entre parenthèses sont rapportés les composants d'effets délétères potentiels connus selon la DGCCRF).....	71

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CHMP : *Committee on herbal medicinal products*

CI50 : concentration inhibitrice 50

CIRC : Centre international de la recherche sur le cancer

CVMP : *Committee for medicinal products for veterinary use*

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes

DL50 : dose létale 50

DSE : dose sans effet

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Agence européenne des médicaments

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

INAO : Institut national de l'origine et de la qualité

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

ITAB : Institut technique de l'agriculture biologique

JECFA : Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires

HE : huile essentielle

LMR : Limite maximale de résidus

NTP : *National Toxicology Program*

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation mondiale de la santé

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

VICH : *Veterinary International Conference on Harmonization*

Introduction

La phytothérapie correspond à l'utilisation de plantes à des fins thérapeutiques. L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie dans laquelle sont employées les huiles essentielles. Ces pratiques font partie des médecines alternatives ou complémentaires, par opposition à la médecine conventionnelle. Elles sont souvent considérées comme plus naturelles. Cependant, les produits issus des plantes sont des mélanges complexes de composants, variant selon la partie utilisée, les conditions de croissance et de stockage et le type d'extrait choisi. La variabilité de la composition et de la qualité du produit ayant une influence sur son efficacité et sa toxicité, il est primordial de la maîtriser.

Dans le contexte du plan EcoAntibio, qui vise à lutter contre l'émergence des phénomènes d'antibiorésistance, la phytothérapie en médecine vétérinaire est considérée comme une alternative permettant de diminuer l'usage des antibiotiques. Certaines plantes ou huiles essentielles sont en effet réputées pour leurs propriétés antibactériennes.

Le recours à des médecines dites « naturelles » se développe en élevage, notamment en Agriculture Biologique. Alors que la demande des éleveurs en phytothérapie vétérinaire est grande, l'arsenal thérapeutique en médicaments vétérinaires à base de plantes reste limité. Et ce, malgré la mise en place du décret n°2013-752 du 16 août 2013 qui a rendu possible la constitution d'un dossier allégé de demande d'AMM pour des médicaments à base de plantes dits « d'usage traditionnel ». En l'absence de tels médicaments sur le marché, les éleveurs ont recours à la phytothérapie de façon empirique sur le terrain, parfois sans connaissance de l'efficacité ou de la toxicité des plantes utilisées. En conséquence, le risque pour l'utilisateur et l'animal est insuffisamment connu. Il en est de même pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale. En effet, il n'existe à ce jour pas de statut sur les Limites Maximales de Résidus (LMR) pour la plupart des plantes et huiles essentielles utilisées chez les animaux de production.

L'objectif de ce travail est d'établir le profil toxicologique de plantes et d'huiles essentielles utilisées en phytothérapie vétérinaire chez les animaux de production à partir de publications scientifiques existantes, puis de discuter plus spécifiquement du danger pour le consommateur de denrées alimentaires provenant d'animaux traités avec de telles substances. Ce travail a ensuite pour finalité de proposer, si cela est possible, une classification, sous forme de listes, de ces substances en fonction des résultats, dont l'usage est accepté ou déconseillé.

I. Contexte

1. Etat des lieux de la phytothérapie vétérinaire en France

a. Généralités sur la phytothérapie

La phytothérapie est « l'usage à des fins thérapeutiques de plantes, de parties, d'extraits de plantes ou de principes actifs quels qu'ils soient et quels que soient les modes d'extraction à condition qu'ils soient naturels et qu'aucune modification par synthèse chimique ne soit intervenue » (Anses, 2016). L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie, correspondant à l'utilisation des huiles essentielles. Ces dernières sont extraites de plantes aromatiques qui produisent et stockent des essences dans différents organes selon l'espèce (racines, écorce, fleurs, feuilles...). Elles sont principalement extraites par distillation à la vapeur d'eau, technique qui permet de fortement concentrer les composants volatiles.

Les différents produits issus des plantes sont des mélanges complexes de plusieurs composants pouvant être actifs et susceptibles d'avoir une action synergique entre eux. C'est la notion de *totum*, essentielle en phytothérapie, qui diffère de la médecine « conventionnelle » employant des substances actives isolées. La concentration des différents composants varie selon l'espèce, l'organe utilisé, le stade de développement et les conditions de croissance et de récolte de la plante, dont l'origine géographique et la saison de récolte.

Dans le cas des huiles essentielles, les composants majoritaires peuvent très fortement varier au sein d'une même espèce ; on définit alors des chémotypes (indiqués CT). Il s'agit du profil chimique de l'huile. On nomme en général un chémotype par son composant principal. Il existe par exemple différents chémotypes chez le thym : le thym à thymol (*Thymus vulgaris* CT *thymol*), le thym à carvacrol (*Thymus vulgaris* CT *carvacrol*) ou encore le thym à géraniol (*Thymus vulgaris* CT *géraniol*). Les propriétés et la toxicité pouvant être très différentes selon le chémotype, celui-ci doit être pris en compte afin d'utiliser correctement l'huile essentielle (Brusselle, 2017).

Selon l'espèce et les propriétés recherchées, on peut utiliser différentes parties de la plante, en tant que telle, sous forme d'extrait ou encore d'huile essentielle (May, 2014) :

- les feuilles ou les parties aériennes (ex : alchémille),
- les fleurs ou les sommités fleuries (ex : reine des prés),
- les graines (ex : marronnier d'Inde),
- les fruits (ex : canneberge),
- l'écorce (ex : cannelle),
- les racines ou les rhizomes (ex : gentiane).

Les plantes peuvent être utilisées sous différentes formes (Brusselle, 2017) :

- plantes sèches : la partie de plante considérée est seulement séchée,
- poudres : la partie de plante séchée est broyée et pulvérisée, et peut ensuite être mélangée avec d'autres poudres,
- infusion et décoction : de l'eau est versée sur la partie de plante, puis le liquide obtenu est filtré. Il s'agit d'une infusion lorsqu'on utilise une partie de plante fragile comme les fleurs ou les feuilles, et d'une décoction lorsqu'on utilise une partie solide comme l'écorce ou les graines,

- macérations : la partie de plante est maintenue dans un liquide d'extraction comme l'eau ou l'alcool. Selon la proportion de plante dans le liquide, on obtient différentes macérations, comme la teinture mère (macération alcoolique),
- extraits secs pulvérisés : après macération, le liquide obtenu est filtré et le solvant éliminé,
- extraits fluides : après macération, le mélange est passé dans une presse,
- suspensions de plantes fraîches : après refroidissement dans de l'azote liquide, les plantes sont broyées et mises en suspension dans de l'alcool.

Les plantes et les huiles essentielles peuvent être utilisées en prévention des maladies, comme soutien des fonctions organiques (par exemple hépatique, urinaire), ou comme traitement d'affections chroniques. Lors d'affections aiguës, l'utilisation d'huiles essentielles sera privilégiée de par la concentration plus élevée en molécules actives. Les propriétés sont diverses selon les plantes et les huiles essentielles considérées ; on peut citer de façon non exhaustive (May, 2014) :

- une activité anti-infectieuse : antibactérienne, comme l'huile essentielle de tea tree (*Melaleuca alternifolia*), antivirale, comme le cyprès (*Cupressus sempervirens*) ou encore antiparasitaire, comme l'ail (*Allium sativum*),
- une activité anti-inflammatoire, comme le cassis (*Ribes nigrum*),
- une activité immunostimulante, comme l'échinacée (*Echinacea purpurea*) ou la griffe de chat (*Uncaria tomentosa*),
- une activité de soutien des grandes fonctions organiques : comme le chardon-marie (*Silybum marianum*) qui soutient la fonction hépatique, ou comme le pissenlit (*Taraxacum officinale*) qui favorise le drainage urinaire.

En pratique vétérinaire, les huiles essentielles sont principalement administrées par voie orale et cutanée, mais également par voie vaginale, rectale, respiratoire. Il est également possible de les utiliser par voie intra-mammaire ou intra-utérine (Jeune, 2011).

Le recours aux huiles essentielles est possible dans diverses situations. Des huiles à alcool (tea tree, palmarosa, ravintsara ou thym à géraniol), ou des huiles à phénols peu irritants (origan, ajowan, cannelle) possédant des propriétés anti-bactériennes peuvent être utilisées en cas de mammites, par exemple. Elles peuvent être associées à des huiles aux propriétés anti-inflammatoires, comme l'eucalyptus citriodora, ou la citronnelle de Java. Une huile végétale sera utilisée comme excipient (huile d'amande douce, de tournesol ou de sésame) afin de faciliter la pénétration des huiles essentielles dans la mamelle. En associant ces différents types d'huiles essentielles (au moins 3 huiles dont une à phénol, une à alcool et une à activité anti-inflammatoire) dans l'huile végétale, il est possible de traiter la mamelle par massage avec ce mélange (Jeune, 2011). D'autres exemples de traitements en aromathérapie sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Exemples de traitements en aromathérapie chez les bovins (d'après Jeune, 2011)

Pathologie	Huiles essentielles (HE)	Plantes	Voie d'administration
Mammites cliniques/subcliniques en lactation	Anti-infectieuses à phénols peu irritants : Origan, Ajowan, Cannelle de Chine ou de Ceylan Anti-infectieuses à alcool : Tea tree, Palmarosa, Thym à géraniol, Ravintsara Anti-inflammatoires/ antalgiques : Eucalyptus citronné, Citronnelle de Java, Cyprès, Laurier noble, Menthe poivrée	Anti-inflammatoires : Camomille, Souci officinal Diurétiques : Arbre à thé (<i>Camellia sinensis</i>)	HE : topique par massage Mélange d'une huile de chaque catégorie citée dans de l'huile d'amande douce, de sésame ou de tournesol Plantes : cataplasme après le massage d'HE Mammite clinique : deux fois par jour pendant au moins deux jours, jusqu'à disparition des symptômes Mammite subclinique : dix jours, voire plus
	Les HE citées ci-dessus Stimulation immunitaire : <i>Ravensara aromatica</i>	Drainage : Artichaut, Pissenlit, Ortie, Epinette-vinette Simulation immunitaire : Echinacée, Thym, Prêle	Voie orale en complément de la voie locale Les plantes peuvent être utilisées en tisane par exemple
Anœstrus	Activité œstrogénique : Anis vert, Sauge sclarée, Niaouli, Thym saturoïde, Origan, Cannelle de Chine, Gingembre	Activité œstrogénique : Souci, Avoine, Grande aunée Sous forme de teinture mère	Voie orale, mélange des HE dans la teinture mère Traiter jusqu'à apparition des chaleurs, pendant maximum trois semaines Voie vaginale : même préparation, dans de l'huile de tournesol
Rétention placentaire	Anti-infectieuses et utérotoniques : Clou de girofle, Cannelle de Chine, Palmarosa, Menthe poivrée, Fenouil	Utérotoniques : <i>Hydratys canadensis</i> , Armoise, Fenouil Sous forme de teinture mère	Voie orale Administrer aux vaches à risque toutes les douze heures du vêlage à la délivrance
Métrite	Anti-infectieuses et utérotoniques : Cannelle, Clou de girofle, Thym, Ajowan, Palmarosa, Thym saturoïde Stimulation œstrogénique de l'endomètre : Sauge sclarée Mucolytiques : Armoise herbe blanche, Romarin à camphre, Romarin à verbénone	« Détoxifiantes » : Pissenlit, Ortie, Verge d'or, Echinacée Stimulation utérine : Achillée millefeuille, Aunée, Marube blanc, Romarin, Thym, Absinthe	Voie intra-utérine : HE dans un excipient huileux Associer la voie orale : HE, plantes « détoxifiantes » et de stimulation utérine

Pathologie	Huiles essentielles (HE)	Plantes	Voie d'administration
Endométrite	Mêmes HE que pour la métrite : anti-infectieuses et utérotoniques, stimulation œstrogénique, mucolytiques	Activité œstrogénique : Souci, Achillée millefeuille, Aunée Sous forme de teinture mère	Voie intra-utérine : HE dans un excipient huileux <i>ou</i> Voie orale : HE dans une teinture mère Pendant 7 à 15 jours
Traumatisme/ contusion	Anti-inflammatoires et antalgiques : Eucalyptus citronné, Gaulthérie, Laurier noble, Menthe poivrée	Anti-inflammatoires et antalgiques locales : Consoude, Souci, <i>Arnica montana</i> , Achillée millefeuille Anti-inflammatoires et antalgiques systémiques : Cassis, Frêne, Saule, Harpagophytum, Reine des prés Circulatoires par voie générale : Marron d'Inde, Petit houx, Chrysanthème, Ail	Application locale : massage ou emplâtre avec de l'argile verte par exemple Voie orale : plantes à activité anti-inflammatoire, antalgique et circulatoire par voie générale Accompagne l'immobilisation du membre touché lors d'une atteinte sévère
Troubles infectieux du pied	Anti-infectieuses et anti-inflammatoires : Tea tree, Palmarosa, Clou de girofle, Thym, Ajowan, Sarriette, Laurier noble, Origan, Lavandin, Cyprès	Anti-inflammatoires et antalgiques locales : Souci, Achillée millefeuille	Application locale : emplâtre dans de l'argile verte
Troubles respiratoires infectieux	Anti-infectieuses : Origan, Tea tree Anti-infectieuses et antitussives : Cyprès, Serpolet, Thym à thymol, Anis, Fenouil Anti-infectieuses et expectorantes : Eucalyptus globulus, Pin sylvestre, Niaouli, Cajeput, Laurier noble, Ravintsara, Thym à thymol, Ajowan	Anti-infectieuses : Plantain lancéolé, Echinacée, Thym vulgaire, Absinthe Antitussives : Plantain lancéolé, Guimauve, Mauve, Molène, Pulmonaire, Lierre grimpant, Grande bardane, Réglisse, Droséra Expectorantes : Marube blanc, Aunée, Thym, Anis	Voie orale : HE et teintures mères, associer des propriétés anti-infectieuses aux propriétés antitussives ou expectorantes selon les symptômes Massage thoracique avec des HE comme l'Eucalyptus globulus, le Niaouli ou le Cajeput
Diarrhées néonatales	Apéritives : Menthe, Romarin, Saugé, Thym Anti-infectieuses : Ajowan, Cannelle, Tea tree, Origan, Palmarosa, Clou de girofle Stimulation digestive : Menthe, Gingembre, Camomille, Fenouil, Laurier noble Spasmodique et antalgique : Basilic	Apéritives : Gentiane, Absinthe, Romarin Antiseptiques digestives : Romarin, Thym, Grande consoude Élimination des toxines : Pissenlit, Artichaut	Voie orale, les HE sont mélangées dans un excipient huileux type huile de paraffine ou huile de foie de morue Association selon la gravité de la diarrhée, l'origine infectieuse ou non

Si la phytothérapie est considérée comme une médecine « douce », son utilisation n'est pourtant pas anodine. Selon le principe de Paracelse, c'est la dose qui fait le poison. Certaines plantes ne présentant pas de toxicité à faible dose peuvent devenir toxiques à plus forte dose, et cela peut être empiré par l'utilisation d'huiles essentielles dans lesquelles les concentrations en composants volatiles sont plus élevées. La pulégone, par exemple, présente dans l'huile essentielle de pennyroyal, est hépatotoxique (Couderc, 2001), et l'huile essentielle de tea tree a été à l'origine de cas d'intoxications aiguës par voie orale chez des enfants (Hammer et al., 2006).

Il existe en général peu de données sur la toxicité des plantes et des huiles essentielles. Certaines plantes font l'objet d'une évaluation, par exemple par l'Agence européenne du médicament qui établit des monographies, mais ce n'est en général pas le cas. Il n'y a pas à ce jour de classification des plantes selon leur toxicité en médecine vétérinaire. Concernant l'utilisation en médecine humaine, la Pharmacopée française a établi deux listes : la liste A des « plantes médicinales utilisées traditionnellement », et la liste B des « plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ». Une liste d'huiles essentielles dont la vente est réservée aux pharmaciens est décrite dans l'Article D4211-13 du Code de la Santé Publique. La Commission européenne a publié en 1992 une liste de substances végétales présentant un risque sévère. Elle a également listé des substances végétales en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes, dans la Décision de la Commission du 21 Novembre 2008.

b. Généralités sur l'antibiorésistance

Au début du XX^{ème} siècle, les premières molécules antibiotiques ont été isolées, comme la pénicilline, découverte fortuitement par Alexander Fleming en 1928. La production de masse des antibiotiques a débuté quelques années plus tard (1940 pour la pénicilline) et a permis de faire face aux nombreuses maladies bactériennes à l'origine d'une forte mortalité. Une grande partie des familles d'antibiotiques actuelles ont été trouvées entre les années 1940 et 1980 (Durand et al., 2019). Cependant, l'émergence de résistances aux antimicrobiens à l'échelle mondiale compromet la capacité à traiter les maladies infectieuses en diminuant l'efficacité des traitements (OMS, 2018). De plus, très peu de nouvelles molécules à propriétés anti-infectieuses sont disponibles aujourd'hui.

L'antibiorésistance est « l'aptitude d'un micro-organisme à survivre ou à proliférer en présence d'une concentration d'un agent antimicrobien suffisant habituellement à inhiber ou à tuer des micro-organismes des mêmes espèces » (Arrêté du 22 Juillet 2015).

L'Inserm indique que chez l'Homme, 33% des souches de *Staphylococcus aureus* testées étaient résistantes à la méthicilline (SARM) en 2001 contre 15,7% en 2015. Cette diminution s'explique en partie par un renforcement des mesures d'hygiène dans les hôpitaux. Une baisse de l'usage de la méthicilline en ville et à l'hôpital sur cette période peut également justifier cette diminution. Au contraire, la prévalence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), résistantes aux pénicillines et aux céphalosporines, augmente. Ainsi, en 2014, 11% des souches d'*Escherichia coli* et 35% des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies sont résistantes aux céphalosporines de troisième génération (Inserm, 2018). En 2014, il a été estimé que si aucune mesure n'est prise pour lutter contre l'antibiorésistance, le nombre de décès humains dus aux résistances microbiennes à l'échelle mondiale serait de 10 millions par an à partir de 2050, contre 700 000 aujourd'hui (Figure 1). La résistance aux antimicrobiens deviendrait alors la première cause de mortalité dans le monde, devant les cancers qui causent aujourd'hui 8,2 millions de décès chaque année (O'Neill, 2014). L'émergence de résistances

bactériennes aux antibiotiques est donc un problème mondial majeur de santé publique, qui explique la nécessité de préserver durablement l'arsenal thérapeutique que constituent les antibiotiques.

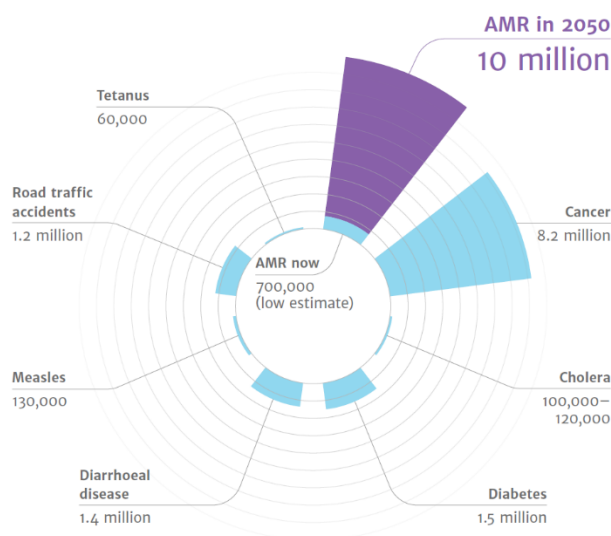


Figure 1 : Nombre de décès par an attribuables à l'antibiorésistance et comparé à d'autres causes majeures de décès (O'Neill, 2014)

(AMR : résistance aux antimicrobiens, tetanus : tétanos, road traffic accidents : accidents de la route, measles : rougeole, diarrhoeal disease : diarrhées, diabetes : diabète)

Au-delà de l'impact direct sur la santé humaine, l'efficacité des antibiotiques est également un gage du bien-être animal et de la sécurité alimentaire. En effet, les infections bactériennes peuvent entraîner une perte de poids vif, une baisse de production, la souffrance voire la mort des animaux. Or, la croissance démographique mondiale se traduisant par une augmentation de la demande en protéines animales, il apparaît nécessaire de disposer de traitements efficaces lorsque les animaux sont malades (Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, 2019).

La lutte contre l'antibiorésistance est un des pans de l'approche « *One Health*, un monde, une santé ». Les santés humaine, animale et de l'environnement sont en effet interconnectées. Un effort commun de ces différents secteurs et de l'échelle régionale à mondiale est donc nécessaire afin de traiter et prévenir de façon efficace les problèmes de santé publique ou animale pouvant survenir. Pour cela, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) travaille en collaboration avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) afin de promouvoir de meilleures pratiques d'utilisation des antimicrobiens chez l'Homme et l'animal et d'améliorer la surveillance des zoonoses et des risques alimentaires (OMS, 2018).

c. Mise en place des plans EcoAntibio en France

C'est dans ce contexte que le Ministère en charge de l'Agriculture a décidé de mettre en œuvre le Plan EcoAntibio 1 en 2012 avec un plan d'actions sur 5 ans. Ce plan avait pour finalité de réduire les risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire et ainsi préserver l'efficacité des antibiotiques. Le plan préconisait un usage prudent et raisonné de ces substances, *via* des objectifs quantitatifs et qualitatifs, correspondant respectivement à la réduction de 25% de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire entre 2012 et 2016, et à la réduction de l'usage vétérinaire des antibiotiques d'importance critique, dont les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération. *In fine*, ce plan visait à préserver durablement l'arsenal thérapeutique que constituent les antibiotiques. Cinq axes principaux orientaient les actions :

- axe 1 : Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs ;
- axe 2 : Développer les alternatives évitant les recours aux antibiotiques ;
- axe 3 : Renforcer l'encadrement des pratiques et des règles de prescription commerciales ;
- axe 4 : Améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance ;
- axe 5 : Promouvoir la même approche à l'échelon européen et international.

Dans ce contexte, la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014 approfondit le plan EcoAntibio 1 (Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, 2019). L'article 1 y définit l'agro-écologie et inscrit le principe de réduction de la consommation d'antibiotiques en élevage. L'article 49 fixe un objectif de réduction de 25% entre 2014 et 2016 de l'utilisation des antibiotiques appartenant aux familles des fluoroquinolones ou des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Ces antibiotiques sont en effet classés comme antibiotiques d'importance critique, que cette loi définit comme ceux « dont l'efficacité doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale et dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) » (article L.5144-1-1 du code de la santé publique). Dans ce cadre, le décret en Conseil d'Etat 2016-317 du 16 mars 2016 définit les conditions de prescription et de délivrance des antibiotiques d'importance critique, avec deux dispositions importantes : l'interdiction de leur prescription à des fins préventives, et l'obligation d'un examen clinique et de la réalisation d'un antibiogramme avant leur prescription à des fins curatives ou métaphylactiques (sauf dérogation). Ce décret a pour objectif de limiter la prescription des antibiotiques d'importance critique dans le cadre de l'utilisation raisonnée des antibiotiques.

Chaque année, l'Anses publie un rapport sur le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France. Ce travail permet de suivre à l'échelle nationale l'exposition des animaux de compagnie, de loisirs et de production aux antibiotiques, notamment *via* l'indicateur ALEA (*Animal Level of Exposure to Antimicrobials*). Cet indicateur est obtenu en rapportant le poids vif traité à la biomasse de la population animale potentiellement exposée à un traitement. Le rapport portant sur l'année 2016 indique que sur les 5 années du Plan EcoAntibio 1, l'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 36,6%. L'objectif de réduction de 25% de l'utilisation des antibiotiques a donc bien été atteint. De même, l'exposition aux céphalosporines de dernières générations a diminué de 81,3% entre 2013 et 2016, et une diminution de l'exposition aux fluoroquinolones de 74,9% a été mise en évidence pendant la même période. L'objectif de la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt a donc été largement atteint et dépassé.

Le plan EcoAntibio 2 (2017-2021) vise à valoriser ces résultats et à poursuivre cette dynamique. Pour cela, à nouveau, quatre axes composent ce plan (Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, 2019):

- axe 1 : le développement des mesures de prévention (sanitaire, vaccination) des maladies infectieuses et la facilitation du recours aux traitements alternatifs ;
- axe 2 : la communication et la formation sur la lutte contre l'antibiorésistance et la prescription raisonnée ;
- axe 3 : la mise à disposition d'outils partagés pour suivre le recours aux antibiotiques et pour faciliter une prescription et une administration responsables ;
- axe 4 : la vérification de l'application des règles de bonnes pratiques au niveau national, et l'encouragement de leur adoption aux niveaux européen et international.

Dans ce contexte de réduction de l'utilisation des antibiotiques en élevage d'animaux producteurs de denrées alimentaires en France, le recours à la phytothérapie et à l'aromathérapie constitue l'un des traitements alternatifs possibles. Certaines plantes et surtout huiles essentielles, de par leurs propriétés antibactériennes, peuvent limiter le recours aux antibiotiques.

d. L'Agriculture Biologique en France

L'Agriculture Biologique est un mode de production et de transformation animale et végétale qui fait partie des signes officiels d'identification de la qualité et de l'origine en France. Elle a pour objectif le respect de l'environnement, des ressources naturelles, de la biodiversité et du bien-être animal. La production et la transformation biologiques suivent un cahier des charges qui privilégie des procédés non polluants, limite le recours aux intrants et exclut l'usage des OGM (INAO, Agence Bio). Elle est encadrée depuis 1991 par une réglementation européenne.

Ce mode de production est en plein essor. D'après l'Agence Bio, 7,5 % de la surface agricole utile (SAU) française est cultivée selon le mode de production biologique (comprenant les surfaces certifiées et les surfaces en conversion) en 2018, ce qui représente une augmentation de 17 % par rapport à l'année 2017. La production biologique représentait près de 9,5 % des exploitations agricoles françaises en 2018, avec une croissance de 13 % par rapport à l'année précédente. Au sein de cette production, l'élevage biologique est également en développement pour toutes les espèces en France. Les effectifs de poules pondeuses en mode biologique ont notamment connu une forte progression entre 2017 et 2018, avec une croissance de 31,3 %, représentant ainsi 13,3 % du cheptel national en 2018. Les effectifs de truies en production biologique ont également connu une progression de 20 %, mais ne représentent que 1,3 % du cheptel total en 2018. Concernant l'élevage de ruminants, les systèmes laitiers biologiques connaissent une plus forte croissance que les systèmes allaitants. Les effectifs laitiers entre 2017 et 2018 ont progressé de 20 % pour les brebis, 14 % pour les vaches et 15 % pour les chèvres, alors que les effectifs de brebis et vaches allaitantes ont progressé respectivement de 6 % et 8 %. Le tableau 2 présente les parts de cheptels français en production biologique en 2018.

Tableau 2 : Part des cheptels français en production biologique (certifiée et en conversion) en 2018 par espèce.
(adapté de : Agence Bio)

Espèces	Part du cheptel (%)
Vaches allaitantes	4,94 %
Vaches laitières	6,15 %
Brebis viande	6,81 %
Brebis laitières	10,81 %
Chèvres	9,09 %
Truies	1,29 %
Poulets de chair	1,60 %
Poules pondeuses	13,28 %
Apiculture	17,61 %

Le Règlement (CE) N° 889/2008 de la Commission du 5 septembre 2008 encadre la production biologique en Europe, et donne des indications sur l'élevage, le bien-être animal, l'alimentation et les traitements vétérinaires. Pour garantir le bien-être des animaux, les conditions de logement doivent assurer leur confort (température, ventilation du bâtiment, sol...) et prendre en compte les besoins comportementaux en adaptant la densité de peuplement des bâtiments et la surface de parcours intérieurs et extérieurs à l'espèce et l'âge des animaux.

En ce qui concerne les traitements des animaux, l'utilisation de médicaments vétérinaires allopathiques chimiques de synthèse ou d'antibiotiques à des fins de traitement préventif est interdite, ainsi que l'utilisation de substances destinées à stimuler la croissance ou la production. Les mesures préventives d'hygiène de travail et des locaux doivent être privilégiées. Lorsqu'un animal est malade, les produits phytothérapeutiques et homéopathiques sont à utiliser de préférence, sauf si le recours à des médicaments vétérinaires allopathiques est indispensable pour traiter la maladie et épargner des souffrances à l'animal. Lorsqu'un médicament vétérinaire disposant d'un temps d'attente est administré, ce dernier est doublé. Au cours d'une année, un animal ou un groupe d'animaux ne peut recevoir que 1 à 3 traitements (selon la durée du cycle de production) à base de médicaments chimiques allopathiques, dont les antibiotiques, en dehors des vaccinations et des traitements antiparasitaires. Les éleveurs vont donc chercher à utiliser des traitements alternatifs en priorité.

L'Institut Technique de l'Agriculture Biologique (ITAB) et l'Anses ont mené une enquête sur l'utilisation des traitements alternatifs en élevage de poulet de chair biologique en 2017. Les différentes catégories de produits utilisés ont été recensées (Figure 2). Des huiles essentielles sont trouvées dans 48,4% des produits utilisés. L'aromathérapie est donc la principale catégorie à laquelle les éleveurs ont recours en agriculture biologique, devant les oligo-éléments (41,2% des produits en contiennent). En troisième position se trouvent les extraits de plantes (hors huiles essentielles), présents dans 27,4% des produits (ITAB, 2017).

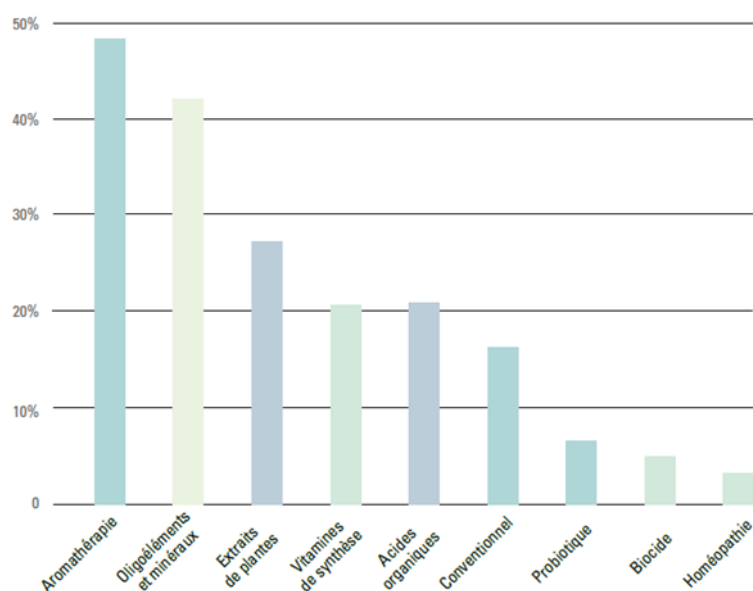


Figure 2 : Part des différentes catégories de produits utilisés en poulet de chair biologique (ITAB et Anses, 2017)

Souvent les éleveurs réalisent leurs propres préparations à bases de plantes. Des formations de phytothérapie et d'aromathérapie sont par exemple proposées par des Chambres d'agriculture. Il est également facile de trouver des « recettes » dans des livres de phytothérapie ou sur des sites internet. Cependant, ces préparations sont souvent faites sans connaissance de leur efficacité ou de leur toxicité pour l'animal, l'utilisateur et le consommateur. D'après une enquête sur l'utilisation de l'aromathérapie en élevage bovin laitier menée par l'Adage 35 en 2016 auprès de 28 éleveurs, 68% des mammites cliniques diagnostiquées pendant l'année ont été traitées en première intention avec des huiles essentielles. Les plus utilisées étaient le manuka, le basilic tropical, l'eucalyptus citriodora, l'écorce de cannelle et la litsée citronnée (Adage 35, 2016).

Dans ce contexte de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens et de l'essor de l'Agriculture Biologique, la phytothérapie vétérinaire est une alternative au recours aux antibiotiques. L'utilisation préventive de certaines plantes ou huiles essentielles pourrait limiter l'apparition d'infections, et d'autres auraient un effet curatif. Cependant, il apparaît nécessaire d'accorder une grande importance à l'origine et la qualité des plantes et des huiles essentielles utilisées, afin d'assurer l'efficacité du traitement et de limiter le risque toxique.

2. Législation du médicament vétérinaire

a. Médicament vétérinaire

D'après les articles L. 5111-1 et L. 5141-1 du Code de la Santé Publique, un médicament vétérinaire est défini comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ou comme toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée, en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des

fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ».

Pour pouvoir commercialiser un médicament vétérinaire, le fabricant doit obtenir une autorisation de mise sur le marché, ou AMM, définie par la Directive 2001/82/CE, comme amendée par la Directive 2004/28/CE, et le Règlement (UE) 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004. Ces textes établissent des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usages humain et vétérinaire, et instituent l'Agence européenne du médicament (EMA). Au niveau communautaire, il n'existe pour le moment aucune disposition spécifique quant au médicament vétérinaire à base de plantes, ni de possibilité d'enregistrement simplifié comme pour les médicaments humains à base de plantes. Pour ces derniers, deux régimes sont possibles : une AMM, si l'usage de la substance végétale est bien établi (10 ans dans la Communauté européenne) ou un enregistrement, si l'usage traditionnel est trentenaire (dont au moins 15 ans dans la Communauté européenne) (Directive 2004/24/CE modifiant la Directive 2001/83/CE).

Une substance est une matière qui peut être d'origine humaine, animale, chimique ou végétale. Une substance végétale est une plante, partie de plante, sécrétion végétale ou substance obtenue par extraction de produits végétaux. Un produit à base de substances végétales présenté comme possédant des propriétés préventives ou thérapeutiques pour un animal doit donc être considéré comme un médicament vétérinaire.

A ce jour, il existe seulement 7 médicaments vétérinaires à base de plantes (hors homéopathie) possédant une AMM en France, dont deux possédant une indication pour les animaux de production. L'un d'eux est Cothivet®, une solution d'usage externe pour l'antisepsie et la cicatrisation des plaies, autorisé chez les animaux de production et les animaux de compagnie. Il contient des teintures d'hydrocotyle, de marronnier, de luzerne et de carline acaule, et de l'huile essentielle de lavande, de romarin, de thym et de cyprès. Le second est Apilife Var®, une plaquette utilisée pour lutter contre le varroa chez les abeilles. Les substances actives sont le thymol, l'huile essentielle d'eucalyptus, le camphre et le lévomenthol.

Ce faible nombre de médicaments à base de plantes possédant une AMM en France peut être expliqué par une procédure peu adaptée à la phytothérapie. En effet, l'activité des drogues végétales provient du *totum*, contrairement aux médicaments chimiques pour lesquels les substances actives sont préalablement isolées. Les exigences de dossier de demande d'AMM sont donc souvent difficiles à respecter pour les médicaments vétérinaires à base de plantes.

Il existe d'autres types de produits utilisés chez les animaux et contenant des substances végétales. Il s'agit par exemple d'aliments complémentaires à destination des animaux de production, ou de produits biocides tels que des produits d'hygiène ou des désinfectants. La réglementation pour ces produits est différente de celle du médicament vétérinaire. Cependant la limite entre les deux est parfois floue.

b. Dossier d'AMM et possibilité d'allègement pour les médicaments vétérinaires à base de plantes

Un dossier de demande d'AMM est composé de quatre parties :

- partie I administrative,
- partie II : données pharmaceutiques sur la qualité du produit,
- partie III : données pharmaco-toxicologiques, correspondant aux données pharmacologiques, aux essais d'innocuité et aux études de résidus,
- partie IV : données d'efficacité du produit.

Pour les médicaments dits d'usage bien établi (reconnu depuis au moins dix ans dans la Communauté européenne), il est possible de ne pas fournir des résultats d'essais cliniques et non cliniques relatifs à l'efficacité ou l'innocuité du produit, s'ils sont remplacés par des données issues de la littérature publiée et reconnue (d'après l'article R. 5121-20 du Code de la Santé Publique, modifié par le décret n°2013-752 du 16 août 2013). Il s'agit d'un dossier « allégé » de demande d'AMM. Cet allègement peut être transposé au médicament à base de plantes, s'il est possible de démontrer son usage bien établi et son innocuité à partir des éléments de littérature. Les données disponibles dans les autres réglementations (produits biocides et alimentation animale) et dans le cadre de l'établissement des monographies des médicaments à base de plantes à usage humain peuvent être utilisées. Les modifications apportées par l'allègement du dossier sont détaillées dans le rapport d'expertise collective de l'Anses portant sur l'*Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes*, publié en 2016. Une synthèse des informations demandées dans le dossier est indiquée ci-après.

i. Partie administrative

La partie administrative du dossier d'AMM comporte des renseignements généraux concernant le médicament et sa présentation finale, le demandeur et les fabricants et importateurs le cas échéant, ainsi que des renseignements relatifs à l'organisation et aux procédures des activités de pharmacovigilance. Un résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit également être proposé, ainsi que des résumés détaillés et critiques des résultats des différentes études des autres parties du dossier. Cette première partie n'est pas modifiée par la possibilité d'allègements.

ii. Partie qualité

Les données pharmaceutiques relatives à la qualité du médicament correspondent à la partie qualité. Elle détaille la composition, le procédé de fabrication du produit fini (médicament), le contrôle des matières premières incluant l'obtention et la caractérisation de la ou les substance(s) active(s), le contrôle du produit fini, et les données de stabilité de la ou les substance(s) active(s) et du produit fini permettant de définir la(les) durée(s) et la(les) précaution(s) de conservation.

Concernant les médicaments à base de plantes, l'écriture de la composition quantitative est différente selon les cas :

- Cas d'un médicament à base de drogues végétales ou de poudres végétales :
 - o Si les constituants à activité thérapeutique ne sont pas connus, la quantité de drogue végétale est indiquée
Exemple : Valériane (racine) 900 mg
 - o Si les constituants à activité thérapeutique sont connus, il y a deux possibilités :
 - La standardisation : la quantité de drogue végétale est donnée avec une fourchette, et correspond à une quantité définie de constituants actifs
Exemple : Séné (feuille) 415-500 mg, correspondant à 12,5 mg d'hétérosides hydroxyanthracéniques exprimés en sennoside B
 - La quantification : la quantité de drogue végétale est définie, et correspond à une quantité de constituants actifs donnée avec une fourchette
Exemple : Saule (écorce) 4 g, correspondant à 40-48 mg de dérivés salicylés

- Cas d'un médicament à base de drogues végétales autre que les poudres végétales : la quantité de solvant et l'état de l'extrait sont précisés. Il doit aussi être indiqué :
 - o Soit l'équivalent de la quantité de drogue végétale ou le rapport drogue/préparation, si les constituants à activité thérapeutique ne sont pas connus
 - Exemple : Valériane (racine, extrait sec éthanolique 70-90% (v/v)) 125 mg
 - Equivalent à 687,5 – 925 mg de racine de valériane
 - ou Equivalent au rapport ((5,5-7,4) : 1))
 - o Soit la quantité de préparation donnée avec une fourchette, correspondant à une quantité définie de constituants actifs connus
 - Exemple : Séné (feuille, extrait sec hydro-alcoolique 60% (v/v)) 50-65 mg,
 - correspondant à 12,5 mg d'hétérosides hydroxyanthracéniques exprimés en sennoside B
 - Equivalent à 400-520 mg de feuille de Séné
 - ou Equivalent au rapport (8 : 1).

Les données scientifiques de la drogue végétale ou de la préparation à base de drogues végétales sont importantes et permettent de contrôler la qualité de la ou les substance(s) active(s) présente(s). Elles peuvent être soumises de différentes façons :

- un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP), lorsque la drogue ou la préparation fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne,
- un dossier permanent de la substance active, appelé également « *Active Substance Master File* » (ASMF) : le fabricant adresse directement les informations scientifiques,
- des données scientifiques complètes présentées en partie C.1.

En l'absence de CEP, la documentation fournie doit inclure la nomenclature précise de la drogue ou de la préparation (plante, chimiotype, partie de plante, type d'extrait...), les caractéristiques (composition, constituants actifs, traceurs, constituants toxiques, profil phytochimique), le procédé de production/récolte (conditions de culture et de récolte précises, considérant les variations géographiques et biologiques possibles pour une même plante) et de fabrication, la caractérisation et les procédures analytiques afin de vérifier la qualité et d'éviter un risque de falsification ou de confusion avec une espèce voisine. En effet, les plantes présentent une composition complexe et variable en fonction de nombreux facteurs, dont l'espèce, l'origine et d'autres facteurs extrinsèques, ce qui peut conduire à une variabilité de l'efficacité ou de la toxicité et de la tolérance. Il est donc important que le dossier décrive rigoureusement ces critères.

Compte-tenu de la complexité de la composition des médicaments à base de drogues végétales et de la difficulté d'évaluer chacune des substances qui les constituent, la teneur en substance active sera déterminée par le dosage des constituants à activité thérapeutique s'ils sont connus, ou par le dosage des traceurs choisis et suivis pour caractériser la drogue ou la préparation pendant la fabrication et la conservation du médicament.

iii. Partie innocuité et études des résidus

Les données pharmacologiques (également reportées dans la partie efficacité) et toxicologiques relatives à l'innocuité du médicament doivent être documentées. Les études toxicologiques ont pour but d'évaluer les propriétés toxiques des substances afin de prévenir les effets indésirables possibles chez l'animal cible, l'utilisateur et l'environnement, et pour s'assurer de la sécurité du consommateur. Il est recommandé que ces études suivent les exigences décrites dans les lignes directrices OCDE et VICH.

Pour un médicament chimique, les études de toxicologie incluent des études de toxicité après administrations unique et répétées, de reprotoxicité (performances de reproduction, embryo/foetotoxicité, tératogénicité), de mutagenèse, de cancérogenèse. Des études permettent d'évaluer les effets d'irritation ou de sensibilisation, et éventuellement des études spécifiques peuvent être nécessaires (en cas de neurotoxicité ou d'action sur la flore intestinale par exemple).

Le rapport d'expertise collective de l'Anses (Avis 2016 sur l'*Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes – saisine n°2014-SA-0081*) propose des exigences d'information sur la toxicité dans le cadre d'une demande d'AMM d'un médicament à base de plantes, à partir des exigences existantes pour les médicaments humains à base de plantes. De manière symétrique, la documentation de la toxicologie pour le médicament vétérinaire à base de plantes peut provenir de données issues de la littérature scientifique, sous réserve de leur qualité, et des informations liées à l'usage ancien d'une plante peuvent permettre d'en évaluer la toxicité. Il est indispensable de disposer d'informations suffisantes pour évaluer la génotoxicité de ces médicaments, notamment pour la sécurité de l'utilisateur. Des études de cancérogénicité ne sont pas requises, sauf si une administration chronique est envisagée, si l'absence de mutagénicité n'est pas démontrée ou s'il existe une analogie structurale entre un des composants et un cancérogène connu. Des études de reprotoxicité ne sont pas requises, sauf s'il existe un effet connu pendant la gestation, ou si le médicament risque d'être administré pendant la gestation ou l'allaitement. En l'absence de données concernant la reprotoxicité, l'utilisation est contre-indiquée pendant la gestation ou la lactation.

Dans le cas de l'évaluation de la génotoxicité, l'Anses considère, en corrélation avec la ligne directrice EMEA/HMPC/107079/2007, que : « le premier test à effectuer est le test de mutation reverse sur bactéries (test d'Ames) selon les recommandations de la ligne directrice OECD 471. Aucun test supplémentaire ne semble requis en cas de réponse négative. Ce test pourra être réalisé sur différents extraits de la même plante avec des véhicules de polarité variable s'il est démontré que les profils phytochimiques diffèrent ». Si le test d'Ames est positif, un test du micronoyau *in vitro* peut être réalisé, si possible dans les mêmes conditions expérimentales (type d'extrait, choix du véhicule) pour une plante donnée. Si ce dernier est positif, un test du micronoyau *in vivo* doit être réalisé afin de confirmer ou d'infirmer la génotoxicité observée *in vitro*. Lorsque la substance testée a des propriétés antibiotiques, il faut s'assurer que la croissance bactérienne est possible dans les conditions de l'essai, sinon le test d'Ames ne peut pas être valide. Un autre test sera alors choisi.

Cette partie du dossier comprend également la documentation sur les résidus pour les médicaments vétérinaires à destination des animaux de production. Un animal de production (ou de rente) est un « animal élevé ou gardé pour la production de denrées alimentaires, de laine, de peaux ou d'autres fins agricoles » (Lemaître, 2003). Il s'agit par exemple des bovins, des porcs ou des abeilles. Des études de déplétion des résidus de médicaments vétérinaires sont réalisées afin de déterminer les conditions de persistance de ces résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale. Ces études permettent de déterminer des temps d'attente et ainsi de limiter l'exposition des consommateurs. Le statut LMR des différents composants du médicament vétérinaire destiné aux animaux de production doit être conforme au règlement 470/2009. Les différentes substances doivent donc être inscrites sur une des deux listes « *Out of scope* » et « *Biological substances* » ou dans le tableau 1 présenté en annexe du Règlement (UE) N°37/2010 de la Commission du 22 Décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale, en suivant les dispositions indiquées (espèce, voie d'administration...).

Enfin, des données pré-cliniques (pharmacologiques) et cliniques (efficacité du médicament vétérinaire) doivent être fournies. Les données pharmacologiques correspondent aux effets pharmacodynamiques de la substance (c'est-à-dire les effets sur l'organisme) et à la pharmacocinétique (correspondant au devenir des substances : absorption par l'organisme, distribution, métabolisation et élimination). Pour un médicament vétérinaire à base de plantes, les données pré-cliniques de pharmacologie peuvent être décrites à partir de données bibliographiques. Si l'usage bien établi (reconnu depuis 10 ans dans la Communauté européenne) d'un médicament vétérinaire à base de plantes est démontré, il est possible de ne pas réaliser d'études cliniques contrôlées (comparaison avec un groupe placebo ou un groupe traité avec un médicament de référence) pour prouver l'efficacité.

c. La problématique des Limites maximales de résidus (LMR)

Afin de protéger le consommateur, une substance pharmacologiquement active destinée à être administrée à des animaux producteurs de denrées alimentaires doit faire l'objet d'une évaluation du risque de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale par l'EMA. Ainsi, une substance contenue dans un médicament vétérinaire doit être inscrite au tableau 1 du Règlement UE n° 37/2010, ou sur une des listes « *Out of scope* » et « *Biological substances* ».

Une LMR est la « concentration maximale d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active qui peut être autorisée dans les aliments d'origine animale » (Règlement CE N° 470/2009). Les résidus correspondent à « toutes les substances pharmacologiquement actives, exprimées en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids frais, qu'il s'agisse de substances actives, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les aliments produits à partir d'animaux ». Une LMR s'applique à une substance pour une denrée définie. Elle est basée sur une évaluation scientifique du risque pour le consommateur, qui prend en compte la toxicité de la substance et l'exposition possible par la consommation des denrées. La LMR correspond à un seuil réglementaire au-delà duquel la commercialisation de la denrée n'est pas autorisée. A partir de ces LMR, il est possible de déterminer le temps d'attente d'un médicament vétérinaire. Il s'agit du délai à respecter entre la dernière administration d'un médicament et la mise à la consommation des denrées alimentaires issues d'un animal traité, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas de résidus à une concentration supérieure aux LMR.

Certaines substances sont considérées par l'EMA comme ne relevant pas du champ d'application des LMR. Il s'agit d'excipients, de substances naturellement présentes dans l'organisme ou de denrées alimentaires, qui ne présentent pas de danger pour le consommateur. Ces substances sont inscrites sur les listes « *Out of scope* » et « *Biological substances* ».

Le Règlement UE N° 37/2010, relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus, classe les substances pharmacologiquement actives dans deux tableaux :

- le tableau 1 correspond aux substances autorisées. Il indique pour une substance donnée le résidu marqueur, l'espèce animale concernée, la LMR, les denrées cibles et d'autres dispositions le cas échéant ;
- le tableau 2 répertorie les substances interdites. Concernant les plantes, ce tableau cite *Aristolochia* spp. et l'ensemble de ses préparations car aucune LMR n'a pu être fixée. Son utilisation pour des animaux producteurs de denrées est donc interdite. Les plantes du genre *Aristolochia* ont en effet

montré une action néphrotoxique sévère à faible dose (de l'ordre du µg/kg) chez l'homme lors d'exposition chronique par voie orale, et certains composants ont un effet mutagène et carcinogène. Aucune dose sans effet (DSE) n'a pu être établie. Le Comité pour les médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'EMA considère que les résidus d'*Aristolochia* spp. constituent un danger pour le consommateur.

Cent-vingt substances végétales sont inscrites au tableau 1 des substances autorisées chez les animaux producteurs de denrées :

- pour 50 substances, il est mentionné qu'aucune LMR n'est requise, et aucune restriction d'usage n'est précisée ;
- 30 substances sont autorisées avec des restrictions d'usage (par exemple, l'usage topique seul est autorisé) ;
- 40 plantes sont réservées à l'usage homéopathique.

Néanmoins, une grande partie des plantes utilisées fréquemment en phytothérapie ne sont pas inscrites dans ce tableau 1 du Règlement UE N° 37/2010, ou sont réservées à l'usage homéopathique. Elles ne peuvent donc pas entrer dans la composition de médicaments vétérinaires pour les animaux producteurs de denrées ni être prescrites dans le cadre de la phytothérapie vétérinaire.

d. Principe de la « cascade » et préparation extemporanée

Le Code de la Santé Publique indique qu'un vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour les animaux de l'espèce cible et pour l'indication thérapeutique visée, ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions. Cependant, si aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une AMM, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, l'article L5143-4 du Code de la Santé Publique prévoit la possibilité pour le vétérinaire de prescrire un autre médicament suivant le principe dit « de la cascade ». Ainsi, le vétérinaire peut prescrire :

- un médicament vétérinaire autorisé pour une espèce différente dans la même indication ou pour une autre indication dans la même espèce ;
- si un tel médicament n'est pas disponible, un médicament vétérinaire autorisé pour une autre espèce dans une indication différente ;
- si de tels médicaments ne sont pas disponibles, un médicament humain autorisé en France, ou un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre, quelles que soient l'espèce et l'indication ;
- si de tels médicaments ne sont pas disponibles, une préparation magistrale vétérinaire.

La prescription à des animaux producteurs de denrées n'est possible que pour les médicaments dont les substances d'action pharmacologique sont inscrites au tableau 1 des substances autorisées, de l'annexe du Règlement UE N° 37/2010. Si le médicament utilisé n'indique pas de temps d'attente pour l'espèce considérée, le vétérinaire fixe un temps d'attente qui ne peut pas être inférieur au temps d'attente forfaitaire pour la denrée concernée fixé par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé. Les temps d'attente minimum applicables sont les suivants (Arrêté du 4 mai 2010) :

- 7 jours pour les œufs,
- 7 jours pour le lait,
- 28 jours pour la viande, la graisse et les abats de volailles et de mammifères,
- 500 degrés-jour pour la chair de poisson.

Dans le cas d'un médicament vétérinaire homéopathique et lorsque le principe actif est présent à une concentration égale ou inférieure à celle fixée par le Règlement (UE) N° 37/2010, le temps d'attente est réduit à zéro.

Concernant les équidés déclarés comme étant destinés à l'abattage pour la consommation humaine, le vétérinaire peut prescrire un médicament dont les substances actives ne sont pas inscrites au tableau 1, à condition qu'elles soient inscrites sur la liste des « substances essentielles » pour les équidés (Règlement CE N° 1950/2006). Le temps d'attente minimum applicable est alors fixé à 6 mois, et le traitement est consigné dans le document d'identification obligatoire.

L'annexe de l'Arrêté du 9 juin 2004 définit les conditions générales de réalisation et les bonnes pratiques de préparation extemporanée vétérinaire. Celle-ci est définie comme « tout médicament vétérinaire préparé au moment de l'utilisation ». Une préparation magistrale est « toute préparation extemporanée vétérinaire, réalisée selon une prescription et destinée à un animal ou à des animaux d'une même exploitation ». Les préparations extemporanées doivent être envisagées avec rigueur comme pour les fabrications industrielles, notamment en ce qui concerne la qualité des matières premières et de la préparation, et des conditions de réalisation. Les données scientifiques existantes doivent être prise en compte et le vétérinaire doit privilégier la protection du consommateur. La procédure de préparation extemporanée vétérinaire doit être conçue de telle sorte que la préparation soit conforme aux spécifications retenues (réalisation et conditionnement), que la preuve soit apportée que l'ensemble des techniques et procédures prévues a été correctement mis en œuvre au cours de chaque préparation et que tout risque d'omission, d'erreur ou de contamination soit évité au cours des diverses opérations. Les contrôles et les préparations doivent être réalisés par un personnel qualifié, dans un local réservé à cette activité et aménagé de manière adaptée, appelé préparatoire. Une matière première entrant dans une préparation doit avoir préalablement fait l'objet d'un contrôle de conformité à des spécifications prédéfinies, qui peuvent correspondre aux monographies de la Pharmacopée européenne ou française lorsqu'elles existent. La documentation et l'étiquetage à toutes les étapes doit permettre de formaliser par écrit les procédures de contrôle et de préparation, de recueillir des informations sur les opérations de contrôle et de préparations réalisées afin d'évaluer leur qualité, d'assurer la traçabilité en reconstituant l'historique de chaque préparation.

Bilan

La phytothérapie et l'aromathérapie sont aujourd'hui en progression dans le cadre des médecines dites alternatives. Elles sont utilisées, en médecine humaine et vétérinaire, en complément ou à la place de la médecine conventionnelle. Dans le contexte actuel de l'essor de l'Agriculture Biologique, où les traitements chimiques allopathiques doivent être limités, et de la réduction de l'usage des antibiotiques, leur utilisation par les éleveurs est fréquente. Certains vont se former par eux-mêmes et réaliser leurs propres préparations de plantes, comme cela a été évoqué précédemment, sans connaissance de l'efficacité et de la toxicité pour l'utilisateur, l'animal et le consommateur de denrées d'origine animale.

Face à cette demande, les vétérinaires sont souvent en difficulté pour prescrire des médicaments à base de plantes. En effet, malgré la possibilité de constituer un dossier de demande d'AMM allégé pour les médicaments vétérinaires à base de plantes, seules deux spécialités possèdent aujourd'hui une AMM pour les animaux de production, et l'une d'elles est réservée aux abeilles. Le recours au principe de la « cascade » est possible, mais les substances destinées aux animaux producteurs de denrées doivent être inscrites au tableau 1 du Règlement UE N°37/2010. A ce jour, de nombreuses plantes et huiles essentielles

ne possèdent pas de statut LMR. Lors de l'utilisation de plantes dont le statut LMR est défini, en suivant le principe de la « cascade », un temps d'attente forfaitaire doit être appliqué. Ces temps d'attente sont longs (7 jours pour le lait et les œufs par exemple), et doivent être doublés en production biologique, ce qui rend difficile pour le vétérinaire la prescription de préparations magistrales.

Dans ce contexte, ce travail vise à étudier la littérature scientifique existant sur les plantes et les huiles essentielles utilisées en phytothérapie vétérinaire. L'objectif est d'évaluer leur toxicité et de discuter du danger pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale provenant d'animaux traités avec ces substances. Ce travail vise également à proposer, si cela est possible, une classification des plantes étudiées, sous forme de listes de substances végétales dont l'usage est acceptable ou déconseillé.

II. Matériels et méthodes

1. Choix des huiles essentielles étudiées

Une liste des plantes et huiles essentielles utilisées en médecine vétérinaire a été dressée par le RéPAAS, le réseau de phyto-aromathérapie de l'Association Française des vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC), l'Association Vétérinaire Equine Française (AVEF) et la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV). Cette liste n'a pas pour objectif d'être exhaustive mais de permettre de travailler sur des plantes couramment utilisées par les vétérinaires praticiens. Elle comprend 106 plantes et 163 huiles essentielles, citées par leur nom commun et leur nom latin et classées selon :

- les espèces cibles (animaux de production, animaux de compagnie et équidés),
- les parties utilisées,
- le type d'extrait utilisé pour les plantes,
- la voie d'administration,
- leurs principales propriétés,
- leur priorité (prioritaire ou secondaire)
- leur fréquence d'usage pour chaque groupe d'espèces cibles.

Dans le cadre de cette étude, il a été décidé de sélectionner en première intention les plantes et huiles essentielles considérées comme « prioritaires » et « d'usage très fréquent » chez les animaux de production, ce qui correspond à 78 plantes et 75 huiles essentielles. Ce travail ne pouvant être exhaustif à cause du nombre élevé de plantes impliquées, il a été décidé d'appliquer un second filtre en considérant les plantes et huiles essentielles utilisées pour leurs propriétés antibactériennes (celles indiquées comme « anti-infectieuses » ou « antibactériennes » dans la liste). 32 huiles essentielles et 7 plantes sont issues de ce second tri (Annexe I).

Parmi ces substances végétales sélectionnées, 9 huiles essentielles possèdent un statut LMR. Elles n'ont donc pas été étudiées. Cela est précisé dans la partie III de ce travail.

Lors de traitements anti-infectieux, les plantes sont utilisées comme soutien du traitement avec les huiles essentielles, et les concentrations en substances actives sont souvent plus élevées pour ces dernières. Il a donc été décidé de travailler sur des huiles essentielles, puis si le temps le permettait, sur les plantes sélectionnées. Au final, 11 huiles essentielles et un composant, le méthyleugénol, ont été étudiés dans ce travail.

2. Méthode de recherche bibliographique

Les bases de données Scopus, Pubmed et CAB Abstracts ont été interrogées.

Scopus et Pubmed contiennent des articles de revues à *reviewing*, les articles sont donc relus par des pairs avant leur publication. C'est un gage de leur qualité. Scopus contient des articles de domaines très divers et n'impose pas de critères de sélection des revues. Sa couverture thématique et géographique est donc très large, alors que Pubmed est orientée dans le domaine des sciences médicales et biomédicales et les revues qui y sont indexées sont sélectionnées selon certains critères. CAB Abstracts propose des publications dans le domaine agricole et donne accès à des communications orales, qui sont peu ou pas référencées dans les autres bases de données.

Les mots-clés utilisés sont les noms communs anglophones et les noms latins des différentes espèces de plantes étudiées, associés par des opérateurs booléens aux mots-clés suivant : « **toxic** » et « *mutagen** », « *teratogen** », « *carcinogen** » pour les bases de données Scopus et CAB Abstracts. Les mots clés « *genotoxic** », « *reprotoxic** », « *toxic** », « *teratogen** », « *carcinogen** », « *mutagen** » et « *cytotoxic** » ont été utilisés pour Pubmed. La même méthode a été utilisée pour la recherche de données toxicologiques sur certains composants isolés d'huiles essentielles, en utilisant les noms communs de ces substances. Une première sélection des résultats est réalisée par la lecture des titres et des résumés des publications pour évaluer leur pertinence. Les différentes recherches effectuées sont rapportées dans l'Annexe II.

Des monographies et rapports d'évaluation ont également été consultés sur les sites internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). La 5^{ème} édition de *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales* (J. Bruneton, 2016) a également été utilisée.

3. Méthode d'analyse des données et conclusions

Différents types de données de toxicité sont recherchés pour évaluer le risque pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale : des données sur la toxicité aiguë, la toxicité chronique, la cytotoxicité, la reprotoxicité, la tératogénèse, la mutagénicité et la cancérogénicité. Ces données sont recherchées chez l'homme et l'animal, pour la partie de plante ou l'huile essentielle concernée, et pour certains composants isolés, lorsqu'il existe peu d'informations sur la toxicité de l'huile essentielle entière ou lorsqu'il s'agit de composants dont la toxicité est connue et qu'il apparaît nécessaire d'évaluer le danger qu'ils représentent pour le consommateur. Des données sur d'autres effets toxiques ou indésirables sont également rapportées lorsqu'elles ont été trouvées, mais n'ont pas fait l'objet d'une recherche spécifique. Pour chaque plante ou substance étudiée, un tableau synthétise les données principales.

Afin de tenter d'établir une classification des substances végétales étudiées, une synthèse des différentes données obtenues lors de la recherche est réalisée. Les données sont notamment regroupées selon les différents types de toxicité étudiés. Concernant la toxicité lors d'administration unique, les critères de classification des substances vénéneuses utilisés par l'Anses sont employés. Cette classification est expliquée dans la partie IV.1.a. (Tableau 21).

4. Plan de gestion des données de la recherche

L'Anses fait partie de la démarche de la science ouverte. Celle-ci vise à faciliter l'accès aux données de la recherche, pour qu'il devienne plus rapide et universel. Elle permet également de réduire la multiplication d'efforts de collecte de données. Dans ce cadre, un plan de gestion des données a été réalisé. Il est rapporté en Annexe III. Les références des données utilisées dans ce travail sont accessibles selon les modalités rapportées dans cette annexe.

III. Résultats

1. Etudes des huiles essentielles

a. Huiles essentielles inscrites au tableau 1 (usage autorisé)

Certaines des huiles essentielles d'intérêt dans ce travail sont inscrites au tableau 1 présenté en annexe du Règlement (UE) N°37/2010 de la Commission du 22 Décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (Tableau 3). L'emploi de ces huiles essentielles est donc autorisé chez les animaux de production (dans la limite des dispositions du règlement) et aucune LMR n'est requise.

Tableau 3 : Huiles essentielles inscrites au tableau 1 du Règlement (UE) N°37/2010

	Huile essentielle	Nom latin	Espèce animale	Autres dispositions
<i>Cinnamomi ceylanici aetheroleum</i>	Cannelle de Ceylan (écorce)	<i>Cinnamomum verum</i> = <i>Cinnamomum ceylanici</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Cinnamomi cassiae aetheroleum</i>	Cannelle de Chine	<i>Cinnamomum cassia</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Citri aetheroleum</i>	Citron jaune (zeste)	<i>Citrus limon</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Caryophylli aetheroleum</i>	Clou de Girofle	<i>Eugenia caryophyllata</i> = <i>Syzygium aromaticum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Eucalypti aetheroleum</i>	Eucalyptus globuleux	<i>Eucalyptus globulus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Lauri folii aetheroleum</i>	Laurier noble	<i>Laurus nobilis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Menthae piperitae aetheroleum</i>	Menthe poivrée	<i>Mentha piperita</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Rosmarini aetheroleum</i>	Romarin CT cinéole	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant
<i>Thymi aetheroleum</i>	Thym CT thymol	<i>Thymus vulgaris CT Thymol</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Néant

Concernant les huiles essentielles de thym et de romarin, il existe différents chémotypes. Les rapports d'évaluation n'évoquent pas ces chémotypes. L'utilisation de l'aromathérapie était en effet plus

anecdotique quand ces substances ont été évaluées, en 1998. Le rapport sur l'huile essentielle de thym décrit cependant de façon évidente l'huile de chémotype thymol. La composition indiquée ne correspond pas exactement à la norme ISO, mais elle s'en rapproche fortement et le rapport a été publié antérieurement à cette norme. Les autres chémotypes du thym, moins employés, ne semblent pas encadrés par le statut LMR. Dans le rapport sur l'huile essentielle de romarin, la composition n'est pas décrite de façon précise. Elle semble correspondre plutôt à celle de l'huile essentielle de romarin de chémotype cinéole.

Le Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'EMA considère que les huiles essentielles inscrites au tableau 1 font partie de l'alimentation humaine en tant que substances aromatisantes (par exemple l'eucalyptus) ou sont extraites de plantes utilisées dans l'alimentation en tant qu'épices ou aromates (comme la cannelle ou le thym). Elles peuvent également être utilisées en médecine humaine. De plus, le CVMP a conclu à leur faible toxicité, notamment aux doses généralement employées. En outre, les animaux traités ne sont pas destinés à être abattus immédiatement après le traitement. Le CVMP considère donc qu'aucune LMR n'est requise pour ces substances.

Le risque lié à l'emploi de ces huiles essentielles ne sera ainsi pas évalué par la suite dans ce travail.

b. Huile essentielle de tea tree (*Melaleuca alternifolia*)

L'huile essentielle de tea tree fait l'objet d'un rapport d'évaluation par l'EMA à l'origine d'une monographie, datant respectivement de 2013 et 2015, et faisant part d'un « usage traditionnel ». Les proportions attendues des composants majoritaires de cette huile essentielle sont indiquées par la Pharmacopée Européenne et la norme ISO 4730:2017 (EMA, 2013) (Tableau 4). La norme fixe les proportions pour l'appellation « huile essentielle de tea tree » mais ne spécifie pas quelle est l'espèce d'origine, d'autres espèces du genre *Melaleuca* étant parfois utilisées (Hammer et al., 2006).

L'huile essentielle de tea tree peut être utilisée en médecine vétérinaire en cas de mammites, de troubles respiratoires infectieux ou encore en cas de panaris (Jeune, 2011).

Tableau 4 : Composition de l'huile essentielle de tea tree selon la Pharmacopée européenne et ISO 4730 :2017

Composants	Pharmacopée européenne 01/2008:1837		ISO 4730 :2017	
	Minimum (%)	Maximum (%)	Minimum (%)	Maximum (%)
α-pinène	1,0	6,0	1	4,0
Sabinène	/	3,5	Traces	3,5
α-terpinène	5,0	13,0	6,0	12,0
Limonène	0,5	4,0	0,5	1,5
1,8-cinéole	/	15,0	Traces	10,0
γ-terpinène	10,0	28,0	14,0	28,0
p-cymène	0,5	12,0	0,5	8,0
Terpinolène	1,5	5,0	1,5	5,0
Terpinèn-4-ol	30,0	/	35,0	48,0
Aromadendrène	/	7,0	0,2	3,0
α-terpinéol	1,5	8,0	2,0	5,0
δ-cadinène	/	/	0,2	3,0
Globulol	/	/	Traces	1,0

Composants	Pharmacopée européenne 01/2008:1837		ISO 4730 :2017	
	Minimum (%)	Maximum (%)	Minimum (%)	Maximum (%)
Viridiflorol	/	/	Traces	1,0
Lédène (= viridiflorène)	/	/	0,1	3,0

La cytotoxicité de l'huile essentielle de tea tree et de certains composants a été étudiée sur différentes lignées cellulaires humaines *in vitro*. Les cellules les plus sensibles étaient les cellules hépatiques et les moins sensibles, des cellules épithélioïdes. Pour l'huile essentielle pure, les concentrations inhibitrices 50 (CI50) allaient de 0,02 à 2,8 g/L. Concernant les composants testés, les CI50 étaient comprises, pour le 1,8-cinéole entre 0,14 et 4,2 g/L, pour le terpinèn-4-ol entre 0,06 et 2,7 g/L et pour l' α -terpinéol entre 0,02 et 1,1 g/L (Halcon et Mikus, 2004).

La toxicité aiguë de l'huile essentielle de tea tree a été évaluée chez le rat. La DL50 par voie orale est comprise entre 1,9 et 2,6 mL/kg de poids corporel (Russell, 1999). Des rats exposés à une dose orale de 1,5 g/kg de poids corporel ont présenté une léthargie et de l'ataxie (Kim et al., 2002 *in EMA*, 2013). Chez le lapin, la DL50 par voie cutanée est supérieure à 5 g/kg (2 lapins sur 10 sont décédés à cette dose) (Council of Europe Committee of Experts on Cosmetic Products, 2001, *in EMA*, 2013).

Des cas d'intoxication aiguë chez des chats et des chiens ont été rapportés, par voie orale et cutanée. Elles faisaient suite, dans la plupart des cas, à une exposition à des doses élevées, qui ne sont cependant pas précisées (Hammer et al., 2006).

Chez l'Homme, des cas d'intoxications aiguës après ingestion d'huile essentielle pure ont été rapportés (Hammer et al., 2006). Les doses ingérées dans ces cas ne sont pas connues. Les symptômes observés correspondaient à une dépression du système nerveux central. Après application cutanée, des réactions d'irritations locales sont rapportées, et seraient amplifiées par une mauvaise conservation de l'huile essentielle. Les réactions allergiques sont considérées comme rares.

La toxicité lors d'administrations répétées par voie cutanée a été étudiée. De l'huile essentielle de tea tree à 25 % dans de l'huile de paraffine liquide a été appliquée pendant 30 jours sur la peau de lapins. Aucun effet toxique local ou général n'est rapporté, mis à part une légère irritation locale au début de l'étude (Council of Europe Committee of Experts on Cosmetic Products, 2001, *in EMA*, 2013).

Des études ont été réalisées sur la toxicité lors d'administrations répétées par voie orale de deux composants de l'huile essentielle de tea tree. Du terpinèn-4-ol a été donné par voie orale à des rats mâles à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour pendant 28 jours. Le traitement n'a pas entraîné de modification morphologique des reins ou de leur fonction, et a été considéré non toxique à cette dose. Une dose sans effet (DSE) de 400 mg/kg/jour par voie orale pour le terpinèn-4-ol peut donc être proposée. Ce composant représentant en moyenne 40 % de l'huile essentielle, on peut extrapoler une DSE théorique de 1000 mg/kg/jour pour l'huile essentielle (Schilcher et Leuschner, 1997, *in EMA*, 2013). Du 1,8-cinéole non encapsulé a été administré par voie orale à des souris jusqu'à 1200 mg/kg/jour et du 1,8-cinéole encapsulé de 600 à 5607 mg/kg/jour, pendant 28 jours. Aucun effet toxique n'a été observé, mis à part une hypertrophie des hépatocytes qui n'a pas été considérée significative (De Vincenzi et al., 2002, *in EMA*, 2013). Du 1,8-cinéole non encapsulé donné par voie orale à des souris mâles à 8 ou 32 mg/kg/jour 6 jours par semaine pendant 80 semaines n'a pas entraîné d'effet toxique (Roe et al., 1979, *in EMA*, 2013). A partir d'évaluations de la *British Industrial Biological Research Association* et de la *Norwegian Food Control Authority*, l'EMA propose une DSE de 300 mg/kg/jour par voie orale pour le 1,8-cinéole non encapsulé (EMA, 2013).

Il n'existe pas de données de reprotoxicité ou de tératogénicité pour l'huile essentielle de tea tree. Une étude de la tératogénicité de l' α -terpinène a cependant été réalisée. Elle a montré qu'une dose de 60 mg/kg/jour par voie orale à des rattes gestantes entraîne des malformations du squelette et des troubles de l'ossification chez la progéniture. Une dose plus élevée a entraîné une réduction de la prise de poids des rattes gestantes. Aux doses étudiées, aucun autre effet toxique n'a été mis en évidence sur l'état général des rattes. Les auteurs proposent une DSE de 30 mg/kg de poids corporel à partir de cette étude (Araujo et al., 1996).

La mutagénicité a été évaluée pour l'huile essentielle et certains de ses composants majoritaires. Des tests d'Ames se sont révélés négatifs pour l'huile essentielle entière (Evandri et al., 2005 ; Fletcher et al., 2005 *in* EMA, 2013), le terpinén-4-ol (Fletcher et al., 2005 *in* EMA, 2013), l' α -terpinène et l' α -pinène (Gomes-Carneiro et al., 2005), le 1,8-cinéole (également appelé eucalyptol) (Gomes-Carneiro et al., 1998), le p-cymène (EMA, 2013), le limonène et le β -pinène (Florin et al., 1980). Le terpinéol a eu un effet mutagène dose-dépendant sur une souche TA102 de *Salmonella typhimurium*, correspondant à un effet de substitution de bases, mais il n'a pas eu d'effet mutagène sur les trois autres souches étudiées TA97a, TA98 et T100 (Gomes-Carneiro et al., 1998).

Des tests sur cellules de mammifères ont également été réalisés.

Le γ -terpinène a provoqué une augmentation des cassures de brins d'ADN de lymphocytes humains à partir de 0,2 mM dans un essai des comètes (EMA, 2013).

Le 1,8 cinéole, le D-(+)-limonène, le l-phellandrene et le β -pinène n'ont pas entraîné d'augmentation de la fréquence d'échanges de chromatides sœurs d'ovocytes de Hamster Chinois (Sasaki et al., 1989).

L'huile essentielle n'a pas montré d'effet génotoxique sur des lymphocytes humains, d'après des tests d'aberration chromosomique et des micronoyaux (Pereira et al., 2014).

L'exposition de souris à l'huile essentielle de tea tree par voie orale à 1000, 1350 et 1750 mg/kg de poids corporel n'a pas révélé de génotoxicité dans un essai des micronoyaux *in vivo* (ICP Firefly Pty Ltd., 2005, *in* EMA, 2013).

L'huile essentielle de tea tree n'a pas montré d'effets génotoxiques sur des hépatocytes de daurades royales exposées *in vivo* (Golomazou et al., 2016). Il est cependant difficile d'interpréter les données chez les poissons et de les extrapoler chez les mammifères, leur métabolisme étant en effet différent.

Ainsi, les études de mutagénicité ont mis en évidence un effet mutagène du terpinéol sur une souche bactérienne TA102 de *Salmonella typhimurium*, mais aucun effet n'a été observé sur les autres souches de l'étude. De plus, ce résultat n'a pas été confirmé par une autre expérimentation. Il n'est donc pas possible de conclure définitivement sur le potentiel mutagène du terpinéol. Par ailleurs, aucune étude de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* n'a révélé d'effet mutagène de l'huile essentielle entière.

Il n'existe pas de données de carcinogénicité pour l'huile essentielle de tea tree. Cependant, dans la monographie de l'EMA, il est fait mention de la présence de méthyleugénol, une substance cancérogène chez les rongeurs, à une concentration variant de 0,28 à 0,9 %. D'après l'industrie australienne de l'huile essentielle de tea tree, ces concentrations correspondraient à l'huile extraite de l'espèce *Melaleuca bracteata* et non de l'espèce *Melaleuca alternifolia*, dans laquelle le méthyleugénol serait présent à l'état de traces. Dans une étude, la présence de méthyleugénol dans des huiles essentielles de tea tree a été quantifiée de moins de 0,01 jusqu'à 0,06 %, avec une moyenne de 0,02 % (EMA, 2013).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de tea tree

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	Pour l'HE : 0,02 g/L (cellules hépatiques) à 2,8 g/L (cellules épithélioïdes)
Toxicité aiguë et subaiguë	<ul style="list-style-type: none"> - DL50 par voie orale chez le rat : 1,9-2,6 mL/kg - DL50 par voie cutanée chez le lapin : > 5 g/kg - Cas d'intoxications aiguës par voie orale et cutanée chez le chat et le chien - Chez l'homme : <ul style="list-style-type: none"> - Cas d'intoxications aiguës par voie orale - Réactions allergiques suite à l'application cutanée, considérées comme rares - Irritations locales suites à l'application cutanée
Toxicité chronique	<ul style="list-style-type: none"> - HE 25% dans paraffine, par voie cutanée chez le lapin, 30 j : pas d'effet toxique - Terpinèn-4-ol 400 mg/kg/j PO rats, 28j : pas de néphrotoxicité - 1,8-cinéole 1200 mg/kg/j (5607 mg/kg/j encapsulé) PO souris, 28j ou 32 mg/kg/j, 80 semaines : non toxique
Reprotoxicité et tératogénicité	<p>Pas de données sur l'huile essentielle</p> <p>α-terpinène : tératogène à 60 mg/kg par voie orale chez le rat, les auteurs proposent une DSE de 30 mg/kg</p>
Mutagénicité	<ul style="list-style-type: none"> - Tests d'Ames : pas d'effet mutagène de l'HE entière et des composants testés sauf pour <ul style="list-style-type: none"> - Le terpinéol : effet sur une souche sur les quatre testées, sans confirmation par la réalisation d'une étude complémentaire - Le γ-terpinène : essai des comètes positif sur lymphocytes humains à partir de 0,2 mM - Tests d'aberration chromosomique et des micronoyaux <i>in vitro</i> : pas d'effet mutagène de l'HE et des composants testés - Test des micronoyaux <i>in vivo</i> : pas d'effet mutagène à 1000, 1350 et 1750 mg/kg de l'HE entière
Carcinogénicité	<p>Pas de données sur l'HE.</p> <p>Méthyleugénol : carcinogène chez les rongeurs, mais présence en faible quantité dans l'huile essentielle de tea tree, voire absent (selon l'origine des données)</p>

En conclusion, il existe peu de données sur la toxicité chronique ou la carcinogénicité de l'huile essentielle de tea tree. L'huile essentielle n'a pas montré d'effet mutagène dans des tests *in vitro* et dans une étude *in vivo*. Toutefois, dans cette huile essentielle, la présence de méthyleugénol, substance reconnue cancérigène chez les rongeurs, est rapportée à des concentrations faibles voire sous forme de traces. Cette substance sera étudiée dans la partie III. 2.

c. Huile essentielle d'ajowan (*Trachyspermum ammi* ou *Carum copticum*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS ni de norme ISO n'existe à ce jour.

Les composants principaux de l'huile essentielle d'ajowan sont le thymol (58,3 à 61 %), le p-cymène (15,6 à 24,7 %) et le γ -terpinène (11,9 à 14,2 %) (Chialva et al., 1993 ; Jain et al., 2018 ; Rizzo et al., 2020). Le thymol est une substance inscrite au tableau 1 du Règlement UE N° 37/2010. Son administration est autorisée chez toutes les espèces productrices d'aliments, sans restriction, et aucune LMR n'est requise. Les autres composants n'ont pas de statut LMR à ce jour.

En médecine vétérinaire, elle peut être utilisée dans le cas de métrite chez la vache, de troubles respiratoires d'origine infectieuse ou encore de diarrhées infectieuses chez le veau (Jeune, 2011).

Une étude a montré qu'un extrait issu de graines d'ajowan inhibe l'agrégation plaquettaire *in vitro*, provoquée par de l'acide arachidonique, à partir de 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Srivastava et al., 1988).

Peu d'essais de cytotoxicité ont été réalisés. L'huile essentielle d'ajowan n'est pas cytotoxique sur des cellules de cornets nasaux de bovins à des concentrations de 0,0125 à 0,4 % (volume/volume), mais n'a pas été testée au-delà (Amat et al., 2019). Un autre essai étudie la cytotoxicité d'extraits réalisés à partir de mélanges de plantes, ce qui ne permet pas de conclure sur la cytotoxicité de l'huile essentielle d'ajowan (Mohd Fuat et al., 2006).

Peu d'essais de toxicité aiguë ont été réalisés. Kedia et al. (2015) ont estimé une DL50 par voie orale de 6620,43 $\mu\text{L}/\text{kg}$ de poids corporel chez la souris. L'huile essentielle utilisée était cependant constituée majoritairement de p-cymène, contrairement aux compositions habituellement rapportées dans la littérature. D'autres chercheurs ont estimé la DL50 par voie orale chez le rat à 2294 mg/kg de poids corporel (Vazirian et al., 2018).

Dans un test de Draize (essai d'irritation primaire cutanée), l'huile essentielle a été appliquée, à différentes concentrations, sur la peau rasée de lapins albinos. La concentration de 3 % n'a pas eu d'effet secondaire, une légère rougeur et une inflammation sont apparues à 5% (score 0,5) et une irritation modérée a été observée à 7% (score 1,35) (Jain et al., 2018). Un essai testant la formule d'une crème contenant 5% d'huile essentielle d'ajowan n'a pas montré d'effet toxique, d'œdème ou d'érythème 24h après l'application sur la peau rasée de lapins (Gilani et al., 2013). L'huile essentielle d'ajowan semble donc non irritante à faiblement irritante à une concentration de 5 %, selon les excipients présents dans la formule.

L'administration par voie orale de 1000 mg/kg/jour à des rats pendant 23 et 45 jours n'a pas entraîné de variation de poids ou de la prise alimentaire et de boisson, ni de variation des paramètres hématologiques ou de lésions histopathologiques des organes étudiés (Vazirian et al., 2018). La méthodologie utilisée dans cette étude n'étant cependant pas connue, ces résultats sont à prendre avec réserve.

Un essai a évalué la toxicité par voie orale d'un extrait issu de graines d'ajowan dans du méthanol chez des rats. Aucun effet toxique n'a été mis en évidence à la dose de 400 mg/kg de poids corporel. Les auteurs ont observé des effets de faible sévérité à 800 mg/kg, et des réactions de type allergique associées à des difficultés respiratoires et des convulsions à 1600 mg/kg. La mort survient à 3200 mg/kg (Siddiqui et al., 2019).

Il n'existe pas de données de reprotoxicité, de tératogénicité, de mutagénicité et de cancérogénicité pour l'huile essentielle d'ajowan.

Lors des recherches sur l'huile essentielle de tea tree, des études sur la mutagénicité de composants ont été trouvées. Le p-cymène n'a pas montré d'effet mutagène dans un test d'Ames (EMA, 2013). Dans un

essai des comètes sur des lymphocytes humains, le γ -terpinène a provoqué une augmentation des cassures de brins d'ADN à partir de 0,2 mM (EMA, 2013).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle d'ajowan

Autres effets toxiques	Extrait issu de graines : inhibition de l'agrégation plaquettaire <i>in vitro</i> à partir de 60 μ g/mL
Cytotoxicité	Pas d'effet cytotoxique de l'HE sur des cellules de cornets nasaux de bovins jusqu'à une concentration de 0,4%
Toxicité aiguë et subaiguë	Irritation primaire cutanée : concentration à 5% d'HE <ul style="list-style-type: none"> - Effets locaux bénins dans un test de Draize sur le lapin - Pas d'effet dans un essai de formulation d'une crème
	Voie orale : <ul style="list-style-type: none"> - DL50 chez la souris : 6620,43 μL/kg (mais composition de l'HE différente) - DL50 chez le rat : 2294 mg/kg - Extrait méthanolique issu des graines : pas d'effets chez le rat à 400mg/kg, effets dose-dépendants à 800 mg/kg, mort à 3200 mg/kg
Toxicité chronique	Voie orale : pas d'effet observé à l'administration de 1000 mg/kg à des rats pendant 23 et 45 jours
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données sur l'HE p-cymène : non mutagène dans un test d'Ames γ -terpinène : essai des comètes positif à partir de 0,2 mM sur lymphocytes humains
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, l'huile essentielle d'ajowan semble faiblement toxique par voie orale chez les rongeurs lors d'administration unique ou subchronique. Elle est faiblement irritante à non irritante à une concentration de 5 % lors d'application cutanée, selon les excipients utilisés. Le potentiel mutagène de l'huile essentielle n'est pas connu. Le p-cymène n'a pas eu d'effet mutagène dans un test d'Ames, tandis que le γ -terpinène a entraîné des cassures de brins d'ADN dans un essai des comètes. Il n'existe pas de données de reprotoxicité, tératogénicité ou cancérogénicité pour cette huile. Une action anti-agrégation plaquettaire *in vitro* a été montrée.

d. Huile essentielle de cajeput (*Melaleuca cajuputi*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS ni de norme ISO n'existe à ce jour.

L'huile essentielle de cajeput (parfois également appelé *Melaleuca leucadendra* (Bruneton, 2016)) a une composition très variable selon les études consultées. Dans une étude, le composant principal est le 1,8-cinéole (à 61,16%) (Schnitzler et al., 2008), dans une autre il s'agit du terpinolène (21,61%) puis du γ -terpinène (17,81%) et du E-caryophyllène (12,22%) (Petrachiana et al., 2019) , et dans une troisième étude

il s'agit de l'acide 2-propénoïque (29,55%) et du caryophyllène (20,04%) (Bakar et al., 2019). Dans toutes ces études, les chercheurs ont produit leur propre huile essentielle à partir de feuilles de Cajeput achetées.

D'autres chercheurs ont étudié de l'huile essentielle contenant majoritairement du 1,8-cinéole, mais l'origine de cette huile (et surtout l'espèce botanique d'origine) n'est pas précisée (Tadtong et al., 2006). Il semblerait ainsi que la composition de l'huile essentielle de cajeput soit très différente selon les conditions du milieu et le lieu de récolte des feuilles. Cette forte variabilité de composition pourrait être à l'origine d'une variabilité de la toxicité de cette huile essentielle.

Cette huile essentielle peut être utilisée en cas d'infertilité chez la vache, ou lors de troubles respiratoires pour ses propriétés anti-infectieuses (Jeune, 2011).

Très peu d'études toxicologiques sur le cajeput (plante et huile essentielle) ont été trouvées. Dans une étude de toxicité aiguë, la DL50 par voie orale chez le rat a été estimée à 3870 mg/kg de poids corporel, avec un intervalle de confiance à 95% de 3360-4450 mg/kg (Jenner et al., 1964). La composition de l'huile essentielle étudiée n'est cependant pas précisée.

La DL50 par voie orale chez la souris a été estimée à 5 g/kg (Russell, 1999, *in* Daud, 2018) et la DL50 par voie cutanée chez le lapin est supérieure à 5 g/kg (Opdyke, 1979). La méthodologie de ces deux études et la composition des huiles essentielles testées ne sont cependant pas connues. Ces résultats sont donc à considérer avec précaution.

Une étude de Daud et al. (2018) utilise un extrait méthanolique réalisé à partir de feuilles de *Melaleuca cajuputi*. Cet extrait a été administré par voie orale à des rats femelles pendant 30 jours, à des doses de 50, 100 ou 200 mg/kg de poids corporel. L'état général (apparition de symptômes physiques, variation de comportement, mortalité) a été surveillé pendant l'essai. A la fin de l'étude, la fonction hépatique (taux de PAL, ALAT, ASAT et TP sanguins) et le taux d'oestrogènes sanguins ont été évalués et comparés au groupe témoin. Un test de fertilité (nombre de femelles gestantes et dénombrement des fœtus après mise en contact avec des mâles) a également été conduit. Aucun des paramètres évalués n'a été modifié par rapport au groupe contrôle pour les trois doses testées.

L'huile essentielle de cajeput est citée dans la déclaration de 2005 du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) qui traite des plantes contenant du méthyleugénol, une substance carcinogène chez les rongeurs. Il est indiqué que l'huile essentielle de cajeput « de type méthyleugénol » en contient 99 % (EMA, 2005). Il existerait donc un chémotype contenant cette substance en concentration très élevée. Son utilisation pourrait présenter un risque pour l'animal, l'utilisateur ou le consommateur. La connaissance de la composition de l'huile essentielle est donc indispensable pour établir son profil toxicologique. Le méthyleugénol sera étudié par la suite.

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de cajeput

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	Pas de données
Toxicité aiguë et subaiguë	DL50 pour l'HE par voie orale chez le rat : 3360-4450 mg/kg (composition non précisée) DL50 par voie orale chez la souris : 5 g/kg DL50 par voie cutanée chez le lapin > 5 g/kg
Toxicité chronique	Extrait méthanolique, par voie orale chez des rattes pendant 30 jours : pas de modification de l'état général, de la fonction hépatique, du taux d'œstrogène et de la fertilité, aux doses étudiées
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données
Carcinogénicité	Cité comme plante contenant du méthyleugénol par le HMPC (l'HE « de type méthyleugénol » en contiendrait 99%)

En conclusion, peu de données existent sur l'huile essentielle de cajeput, et sa composition très variable selon les études rend l'interprétation des résultats difficile. Le cajeput est cité comme plante pouvant contenir du méthyleugénol parfois en forte concentration. Il s'agit d'une substance carcinogène qui sera étudiée dans la partie III.2.

e. Huile essentielle d'épinette noire (*Picea mariana*)

Aucune monographie de l'OMS ou de l'EMA, ni de norme ISO n'existe à ce jour.

Le principal composant de l'huile essentielle issue des aiguilles et des branches terminales de *Picea mariana* est l'acétate de bornyle, présent à 29,2% pour Poaty et al. (2015), à 34,2 % pour Garneau et al. (2012), de 37,0 à 45,0 % selon Bruneton (2016). Les autres composants principaux sont le camphène (17,8 et 16,4%), l' α -pinène (15,3 et 12,9 %), le δ -3-carène (8,5 et 5,85 %), le limonène (4,9 et 4,1 %), le β -pinène, le myrcène puis le santène et d'autres composants représentant chacun moins de 2 % de l'huile essentielle (Poaty et al., 2015 ; Garneau et al., 2012).

Les aiguilles et les cônes de *Picea mariana* sont utilisés en infusion par les populations autochtones Nord-Américaines pour la toux, le rhume et des affections gastriques (Deeg et al., 2012). L'huile essentielle considérée ici est issue des aiguilles de cette plante.

Quelques études sur des extraits alcooliques à partir des aiguilles, de l'écorce ou des cônes ont été réalisées. Downing et al. (2019) ont estimé une CI50 \geq 25 μ g/mL pour des extraits dans l'éthanol sur des cellules PC12-AC d'une lignée de phéochromocytome de rat. Des propriétés « antidiabétiques » sont associées aux extraits de *Picea mariana* selon les populations Cree du Nord du Québec. Elles seraient liées à une augmentation de la sensibilité des adipocytes à l'insuline, mise en évidence à 10 μ g/mL d'extrait de cône (Spoor et al., 2006). Cependant, les compositions des extraits dans l'éthanol et de l'huile essentielle

sont vraisemblablement différentes, et les études ne précisent pas la présence ou non de composants communs.

Pour cette huile essentielle, il n'existe que des données de toxicité aiguë. La DL50 par voie orale chez le rat et la DL50 par voie cutanée chez le lapin ont été estimées supérieures à 5 g/kg, dose qui n'a entraîné la mort d'aucun des 10 animaux testés. La méthodologie de l'essai n'est cependant pas précisée, et il est indiqué que l'huile essentielle peut provenir de différentes espèces : *Picea mariana*, *Picea glauca* et *Tsuga canadensis* (Opdyke, 1992). Ces résultats sont donc à prendre avec réserve.

D'après les données trouvées lors des recherches sur l'huile essentielle de tea tree, le limonène n'a pas eu d'effet mutagène dans un test d'Ames et n'a pas provoqué d'augmentation de la fréquence d'échanges de chromatides sœurs dans un test *in vitro* sur des ovocytes de Hamster Chinois (Sasaki et al., 1989).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle d'épinette noire

Autres effets toxiques	Propriétés « anti-diabétiques » de l'extrait à partir des cônes : augmentation de la réponse des adipocytes à l'insuline à 10 µg/mL
Cytotoxicité	Extrait dans l'éthanol : CI50 ≥ 25 µg/mL sur cellules de phéochromocytome de rat
Toxicité aiguë et subaiguë	DL50 par voie orale chez le rat > 5 g/kg DL50 par voie cutanée chez le lapin > 5 g/kg
Toxicité chronique	Pas de données
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données sur l'HE Limonène : pas d'effet mutagène <i>in vitro</i> dans un test d'Ames et dans un test d'échange de chromatides sœurs d'ovocyte de Hamster Chinois
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, peu de données sont disponibles sur l'huile essentielle d'épinette noire. Des données de toxicité aiguës existent ; cependant la méthodologie de l'étude et la composition de l'huile essentielle testée n'étant pas précisées, ces résultats sont à considérer avec précaution.

f. Huile essentielle de manuka (*Leptospermum scoparium*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS, ni de norme ISO n'existe à ce jour.

Selon trois études sur la composition de l'huile essentielle, le calaménène et la leptospermone sont les deux composants principaux, présents respectivement de 12,9 à 17,8 % et de 11,9 à 16,3 %. Les autres composants sont variables selon l'étude, et sont présents dans des proportions inférieures à 8 %. On retrouve notamment l'α-sélinène, le δ-cadinène, l'α-cubébène, le β-copaène, le cadina-1,4-diène, l'α-copaène (Schnitzler et al., 2008 ; Fang et al., 2016 ; Muturi et al., 2020). Orchard et al. (2019) ont cependant utilisé une huile essentielle de manuka contenant principalement du gèranial à 35,0 %, du néral à 23 % et du citronellol à 15,4 %.

L'huile essentielle de manuka est utilisée en tant qu'agent antimicrobien et antifongique dans des produits cosmétiques chez l'Homme tels que des crèmes ou des savons (Muturi et al., 2020). Elle peut être employée en cas de mammites chez la vache laitière (Adage 35).

Très peu d'études sur la toxicité de cette huile essentielle ont été réalisées. Seules deux études de cytotoxicité ont été trouvées. Orchard et al. (2019) ont obtenu 95,5 % de mortalité d'*Artemia franciscana* lors d'une exposition à une concentration de 1 mg/mL d'huile essentielle pendant 24 heures. Schnitzler et al. (2008) rapportent une CI50 de 0,0042 % sur des cellules RC-37 de carcinome rénal.

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de manuka

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	CI50 = 0,0042% sur cellules RC-37 de carcinome rénal Exposition d' <i>Artemia franciscana</i> pendant 24 h avec 1 mg/mL d'HE : 95,5 % de mortalité
Toxicité aiguë et subaiguë	Pas de données
Toxicité chronique	Pas de données
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, il existe à ce jour très peu d'informations sur le profil toxicologique de l'huile essentielle de manuka.

g. Huile essentielle de feuille de cannelle de Ceylan (*Cinnamomum verum* = *Cinnamomum zeylanicum*)

Les monographies de l'EMA et de l'OMS sur l'huile essentielle extraite de l'écorce n'évoquent pas celle issue des feuilles. Une norme ISO 3524:2003 et la Pharmacopée européenne 01/2008 :1608 (Tableau 10) indiquent la composition de l'huile essentielle extraite des feuilles du cannellier de Ceylan, type Sri Lanka. Selon ces normes, l'eugénol est le composant majoritaire de cette huile essentielle. Cependant, les composants secondaires sont différents selon la norme considérée.

Tableau 10 : Composition de l'huile essentielle feuilles de *Cinnamomum verum* selon la norme ISO 3524:2003 et la Pharmacopée européenne (10ème édition).

Composant	ISO 3524:2003		Pharmacopée européenne 01/2008 : 1608	
	Minimum %	Maximum %	Minimum %	Maximum %
<i>trans</i> -Cinnaldéhyde	0,8	1,5	/	3,0
Eugénol	70,0	83,0	70,0	85,0
Acétate de <i>trans</i> -cinnamyle	1,1	1,8	/	2,0
Acétate d'eugényle	1,3	3,0	/	/
Benzoate de benzyle	2,0	4,0	/	/
1,8-cinéole	/	/	/	1,0
Linalol	/	/	1,5	3,5
β -caryophyllène	/	/	1,5	7,0
Safrole	/	/	/	3,0
Coumarine	/	/	/	1,0

L'eugénol est retrouvé en tant que composant majoritaire dans de nombreuses études traitant de la composition de l'huile essentielle extraite par les chercheurs. Il représente de 74,9 à 93,1 % de l'huile essentielle selon les études. Les composants secondaires sont plus variables, et représentent en général chacun moins de 5 % de l'huile essentielle. On trouve le plus souvent le benzoate de benzyle, le linalol, le β -caryophyllène et le cinnaldéhyde (Paranagama et al., 2001 ; Schmidt et al., 2006 ; Jazet Dongmo et al., 2007 ; Jantan et al., 2008 ; KN et al., 2012 ; Subki et al., 2013 ; Chakraborty et al., 2015). La richesse en eugénol dépend de la période de récolte dans l'année, avec une évolution de l'acétate d'eugényle inverse à celle de l'eugénol, d'après Joshi et al. (2019). Deux chémotypes plus rares ont été rapportés : un chémotype linalool (Jirovetz et al., 2001) et un chémotype benzoate de benzyle (Monteiro et al., 2017).

L'huile essentielle extraite de l'écorce de *Cinnamomum verum* est inscrite au tableau 1 du Règlement (UE) N°37/2010 de la Commission du 22 Décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. Son utilisation est donc autorisée chez les animaux de production et aucune LMR n'est requise. Ce n'est cependant pas le cas de l'huile essentielle produite à partir des feuilles et dont la composition est différente.

Il n'existe que des données de toxicité aiguë pour l'huile essentielle extraite des feuilles de *Cinnamomum verum*. La DL50 par voie orale chez le rat a été établie à 2650 mg/kg et la DL50 par voie cutanée chez le lapin est supérieure à 5 g/kg (aucun des 10 animaux testés n'est mort à cette dose) (Opdyke, 1979). La méthodologie des essais et la composition précise de l'huile utilisée ne sont cependant pas précisées. Ces données sont donc à considérer avec précaution.

Lors des recherches sur l'huile essentielle de tea tree, des études de mutagénicité de certains composants ont été trouvées. Le linalol et le 1,8-cinéole n'ont pas eu d'effet mutagène dans des tests d'Ames (Ishidate et al., 1984 ; Gomes-Carneiro et al., 1998). Ils n'ont pas provoqué d'échanges de chromatides sœurs dans des ovocytes de Hamster chinois (Sasaki et al., 1989). Dans un test sur des cellules fibroblastiques de Hamster chinois, le linalol n'a pas eu d'effet mutagène (Ishidate et al., 1984).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de feuille de cannelle de Ceylan

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	Pas de données
Toxicité aiguë et subaiguë	DL50 PO chez le rat : 2650 mg/kg DL50 cutanée chez le lapin > 5 g/kg
Toxicité chronique	Pas de données
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données sur l'HE Linalol et 1,8- cinéole : non mutagènes <i>in vitro</i> dans des tests d'Ames et sur cellules de mammifères
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, peu de données sont disponibles sur l'huile essentielle de feuille de cannelle de Ceylan. Des études de toxicité aiguë ont été réalisées, cependant leur méthodologie et la composition de l'huile essentielle testée n'étant pas indiquées, ces résultats sont à considérer avec réserve.

h. Huile essentielle de géranium rosat type Chine et type Egypte (*Pelargonium graveolens*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS n'existe à ce jour.

La norme ISO 4731 :2012 définit quatre types d'huiles essentielles issues de *Pelargonium* spp. selon la région géographique d'origine : Afrique du Nord, Chine, Bourbon et Madagascar (Tableau 12). Par rapport au type Chine, le type Afrique du Nord présente une plus grande proportion en linalol, formate de géranyle et géraniol. Cette huile essentielle contient également du 10-*epi*- γ -eudesmol, non détecté dans le type Chine. Les proportions en citronellol, guaia-6,9-diène et formate de citronellyle sont plus faibles dans le type Afrique du Nord. Le tableau 12 présente la composition de l'huile essentielle de ces deux types.

Cette huile essentielle peut être utilisée lors d'infections cutanées bactériennes ou fongiques (May, 2014), ou encore en cas de contusions (Jeune, 2011).

Tableau 12 : Composition de l'huile essentielle de géranium rosat selon ISO 4731:2012

Composant	Type Afrique du Nord		Type Chine	
	Minimum (%)	Maximum (%)	Minimum (%)	Maximum (%)
(Z)-rose oxide	0,7	1,5	1,3	3,5
(E)-rose oxide	0,3	0,6	0,5	1,5
Menthone	Non détecté	2,1	Non détecté	2,5
Isomenthone	4,0	8,0	4,0	7,0
Linalol	4,0	8,5	2,0	4,5
Guaia-6,9-diène	Non détecté	0,5	4,0	7,0
Formate de citronellyle	4,0	8,0	7,0	12,0
α -terpinéol	0,3	0,6	0,1	0,5
Formate de géranyle	2,0	7,0	1,0	3,0
Citronellol	25,0	36,0	32,0	43,0
Géraniol	10,0	18,0	5,0	12,0
Butyrate de géranyle	0,7	2,0	0,4	1,0
10-epi- γ -eudesmol	3,0	6,2	Non détecté	Non détecté
Tiglate de géranyle	0,9	2,0	1,0	1,6
Tiglate de β -phényléthyle	0,5	1,2	0,4	1,0

Dans une étude préliminaire, des souris ont reçu de l'huile essentielle de géranium rosat par voie orale à des doses de 10, 100 ou 1000mg/kg. Aucun signe de toxicité et aucune mortalité liée à l'huile essentielle ne sont rapportés 24 heures après l'administration (Boukhatem et al., 2013). Cette huile essentielle a été extraite de géraniums cultivés en Algérie. Sa composition correspond à la norme du type Afrique du Nord pour les constituants principaux recherchés dans l'étude. Elle contient cependant une quantité plus élevée en menthone et en tiglate de géranyle. Des composants non indiqués par la norme sont détectés dans des proportions de l'ordre de 1 ou 2%.

Des données de toxicité aiguë sont rapportées. La DL50 par voie orale chez le rat est supérieure à 5 g/kg et la DL50 par voie cutanée chez le lapin est établie à 2500 mg/kg (Opdyke, 1979). La méthodologie de l'étude et la composition de l'huile essentielle utilisée ne sont cependant pas précisées. Ces données sont donc à considérer avec réserve.

Des carpes communes ont reçu environ 400 mg/kg d'huile essentielle de géranium cultivé en Egypte dans l'alimentation pendant 60 jours. Aucun signe de toxicité et aucune mortalité liée à l'huile essentielle n'ont été observés. Les paramètres hépatiques étudiés n'ont pas été modifiés par rapport au témoin négatif (Abdel Rahman et al., 2020). La composition de l'huile essentielle utilisée n'étant cependant pas précisée, ce résultat est à considérer avec précaution.

Il n'existe pas de données de cytotoxicité, de reprotoxicité, de tératogénicité, de mutagénicité et de cancérogénicité pour l'huile essentielle de géranium rosat.

Lors des recherches sur l'huile essentielle de tea tree, des études de mutagénicité de certains composants ont été trouvées. Le linalol n'a pas montré d'effet mutagène *in vitro* dans des tests d'Ames (Ishidate et al., 1984) et n'a pas entraîné d'augmentation de fréquence d'échanges de chromatides sœurs d'ovocytes de Hamster chinois (Sasaki et al., 1989). Il n'a pas non plus montré d'effet mutagène sur des cellules

fibroblastiques de Hamster chinois (Ishidate et al., 1984). L'α-terpinéol a eu un effet mutagène dose-dépendant *in vitro* dans un test d'Ames sur une des quatre souches testées de *Salmonella Typhimurium* ; il s'agit de la souche TA102 (Gomes-Carneiro et al., 1998), mais ce résultat n'a pas été confirmé.

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de géranium rosat

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	Pas de données
Toxicité aiguë et subaiguë	Voie orale chez la souris : pas de signes de toxicité ou de mortalité à 24h à 10, 100 et 1000 mg/kg DL50 par voie orale chez le rat > 5 g/kg DL50 cutanée chez le lapin : 2500 mg/kg
Toxicité chronique	Carpe commune : exposition pendant 60 jours par voie orale à 400 mg/kg, pas de signes de toxicité ou de mortalité, paramètres hépatiques non modifiés
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données sur l'HE - Linalol : non mutagène <i>in vitro</i> dans un test d'Ames et des tests sur cellules de mammifères - α-terpinéol : effet mutagène <i>in vitro</i> sur une souche sur quatre dans un test d'Ames
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, l'huile essentielle de géranium rosat semble peu toxique lors d'administration aiguë chez la souris ou le rat. Ces résultats doivent cependant être considérés avec réserve. Il n'existe pas de données sur la mutagénicité et la toxicité lors d'exposition à long terme de cette huile essentielle.

i. Huile essentielle de lavande aspic (*Lavandula latifolia* ou *Lavandula spica*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS n'existe à ce jour.

La lavande aspic est une espèce différente de la lavande vraie (*Lavandula angustifolia*), qui est inscrite au tableau 1 du Règlement (UE) n° 37/2010 sous le nom *Lavandulae aetheroleum* et est autorisée en usage topique uniquement. La composition de l'huile essentielle de lavande aspic de type Espagnol est indiquée dans la norme ISO 4719:2012. Les constituants principaux sont le linalol, le 1,8-cinéole et le camphre (Tableau 14).

L'huile essentielle de lavande aspic est extraite des sommités fleuries de l'espèce *Lavandula latifolia* ou *L. spica*.

En médecine vétérinaire, elle est utilisée en usage topique pour les infections ORL, les infections dermatologiques chroniques et les envenimations par piqûre (May, 2014).

Tableau 14 : Composition de l'huile essentielle de lavande aspic type Espagnol selon la norme ISO 4719:2012

Composant	Minimum (%)	Maximum (%)
Limonène	0,5	3,0
1,8-cinéole	16,0	39,0
Camphre	8,0	16,0
Linalol	34,0	50,0
Acétate de linalyle	Non détectable	1,6
α -terpinéol	0,2	2,0
Trans- α -bisabolène	0,4	2,5

Seule une étude sur la cytotoxicité d'extraits de lavande aspic a été réalisée. Ainsi, l'extrait dans l'acétone a une CI50 égale à 26,3 μ g/mL sur les cellules de lignée Vero, isolée à partir de cellules épithéliales rénales de singe vert africain (Berrington et al., 2012).

Des études de toxicité aiguë de l'huile essentielle de lavande aspic ont été réalisées. La DL50 par voie orale chez le rat est établie à 3800 mg/kg et la DL50 par voie cutanée chez le lapin est supérieure à 2000 mg/kg (Opdyke, 1979). La méthodologie et la composition de l'huile essentielle ne sont cependant pas précisées. Ces résultats doivent donc être pris avec précaution.

Il n'existe pas d'autres données de toxicité pour l'huile essentielle de Lavande aspic.

Lors des recherches effectuées pour l'huile essentielle de tea tree, des études de mutagénicité de certains composants ont cependant été trouvées. Le linalol, le limonène et le 1,8-cinéole n'ont pas montré d'effet mutagène *in vitro* dans des tests d'Ames (Ishidate et al., 1984 ; Gomes-Carneiro et al., 1998 ; Florin et al., 1980). Ils n'ont pas entraîné d'augmentation de fréquence d'échanges de chromatides sœurs d'ovocytes de Hamster chinois (Sasaki et al., 1989). Le linalol n'a pas montré d'effet mutagène sur des cellules fibroblastiques de Hamster chinois (Ishidate et al., 1984). Dans un test d'Ames, l' α -terpinéol a eu un effet mutagène dose-dépendant sur la souche TA102 de *Salmonella* Typhimurium, mais pas sur les trois autres souches, TA97a, TA98 et T100 (Gomes-Carneiro et al., 1998).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de lavande aspic

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	Pas de données sur l'HE Extrait dans l'acétone : CI50 = 26,3 µg/mL sur cellules Vero (épithélium rénal)
Toxicité aiguë et subaiguë	DL50 par voie orale chez le rat : 3800 mg/kg DL50 cutanée chez le lapin > 2000 mg/kg
Toxicité chronique	Pas de données
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données sur l'huile essentielle - Linalol, limonène et 1,8-cinéole : non mutagènes <i>in vitro</i> - α-terpinéol : effet mutagène <i>in vitro</i> sur une souche sur quatre dans un test d'Ames
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, il existe seulement des données de toxicité aiguë pour l'huile essentielle de lavande aspic, et ces résultats doivent être considérés avec précaution car la méthodologie de l'étude et la composition de l'huile essentielle testée ne sont pas précisées.

j. Huile essentielle de palmarosa (*Cymbopogon martini*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS n'existe à ce jour. La composition est indiquée dans une norme ISO 4727:1988. Elle n'est cependant pas rapportée ici car cette partie de la norme n'est pas disponible.

Les composants principaux sont connus, ils sont cependant présents en concentrations variables selon les études : le géraniol (57,5 à 85 %), l'acétate de géranyle (8 à 16 %), le linalol (1,7 à 3 %) (Murbach Teles Andrade et al., 2014 ; Andrade et al., 2018 ; Devi et al., 2019). Devi et al. ont également montré la présence de néral à 5,6 % dans l'huile essentielle qu'ils ont étudiée.

Cette huile essentielle est extraite des feuilles de *Cymbopogon martini*. Elle peut être utilisée dans le cas de mammites ou de rétention placentaire chez la vache par exemple (Jeune, 2011).

Des études de cytotoxicité de l'huile essentielle et du géraniol sur différents types de cellules ont été réalisées. Sur des lymphocytes humains, l'huile essentielle présente une cytotoxicité significative à partir de 1500 µg/mL et entraîne une baisse de viabilité des lymphocytes d'environ 22 à 23% à 2000 µg/mL. Le géraniol n'était pas responsable d'une variabilité significative de la viabilité des lymphocytes selon les auteurs (Sinha et al., 2014). Sur des monocytes, aucune cytotoxicité n'a été observée lors d'exposition à l'huile essentielle (contenant 57,5% de géraniol) jusqu'à 10 µg/mL et au géraniol jusqu'à 5,74 µg/mL, concentrations maximales testées (Murbach Teles Andrade et al., 2014). De même, aucune cytotoxicité sur des kératinocytes n'a été observée lors d'exposition à l'huile essentielle (contenant 85 % de géraniol) jusqu'à 10 µg/mL et au géraniol jusqu'à 0,85 µg/mL (Murbach Teles Andrade et al., 2018).

Des études de toxicité aiguë de l'huile essentielle de Palmarosa ont été réalisées. La DL50 par voie orale chez le rat et la DL50 par voie cutanée chez le lapin sont supérieures à 5 g/kg (Opdyke, 1979). La méthodologie des études et la composition de l'huile essentielle utilisée ne sont pas indiquées. Ces données sont donc à considérer avec réserve.

Il n'existe pas de données d'exposition chronique par voie orale pour l'huile essentielle.

Aucun signe d'hépatotoxicité n'a été mis en évidence après gavage de rats avec 200 mg/kg/jour de géraniol pendant 10 jours. Les taux sanguins de PAL, ALAT et ASAT n'ont pas été modifiés par rapport au contrôle négatif. L'aspect histologique du foie était normal, mis à part un léger agrandissement de diamètre des veines centrales et des capillaires sinusoides, ainsi qu'une légère hyperplasie des cellules de Kupffer. Ces modifications n'ont pas été considérées comme toxicologiquement significatives par les auteurs (Mohammed et al., 2020).

Un essai a étudié les effets chez le rat d'une exposition par inhalation à de l'huile essentielle de palmarosa à une concentration de 13,73 mg/L d'air et au géraniol à 8,36 mg/L d'air. Les rats ont été exposés 10 minutes toutes les 48 heures pendant 30 jours. Les paramètres suivants ont été évalués : poids final, prise de poids, consommation d'eau et d'aliment, paramètres sanguins, notamment hépatiques et rénaux. Aucun signe de toxicité n'a été observé dans le groupe exposé à l'huile essentielle de palmarosa. Le géraniol a cependant montré un effet hépatotoxique de faible intensité, avec une augmentation légère mais significative de l'activité des ALAT. Les autres paramètres hépatiques n'ont pas été modifiés (Andrade et al., 2014). L'organe cible de la toxicité du géraniol semble donc être le foie.

La génotoxicité de l'huile essentielle et du géraniol a été évaluée dans des tests des comètes. Des lymphocytes humains ont été exposés à des doses de 0 à 2000 µg/mL d'huile essentielle et de 100 à 2000 µg/mL de géraniol. L'huile essentielle a entraîné des lésions de l'ADN à partir de 1000 µg/mL. Le géraniol n'a pas montré d'effet significatif par rapport au contrôle à ces concentrations (Sinha et al., 2011 ; Sinha et al., 2014). Le linalol n'a pas eu d'effet mutagène *in vitro* dans un test d'Ames et sur des cellules fibroblastiques de Hamster Chinois (Ishidate et al., 1984). Il n'a pas entraîné d'augmentation de fréquence d'échanges de chromatides sœurs d'ovocytes de Hamster chinois (Sasaki et al., 1989).

Il n'existe pas de données de carcinogénicité ou de reprotoxicité pour l'huile essentielle de palmarosa.

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de palmarosa

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	<p>Kératinocytes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de cytotoxicité observée pour l'HE (85% de géraniol) jusqu'à 10 µg/mL et pour le géraniol jusqu'à 8,5 µg/mL <p>Lymphocytes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE : cytotoxicité significative à partir de 1500 µg/mL, environ 77 % de viabilité à 2000 µg/mL - Géraniol : non significatif à 2000 µg/mL <p>Monocytes :</p> <p>Pas de cytotoxicité observée pour l'HE (57% de géraniol) jusqu' à 10 µg/ml et pour le géraniol jusqu'à 5.74 µg/ml</p>
Toxicité aiguë et subaiguë	<p>DL50 par voie orale chez le rat > 5 g/kg</p> <p>DL50 par voie cutanée chez le lapin > 5 g/kg</p> <p>Géraniol administré par gavage à des rats à 200 mg/kg pendant 10 jours : pas de signes d'hépatotoxicité</p>
Toxicité chronique	<p>Exposition par inhalation sur des rats, HE à 13,73 mg/L d'air, géraniol à 8,36 mg/L d'air, durée 10 minutes toutes les 48 heures pendant 30 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe exposé à l'huile essentielle : pas de signes de toxicité (physiques, paramètres hépatiques et rénaux) - Groupe exposé au géraniol : hépatotoxicité (augmentation de l'activité des ALAT)
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	<p>Test des comètes sur lymphocytes humains :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE : lésions de l'ADN à 1000, 1500 et 2000 µg/mL - Géraniol : taux de lésions de l'ADN non modifié par rapport au contrôle <p>Linalol : non mutagène <i>in vitro</i> dans un test d'Ames et sur des cellules de mammifères</p>
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, peu de données existent sur le profil toxicologique de l'huile essentielle de palmarosa. Elle semble avoir une faible toxicité aiguë, ce résultat étant cependant à prendre avec précaution. Le géraniol, son composant principal, semble avoir une action hépatotoxique. L'huile essentielle a entraîné des lésions de l'ADN lors d'un essai des comètes ; cependant aucun autre essai de mutagénicité de l'huile essentielle entière n'a été réalisé.

k. Huile essentielle de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS, ni de norme ISO n'existe à ce jour. La Pharmacopée européenne indique cependant la composition pour l'huile essentielle de niaouli chémotype 1,8-cinéole (Tableau 17).

Tableau 17 : Composition de l'huile essentielle de niaouli de chémotype 1,8-cinéole selon la Pharmacopée européenne 07/2012:2468.

Composants	Minimum (%)	Maximum (%)
α-pinène	5	15
β-pinène	1	4
Limonène	5	10
1,8-cinéole	45	65
ρ-cymène	0,05	4
Benzaldéhyde	0,05	0,5
α-terpinéol	3	8
<i>trans</i> -nérolidol	0,05	1,5
Viridiflorol	2,5	9

Deux études traitent de la composition de l'huile essentielle extraite de feuilles de *Melaleuca quinquenervia* prélevées sur différents sites : l'une en Australie, Papouasie et Nouvelle Calédonie, l'autre en Floride, dans les Caraïbes et à Haïti. Les chercheurs classent les nombreux échantillons en 2 chémotypes : l'un contenant du E-nérolidol et l'autre contenant du viridiflorol et du 1,8-cinéole (Ireland et al., 2002 ; Wheeler et al., 2007). D'autres chercheurs ont obtenu des compositions différentes. Une huile essentielle extraite de *M. quinquenervia* de Cuba était composée de longifolène (32,95 %), de 1,8-cinéole (25,43%), de viridiflorol (7,76%) et d'allo-aromadendrène (9,50%) (Pino et al., 2011). Une autre huile, extraite de plantes du Brésil, contenait majoritairement de l'α-pinène (61,37%) et du linalol (22,08%) (Andrade Santiago et al., 2008). Une huile essentielle extraite de feuilles prélevées au Pakistan contenait du 1,8-cinéole (31,0 %), du ρ-cymène-8-ol (19,7 %), du ρ-cymène (16,5 %), de l'α-terpinéol (9,9 %), du limonène (6,8 %), de l'α-pinène (4,2 %) et du terpinolène (4,2 %). Du méthyleugénol a également été trouvé dans cette huile essentielle (1,1%) (Siddique et al., 2017). Une huile essentielle achetée était composée de 1,8-cinéole (21,60 %), α-pinène (15,93%), viridiflorol (14,55 %), α-terpinéol (13,73 %), o-cymène (7,61 %) et β-pinène (4,12 %) principalement (Chao et al., 2017).

Une huile essentielle de niaouli de chémotype nérolidol n'a pas eu d'effet significatif d'inhibition de l'agrégation plaquettaire *in vitro* en présence de thrombine ou de collagène, jusqu'à une concentration de 100 µg/mL qui a provoqué l'agrégation des plaquettes (Yen et al., 2012). La composition de l'huile essentielle utilisée n'est pas précisée.

Dans un essai de toxicité sur *Artemia franciscana*, des extraits aqueux et méthanolique de feuilles de *M. quinquenervia* prélevées en Australie ont été réalisés, puis après dessiccation, de nouveau dissous dans de l'eau déionisée et 1 % de DMSO. Les concentrations des extraits reconstitués sont les suivantes : 13,4 µg/mL pour l'extrait méthanolique et 8,7 µg/mL pour l'extrait aqueux. Ces extraits ont induit moins de 50 % de mortalité d'*Artemia franciscana* à 24 heures d'incubation, et sont considérés peu toxiques par les auteurs (Winnett et al., 2017). Chao et al. ont évalué la cytotoxicité de l'huile essentielle de niaouli (dont la composition a été précisée préalablement) et de ses composants principaux sur des cellules B16 de mélanome. Les concentrations d'huile essentielle à 5, 10 et 20 µg/mL et de 1,8-cinéole, α-pinène et α-terpinéol à 100 et 200 µM n'ont pas réduit la viabilité des cellules (Chao et al., 2017).

Il n'existe pas de données de toxicité lors d'administrations unique ou répétées, de reprotoxicité et de tératogénicité, de mutagénicité ou de cancérogénicité pour l'huile essentielle de niaouli.

Cependant, lors des recherches sur l'huile essentielle de tea tree, des données sur la mutagénicité de certains composants de l'huile essentielle de niaouli ont été trouvées. Le 1,8-cinéole, l' α -pinène, le limonène et le p-cymène ont été démontrés non mutagènes *in vitro* (Gomes Carneiro et al., 1998 et 2005 ; Florin et al., 1980 ; Sasaki et al., 1989 ; EMA, 2013). L' α -terpinéol a eu un effet mutagène dans un test d'Ames sur une souche sur les quatre testées, sans confirmation de ce résultat par une autre étude (Gomes-Carneiro et al., 1998).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle de niaouli.

Autres effets toxiques	HE chémotype nérolidol : pas d'effet d'inhibition de l'agrégation plaquettaire <i>in vitro</i>
Cytotoxicité	HE chémotype 1,8-cinéole/viridiflorol : non cytotoxique sur cellules B16 (mélanome) à 5,10, 20 $\mu\text{g/mL}$ Extraits reconstitués à partir d'extraits aqueux (8,7 $\mu\text{g/mL}$) ou méthanolique (13,4 $\mu\text{g/mL}$) : essai sur larves d' <i>Artemia franciscana</i> => < 50% mortalité à 24h d'incubation => estimé non toxique
Toxicité aiguë et subaiguë	Pas de données
Toxicité chronique	Pas de données
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	Pas de données sur l'HE 1,8-cinéole, α -pinène, limonène et p-cymène : non mutagènes <i>in vitro</i> α -terpinéol : effet mutagène sur une souche sur quatre dans un test d'Ames
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, il existe peu de données sur l'huile essentielle de niaouli. Certains composants ont été démontrés non mutagènes *in vitro*, cependant l' α -terpinéol a eu une réponse positive, mais non confirmée, sur une souche.

I. Huile essentielle d'origan d'Espagne (*Corydothymus capitatus* = *Thymbra capitata*)

Aucune monographie de l'EMA ou de l'OMS. La composition est cependant indiquée dans la norme ISO 14717 :2008. Elle n'est pas rapportée ici car cette partie de la norme n'est pas disponible.

D'après différentes études concernant la composition de l'huile essentielle d'origan d'Espagne, le composant principal est le carvacrol (65,2 à 90,1 %). Le p-cymène (1,1 à 12,3 %), le γ -terpinène (2,6 à 7,0%) et le linalol (1,1 à 3,3%) sont le plus souvent présents. D'autres composants sont présents de façon moins régulière, notamment le thymol, le δ -terpinène et le β -caryophyllène, parfois le limonène et le β -myrcène (Arras et Grella, 1992; Saoud et al., 2013 ; Amri et al., 2014 ; Dzamic et al., 2015 ; Miguel et al., 2015 ; Spagnoletti et al., 2016 ; Delgado-Adámes et al., 2017 ; Elmi et al., 2017 ; Costa et al., 2018 ; Jemaa et al., 2018 ; Koutsavitt et al., 2018 ; Pinna et al., 2019 ; Zaïri et al., 2019 ; Najar et al., 2020). D'après Saoud et al. (2013), le δ -terpinène est un précurseur du carvacrol et est retrouvé en concentration plus élevée dans l'huile essentielle si la plante est récoltée en phase de floraison que lorsqu'elle est terminée. Une huile essentielle de chémotype thymol est rapportée et a été extraite par les auteurs de plantes localisées à Chypre (Yavuz et al., 2017).

Des études sur la cytotoxicité de l'huile essentielle d'origan d'Espagne ont été réalisées. Après une incubation de 20 heures, la CI50 de l'huile essentielle était 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sur des cellules MRC-5 de fibroblastes pulmonaires et 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sur des cellules HCT 116 de carcinome colorectal et HT-29 d'adénocarcinome colorectal. Le carvacrol avait une CI50 d'environ 50-60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sur toutes ces cellules et le thymol une CI50 de 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sur les cellules HCT 116 et de 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sur les lignées HT-29 et MRC-5 (Dzamic et al., 2015). Zaïri et al. (2019) ont obtenu une CI50 de 1482 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sur des cellules HCT 116 lors d'incubation jusqu'à une durée de 6 heures. Suivant le temps d'incubation, l'huile essentielle a eu une CI50 de 127,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à 24h et de 96,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à 72h sur des cellules HaCaT d'une lignée de kératinocytes, et une CI50 égale à 138,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à 24h et à 128,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à 72h sur des cellules cancéreuses pulmonaires A549 (Spagnoletti et al., 2017). Elle a eu un effet cytotoxique significatif à 0,01% sur des cellules HeLa de cancer de col de l'utérus et à 0,1 % sur des cellules U937 (cellules cancéreuses non adhérentes) (Delgado-Adámez et al., 2017). Lors d'incubation pendant une heure avec des macrophages de souris RAW 267,4, l'huile essentielle a eu une CI50 égale à 86,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, et le carvacrol, le citral, le thymol et l' α -pinène ont eu une CI50 supérieure à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Costa et al., 2018). L'huile essentielle n'a pas eu d'effet cytotoxique significatif sur des fibroblastes gingivaux de 1 à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, que ce soit sous forme de liposome, de glycérosome ou de vésicule formée avec du propylène glycol (Pinna et al., 2019).

Dans un essai de toxicité lors d'administration unique, des souris femelles ont reçu par gavage de l'huile essentielle d'origan d'Espagne à une dose allant de 50 à 2000 mg/kg. Cette huile contenait 76,1 % de carvacrol, 6,7 % de γ -terpinène, 3,9 % de p-cymène et 2,7 % de β -caryophyllène et a été extraite de plants de *Corydothymus capitatus* prélevés en Tunisie. Les souris ont été observées pendant l'heure suivant l'administration, quatre heures plus tard puis une fois par jour pendant 14 jours. Les critères d'observation étaient les suivants : mortalité, piloérection, troubles locomoteurs, tonicité musculaire, convulsions. Aucun effet toxique n'a été observé pour toutes les doses testées. La DL50 par voie orale chez la souris est donc supérieure à 2000 mg/kg (Jemaa et al., 2018).

Il n'existe pas de données de toxicité lors d'administrations répétées, de reprotoxicité et de tératogénicité et de cancérogénicité pour l'huile essentielle d'origan d'Espagne.

Un essai de génotoxicité chez la Drosophile a été réalisé. Il s'agit d'un test de recombinaison et de mutation somatique (SMART). L'huile essentielle a été administrée à des larves de Drosophile à la concentration correspondant à la DL50 mesurée dans la même étude. Cet essai n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique de l'huile essentielle d'origan d'Espagne (Karpouhtsis et al., 1998).

Lors des recherches effectuées sur l'huile essentielle de tea tree, des données de mutagénicité sur certains composants ont été trouvées. Le linalol, le p-cymène, le limonène et le β -myrcène n'ont pas eu d'effet mutagène dans des tests d'Ames (EMA, 2013 ; Florin et al., 1980 ; Ishidate et al., 1984 ; Gomes-Carneiro et al., 2005). Le 1,8 cinéole, le limonène et le linalol n'ont pas provoqué d'échanges de chromatides sœurs sur des ovocytes de Hamster Chinois (Sasaki et al., 1989). Le linalol n'a pas montré d'effet mutagène sur des cellules fibroblastiques de Hamster Chinois (Ishidate et al., 1984). Le β -myrcène n'a pas eu d'effet génotoxique sur des lymphocytes humains *in vitro* et sur la moelle osseuse de rats lors d'administration par voie orale (EMA, 2013). Le γ -terpinène a entraîné une augmentation des cassures de brins d'ADN sur des lymphocytes humains à partir de 0,2 mM dans un essai des comètes (EMA, 2013).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Synthèse des données toxicologiques de l'huile essentielle d'origan d'Espagne.

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	<p>Cellules MRC-5 fibroblastes pulmonaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE : CI50 environ 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - Thymol et carvacrol : CI50 75 et 50-60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <p>Cellules HCT 116 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE : CI50 environ 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1482 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dans un autre étude) - Thymol et carvacrol : CI50 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et 50-60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <p>Cellules HT 29 adénocarcinome colorectal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE : CI50 environ 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - Thymol et carvacrol : CI50 75 et 50-60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <p>Macrophages de souris RAW 267.4</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE : CI50 = 86,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ - Carvacrol, citral, thymol et α-pinène : CI50 > 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <p>HE : effet cytotoxique significatif à 0,01 % sur cellules HeLa et à 0,1 % sur cellules U937</p> <p>Fibroblastes gingivaux : pas d'effet cytotoxique significatif à 1, 10, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ d'HE ou d'HE sous forme de nanovésicules</p>
Toxicité aiguë et subaiguë	Voie orale chez la souris : DL50 > 2000 mg/kg
Toxicité chronique	Pas de données
Reprotoxicité et tératogénicité	Pas de données
Mutagénicité	<p>Essai SMART chez la Drosophile : pas d'effet génotoxique démontré</p> <p>Linalol, p-cymène, limonène et β-myrcène : non mutagènes <i>in vitro</i></p> <p>γ-terpinène : essai des comètes sur lymphocytes humains positif à partir de 0,2 mM</p>
Carcinogénicité	Pas de données

En conclusion, il existe peu de données sur la toxicité de l'huile essentielle d'origan d'Espagne. La DL50 par voie orale chez la souris est supérieure à 2000 mg/kg, elle semble donc peu toxique lors d'administration unique par voie orale.

2. Etude d'une substance isolée : le méthyleugénol

Le méthyleugénol, ou 3,4-diméthoxyallylbenzène, est une substance naturellement présente dans l'alimentation humaine, provenant des épices et des herbes aromatiques notamment (noix de muscade, piment de la Jamaïque, basilic et fenouil). Il peut être employé en tant que substance aromatisantes aux Etats-Unis, mais son ajout en tant que tel dans l'alimentation est interdit dans l'Union européenne (JECFA, 2009). Le méthyleugénol est classé dans le groupe 2B par le Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC), ce qui signifie qu'il est considéré comme potentiellement cancérigène pour l'Homme.

Il a eu un effet cytotoxique significatif *in vitro* sur des hépatocytes de rats et de souris à partir de 1000 µmol/L (Burkey et al., 2000).

Sa toxicité aiguë chez le rat a été étudiée : la DL50 par voie orale dans cette espèce a été estimée entre 810 et 1560 mg/kg (Keating, 1972 *in* JECFA, 2009 ; Jenner et al., 1964).

Lors d'une étude sur 91 jours, des rats ont reçu dans l'alimentation 18 mg/kg/jour de méthyleugénol en moyenne. Le poids du foie des rats mâles était légèrement mais significativement augmenté par rapport au groupe contrôle à la fin de l'étude. Aucun effet n'a été observé sur les autres organes (Osborne et al., 1981 *in* JECFA, 2009). L'organe cible de la toxicité du méthyleugénol semble donc être le foie.

Du méthyleugénol microencapsulé a été administré dans l'aliment de rats, à des doses de 1, 5 ou 50 mg/kg/jour pendant 28 jours. La prise de poids et la consommation d'eau et d'aliment n'ont pas été modifiées et aucun signe de clinique de toxicité n'a été détecté. Aucun effet toxique n'a été mis en évidence lors de l'analyse des prélèvements sanguins et urinaires ou lors des examens macroscopique et histopathologique des organes (Jones, 2004 *in* JECFA, 2009).

Des rats et des souris ont reçu du méthyleugénol par gavage cinq fois par semaine pendant 14 semaines, à des doses de 10, 30, 100, 300 ou 1000 mg/kg/jour. Chez les rats, des lésions hépatiques et une hypertrophie des glandes surrénales ont été observés à partir de 100 mg/kg/jour. Les doses de 300 et 1000 mg/kg/jour ont entraîné une réduction de la prise de poids, une cholestase, une atteinte de la fonction hépatique avec une baisse des taux protéiques et d'albumine sanguins, et une gastrite atrophique. Chez les souris, des lésions de l'estomac ont été observées à partir de 30 mg/kg/jour, et une réduction de la prise de poids à partir de 300 mg/kg/jour. Chez les mâles, le poids du foie était augmenté à partir de 30 mg/kg/jour, une hépatite sub-aiguë avec des lésions cytologiques, des nécroses et une hyperplasie des canaux biliaires étaient présentes à 1000 mg/kg/jour. Chez les femelles, ces modifications ont été observées à partir de 300 mg/kg (NTP, 2000). L'EMA déduit de cette étude une DSE par voie orale chez le rat et la souris de 10 mg/kg/j (EMA, 2005).

Du méthyleugénol et son métabolite, le 1'-hydroxy-méthyleugénol, ont été injectés par voie intrapéritonéale à des souris nouveau-nés quatre fois, à 1, 8, 15 et 22 jours de vie. Les souris ont reçu successivement 0,25, 0,5, 1,0 et 3,0 mg de méthyleugénol. A l'âge de 18 mois, une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques a été observée chez ces souris (Miller et al., 1983).

Deux études sur la toxicité à long terme (2 ans) du méthyleugénol ont été réalisées par le National Toxicology Program (NTP), l'une chez la souris et l'autre chez le rat. Les souris ont reçu du méthyleugénol par gavage cinq fois par semaine pendant 105 semaines, à des doses de 37, 75 ou 150 mg/kg/jour. Des lésions non néoplasiques du foie et de l'estomac ont été observées dans tous les groupes traités. L'incidence des tumeurs hépatiques était élevée dans les groupes traités et témoins, mais plus forte dans les groupes traités (NTP, 2000). Le Comité d'Experts sur les Additifs alimentaires formé par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (JECFA) indique que, d'après les lignes directrices du NTP sur l'évaluation du potentiel carcinogène d'une

substance, l'augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques était significative à toutes les doses chez les femelles, mais pas à 37 mg/kg/jour chez les mâles (JECFA, 2009).

Les rats ont reçu du méthyleugénol par gavage cinq fois par semaine pendant 105 semaines à des doses de 37,75 ou 150 mg/kg/jour. Un autre groupe a reçu 300 mg/kg/jour de méthyleugénol dans les mêmes conditions pendant 52 semaines, puis seulement l'excipient pendant les 53 semaines suivantes. Tous les rats mâles ayant reçu les doses de 150 ou 300 mg/kg/jour sont morts avant la fin de l'étude. Le taux de survie des femelles exposées à 150 mg/kg/jour était légèrement plus faible que celui du groupe témoin négatif. Le poids des animaux traités était plus faible que celui des témoins et des lésions non néoplasiques du foie et de l'estomac ont été mises en évidence pour toutes les doses testées. Des tumeurs hépatiques ont été observées dans tous les groupes traités et témoins. Cependant, le JECFA indique que l'augmentation d'incidence des tumeurs hépatiques chez les mâles et des tumeurs hépatiques malignes chez les femelles, à 37 mg/kg/jour de méthyleugénol, n'était pas significative d'après les lignes directrices du NTP. Dans les groupes exposés aux doses supérieures ou égales à 75 mg/kg/jour, les lésions d'autres organes ont été mises en évidence : tumeurs bénignes et malignes de l'estomac (femelles à partir de 75 mg/kg/jour, mâles à partir de 150 mg/kg/jour), lésions rénales à partir de 75 mg/kg/jour. Chez les mâles, d'autres lésions ont été mises en évidence : tumeurs rénales dont la présence est significative à 300 mg/kg/jour, mésothéliomes à partir de 150 mg/kg/jour, fibroadénomes des glandes mammaires sans relation dose-dépendante, fibromes des tissus sous-cutanés à 37 et 75 mg/kg/jour (NTP, 2000). D'après le JECFA, toutes les doses testées ayant eu des effets toxiques, on ne peut pas conclure sur l'action carcinogène du méthyleugénol à des doses non toxiques. Les lésions de l'estomac et du foie peuvent avoir modifié l'absorption et le métabolisme du méthyleugénol, et l'inflammation chronique peut avoir favorisé des lésions de l'ADN. De plus, l'administration par gavage entraîne un pic de concentration plasmatique plus élevé et plus rapide que lors d'une administration dans l'aliment, ce qui peut entraîner des lésions gastriques et hépatiques plus sévères (JECFA, 2009).

Il n'existe pas de données de reprotoxicité ou de tératogénicité du méthyleugénol isolé. Cependant, une étude a évalué les effets du gavage de femelles gestantes avec de l'huile essentielle de noix de muscade contenant des allylbenzènes à une concentration de 10 à 20 %. Ces allylbenzènes sont la myristine, le safrole, l'élémicine et le méthyleugénol. Cette huile essentielle a été administrée par voie orale à des souris gestantes à 6, 26, 120 et 560 mg/kg par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation ; des rattes gestantes ont reçu des doses de 3, 12, 56 et 260 mg/kg par jour du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation ; des hamsters ont reçu des doses de 6, 28, 130 et 600 mg/kg par jours du 6^{ème} au 10^{ème} jour de gestation. Aucun effet toxique n'a été mis en évidence sur l'état général des mères, la reproduction ou les paramètres fœtaux mesurés pour toutes les espèces. L'incidence d'anomalies du développement fœtal n'a pas augmenté par rapport aux groupes contrôles (Morgareidge, 1972, in JECFA, 2009). LE JECFA conclut, d'après ces données et des données sur le safrole, que les allylbenzènes étudiés, dont le méthyleugénol, exercent des effets tératogènes à des doses supérieures aux doses toxiques pour les mères.

Des tests d'Ames se sont révélés négatifs pour le méthyleugénol sur des souches de *Salmonella* Typhimurium (notamment les souches TA1535, TA 1537, TA97, TA 98, TA 100) et sur une souche d'*Escherichia coli* avec ou sans système d'activation métabolique exogène (S9) dans différentes études (Sekizawa et Shibamoto, 1982 ; Mortelmans et al., 1986 in JECFA, 2009). Le test de réparation de l'ADN avec *Bacillus subtilis* a également été négatif pour le méthyleugénol (Sekizawa et Shibamoto, 1982). Cependant, lorsque la synthèse de sulfotransférases est activée dans les souches de *Salmonella* Typhimurium, le test d'Ames devient positif (Herrmann et al., 2012). Un test de recombinaison chromosomique sur *Saccharomyces cerevisiae* s'est révélé positif (Schiestl et al., 1989). Le méthyleugénol a induit des échanges de chromatides sœurs de cellules ovariennes de Hamster Chinois en présence d'activation métabolique (S9), mais il n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques dans ces cellules, avec ou sans activation métabolique (S9) (NTP, 2000). Les tests de synthèse d'ADN non programmée (UDS)

se sont révélés positifs sur des hépatocytes humains, de rats et de souris, lorsque le méthyleugénol et son métabolite, le 1'-hydroxyméthyleugénol, ont été testés (Chan et Caldwell, 1992 ; Howes et al., 1990 ; Burkey et al., 2000). Dans ces tests, les résultats étaient positifs à des doses proches des doses cytotoxiques (JECFA, 2009).

Dans des études *in vivo*, des adduits d'ADN se sont formés dans des hépatocytes de souris, 24 heures après l'administration intra-péritonéale d'une dose unique de 100 ou 500 mg/kg de méthyleugénol. Le nombre d'adduits d'ADN a chuté 7 jours après l'administration, suggérant un processus rapide de réparation de l'ADN après l'administration (Randerath et al., 1984 *in* JECFA, 2009). Des rats ont reçu dans l'aliment 0, 1, 5 ou 50 mg/kg/jour de méthyleugénol pendant 28 jours. Des adduits d'ADN ont été détectés dans les tissus hépatiques et gastriques des rats ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. Des adduits ont été détectés à un niveau proche de la limite de détection dans les tissus hépatiques des rats ayant reçu 5 mg/kg/j, et sous la limite de détection dans les tissus gastriques. Les niveaux d'adduits d'ADN dans le foie et l'estomac étaient sous la limite de détection pour les témoins négatifs et les rats ayant reçu 1 mg/kg/j de méthyleugénol (Ellis, 2007 *in* JECFA, 2009).

Dans l'étude du NTP de 14 semaines chez les souris, l'exposition au méthyleugénol n'a pas augmenté la fréquence d'apparition d'érythrocytes micronucléés dans le sang périphérique. Cependant il n'a pas montré de toxicité sur la moelle osseuse (pourcentage d'érythrocytes polychromatiques non modifié) (NTP, 2000). Il n'est donc pas certain que les cellules ciblées par l'étude aient été atteintes. Une étude plus récente évalue la génotoxicité *in vivo* du méthyleugénol chez des rats transgéniques *gpt* Delta, à l'aide des essais de sélection de 6-TG et Spi⁺. Les rats ont reçu du méthyleugénol par gavage à 0, 10, 30 ou 100 mg/kg/jour pendant 13 semaines. Leur foie a ensuite été prélevé pour réaliser des observations histologiques et pour extraire l'ADN, qui a été transmis grâce à des phages à des souches d'*Escherichia coli*. Celles-ci ont ensuite subi des tests de sélection, dans lesquels seules les souches ayant reçu l'ADN muté peuvent se développer. Cela permet d'évaluer l'effet mutagène sur le foie, par comparaison au groupe contrôle. La courbe de poids des rats traités et non traités était la même. La masse relative du foie a été augmentée dans le groupe ayant reçu 100 mg/kg/jour, cette dose ayant été démontrée hépatotoxique et hépatocancérogène par les études citées précédemment. Le méthyleugénol a eu un effet génotoxique significatif uniquement à cette dose de 100 mg/kg/jour. Un effet non significatif à la dose de 30 mg/kg/jour est observé lors de l'analyse immunohistologique, mais il n'est pas mis en évidence dans les tests de sélection (Jin et al., 2013). Ces résultats semblent en faveur d'un effet génotoxique non direct, qui pourrait être dû à l'hépatotoxicité et à la prolifération cellulaire qu'elle provoque. Cette étude pourrait permettre d'éclairer une partie du mécanisme de la cancérogénèse du méthyleugénol, et compléter les conclusions du JECFA en 2009. Cet article n'a cependant pas fait l'objet d'une évaluation par un comité d'experts.

Des études concernant la pharmacocinétique et les biotransformations des allylbenzènes dont le méthyleugénol ont été rapportées par le JECFA. Le méthyleugénol est rapidement absorbé et excrété chez les rongeurs lors d'administration unique par voie orale. Lors de gavage chez le rat, la concentration plasmatique maximale a été atteinte en 5 minutes. Une dose de 200 mg/kg par voie orale a été excrétée à plus de 95 % dans les urines en 24 heures. Lors d'administration chronique par voie orale, une saturation métabolique a été mise en évidence chez le rat mâle à des doses élevées (150 et 300 mg/kg/jour). Chez l'homme, lors d'ingestion à jeûn de biscuits contenant du méthyleugénol, l'absorption a été rapide, la concentration plasmatique maximale ayant été atteinte en 15 minutes. Cette concentration diminue rapidement, avec un temps de demi-vie plasmatique de 90 minutes.

Il existe trois voies de métabolisation des allylbenzènes méthoxy-substitués. L'O-déméthylation est la voie principale à faible dose, et conduit à la formation d'un dérivé phénolique qui peut être excrété sous forme conjuguée. Une voie d'époxydation existe, mais elle semble minoritaire. Enfin, la voie d'hydroxylation semble prépondérante lors d'exposition à une dose élevée et de saturation de la voie d'O-déméthylation.

Le sulfoconjugué du métabolite obtenu (1'-hydroxy métabolite) semble être le réactif à l'origine des adduits d'ADN (JECFA, 2009).

Smith et al. (2010) ont appliqué au méthyleugénol la méthode proposée par l'EFSA pour évaluer la marge d'exposition de substances cancérigènes génotoxiques dans l'alimentation. Les auteurs ont évalué l'exposition par l'alimentation selon les données de consommation de l'Union Européenne et défini deux groupes : les consommateurs moyens, dont l'exposition supposée est 10 µg/kg/jour, et des forts consommateurs (notamment d'herbes aromatiques et d'épices contenant du méthyleugénol), avec une ingestion théorique maximale de 66 µg/kg/jour. La modélisation effectuée leur a permis d'estimer la marge d'exposition à 800 pour des consommateurs moyens et 100 pour de forts consommateurs (Smith et al., 2010).

La synthèse de l'ensemble de ces données toxicologiques est présentée dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Synthèse des données toxicologiques sur le méthyleugénol.

Autres effets toxiques	Pas de données
Cytotoxicité	Cytotoxique à partir de 1000 µmol/L sur des hépatocytes de rats et de souris
Toxicité aiguë	DL50 par voie orale chez le rat : 810-1560 mg/kg
Toxicité chronique	<p>Etude sur 91 jours, 18 mg/kg PO en moyenne dans l'alimentation de rats : poids du foie des mâles légèrement augmenté (mais significatif), pas autre effet par rapport au témoin</p> <p>Etude sur 14 semaines, gavage 5x par semaine, dose 0, 10, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/j :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rats : lésions hépatiques et hypertrophie des glandes surrénales à partir de 100 mg/kg/j, réduction de prise de poids, cholestase, atteinte fonction hépatique, baisse des TP et albumine et gastrite atrophique à 300 et 1000 mg/kg/j - Souris: baisse prise de poids à 300 mg/kg/j ; augmentation poids du foie à 30-1000mg/kg chez mâle et 300-1000 mg/kg/j chez femelle ; lésions cytologiques, nécroses, hyperplasie des canaux biliaires, inflammation sub-aiguë du foie à 1000 mg/kg/j chez mâle et 300-1000 mg/kg/j chez femelle ; lésions de l'estomac à partir de 30 mg/kg chez les souris.
Reprotoxicité et tératogénicité	<p>HE noix de muscade (mélange d'allylbenzènes à 10-20 % : myristine, safrole, elemicine et méthyleugénol + α-pinène, β-pinène et sabinène; 80–90%) par gavage à des femelles gestantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souris : 0 à 560 mg/kg - Rat : 0 à 260 mg/kg - Hamster : 0 à 600 mg/kg <p>⇒ Pas de différence significative avec les groupes témoins</p>

Mutagénicité	<p>Tests d'Ames négatifs sauf lors d'expression de sulfotransférases</p> <p>Test de recombinaison chromosomique sur <i>Saccharomyces cerevisiae</i> positif</p> <p>Test d'aberration chromosomique négatif</p> <p>Tests de synthèse d'ADN non programmée (UDS) positifs sur hépatocytes d'humains, souris et rats, avec méthyleugénol et son métabolite 1'-hydroxylé</p> <p>Formation dose-dépendante d'adduits d'ADN, réparation rapide dès que l'exposition cesse ; électrophile réactif dépend de la présence de sulfotransférase</p> <p>Méthyleugénol PO à des rats pendant 13 semaines, à 0, 10, 30 et 100 mg/kg/j : génotoxicité (sur hépatocytes) à 100 mg/kg/j, dose hépatotoxique</p>
Carcinogénicité	<p>Méthyleugénol et 1'-hydroxyméthyleugénol IP 4 fois à souris nouveau-nés : augmentation de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires</p> <p>Méthyleugénol PO chez rats et souris pendant 2 ans : mort des rats mâles à 150 et 300 mg/kg/j, augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques et gastriques, d'autres tumeurs chez les rats mâles</p>

En conclusion, le méthyleugénol est une substance reconnue cancérigène chez les rongeurs à des doses hépatotoxiques. Cependant, son potentiel cancérigène à des doses non toxiques n'est pas connu. Les mécanismes à l'origine de la cancérigénicité ne sont pas complètement connus. Avec les données existant en 2009, le JECFA n'a pas proposé de conclusion quant à la génotoxicité et la cancérigénicité du méthyleugénol. Une évaluation de l'exposition au méthyleugénol par l'alimentation dans l'Union européenne a été réalisée. L'ingestion théorique maximale est 66 µg/kg/jour. Une modélisation a permis d'estimer la marge d'exposition par voie orale au méthyleugénol à 800 pour des consommateurs moyens et 100 pour de forts consommateurs d'aliments contenant naturellement du méthyleugénol.

IV. Discussion

La phytothérapie et l'aromathérapie sont en plein essor en médecine vétérinaire. En effet, le développement de l'Agriculture Biologique en France et le contexte de la lutte contre l'antibiorésistance encouragent l'utilisation de méthodes alternatives aux traitements conventionnels, dont les antibiotiques font partie. Il existe pourtant très peu de spécialités pharmaceutiques vétérinaires à base de plantes ou d'huiles essentielles possédant une AMM, malgré la possibilité d'allègement du dossier. Le nombre de substances végétales inscrites au tableau 1 des substances autorisées chez les animaux de production est également limité. Les vétérinaires sont donc en difficulté pour prescrire des médicaments à base de plantes, alors qu'est constatée une utilisation de plus en plus importante par les éleveurs sur le terrain.

Ce travail vise à établir le profil toxicologique de plantes et d'huiles essentielles utilisées en médecine vétérinaire à partir des données de la littérature scientifique, afin d'évaluer le danger pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale. Si cela est possible une classification, sous forme de listes, des substances végétales étudiées sera proposée, statuant sur un usage acceptable ou déconseillé.

Sur la liste des 32 huiles essentielles et des 7 plantes aux propriétés antibactériennes sélectionnées, 9 huiles essentielles possèdent un statut LMR. Elles ont déjà fait l'objet d'une évaluation par l'EMA et ont été considérées comme faisant partie de l'alimentation humaine et ayant une faible toxicité, en particulier aux doses généralement employées. Elles n'ont pas été étudiées ici. Onze huiles essentielles et un composant, le méthyleugénol, ont été étudiés.

Afin d'évaluer la possibilité d'établir une classification de ces 11 huiles essentielles, une synthèse des données disponibles pour les différents types de toxicité a été réalisée.

1. Synthèse des données toxicologiques des huiles essentielles étudiées

En fonction des résultats obtenus lors de la recherche bibliographique et présentés dans la partie III, les huiles essentielles sont classées dans différentes catégories. Lorsqu'il n'y a pas d'informations, elles sont placées dans la catégorie « pas de données ». Lorsque des études sont disponibles, la question de la fiabilité des résultats s'est posée. Selon les précisions apportées dans la partie décrivant les matériels et méthodes (composition de l'huile essentielle, réalisation suivant des lignes directrices OCDE...), les données concernant la toxicité aiguë sont classées comme « fiables » ou « à prendre avec réserve ». Les données concernant la toxicité lors d'administrations répétées et la reprotoxicité sont classées selon la possibilité d'en extraire ou non une DSE.

a. Données de toxicité aiguë

Les critères de classification des substances vénéneuses retenus par l'Anses peuvent permettre dans un premier temps d'estimer le degré de toxicité lors d'administration unique des huiles essentielles étudiées. D'après le Code de la Santé Publique, les substances vénéneuses sont définies comme : « les substances stupéfiantes, les substances psychotropes et les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L. 5132-6 » (Article L. 5132-1). Les listes I et II comprennent, d'après cet article, des substances classées dangereuses pour la santé, des médicaments pouvant présenter un danger pour la santé, des

médicaments humains contenant des substances dont l'activité et les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale, toute autre substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects. La liste I correspond aux substances présentant les risques les plus élevés.

Suivant les critères de la Directive CE 2001/59, cette classification reprend notamment la DL50 par voie orale chez le rat et la DL50 par voie cutanée chez le lapin, en mg/kg (Tableau 21). Les substances sont ainsi classées comme très toxiques, toxiques, nocives ou non nocives (DL50 > 2000 mg/kg).

Tableau 21 : Critères de classification des substances vénéneuses (Directive CE 2001/59)

Classement de la substance	DL50 PO rat (mg/kg)	CL50 inhalation rat (mg/L/24h)	DL50 cutanée rat ou lapin (mg/kg)	Inscription des substances vénéneuses
Très toxique	≤ 25	≤ 0,25 (aérosols – particules) ≤ 0,5 (gaz – vapeurs)	≤ 50	Liste I
Toxique	25 < DL50 ≤ 200	0,25 < CL50 ≤ 1 (aérosols – particules) 0,5 < CL50 ≤ 5 (gaz – vapeurs)	50 < DL50 ≤ 400	Liste I
Nocive	200 < DL50 ≤ 2000	1 < CL50 ≤ 5 (aérosols – particules) 2 < CL50 ≤ 20 (gaz – vapeurs)	400 < DL50 ≤ 2000	Liste II
Non classée	2000 <	5 < (aérosols – particules) 20 < (gaz – vapeurs)	2000 <	Non inscrite

Il n'existe pas de données de toxicité aiguë pour les huiles essentielles manuka et de niaouli.

Un essai préliminaire de toxicité aiguë par voie orale chez la souris a été réalisé pour l'huile essentielle de géranium rosat. Aucun signe de toxicité n'a été rapporté à 1000 mg/kg. Cependant, les souris ont été observées pendant seulement 24 heures après l'administration et non pendant les 14 jours recommandés par la ligne directrice OCDE 423. La DL50 retenue est donc à considérer avec précaution.

Un essai de toxicité après administration unique par voie orale chez le rat a également été réalisé pour l'huile essentielle d'ajowan. La méthodologie de l'étude n'étant pas disponible, la DL50 obtenue est à prendre avec réserve.

Pour six huiles essentielles, une DL50 a été établie (Tableau 22). Cependant, il s'agit d'essais anciens, réalisés dans les années 1970 et dont les conditions expérimentales ne sont pas précisées. De plus, la composition des huiles essentielles testées n'est pas précisée, seuls un ou deux composants majoritaires étant nommés. Parfois, les huiles sont indiquées comme pouvant être extraites de différentes espèces botaniques, ce qui peut faire varier leur composition. Ces DL50 sont donc à considérer avec précaution. Ces huiles essentielles semblent toutefois peu toxiques par voie orale, car leurs DL50 chez le rat sont supérieures à 2000 mg/kg.

Parmi les données disponibles sur l'huile essentielle de tea tree, une DL50 par voie orale chez le rat a été déterminée. L'unité utilisée est cependant le mL/kg, tandis que le mg/kg est généralement employé. La norme ISO pour cette huile fournit un intervalle de densité à 20 °C de 0,885 – 0,906. Un calcul à partir de cette densité permet d'estimer la DL50 par voie orale chez le rat à 1 680 – 2 360 mg/kg. Cet intervalle est large mais permet de classer l'huile essentielle de tea tree comme nocive à non nocive.

Une étude préliminaire sur l'huile essentielle d'origan d'Espagne a permis d'estimer une DL50 par voie orale chez la souris supérieure à 2000 mg/kg, valeur qui montre que cette huile essentielle n'est pas nocive.

La DL50 pour le méthyleugénol par voie orale chez le rat est comprise entre 810 et 1560 mg/kg.

Tableau 22 : Synthèse des données de toxicité lors d'administration unique.

	Huile essentielle considérée	Classification de la substance
DL50 connue	Origan d'Espagne : DL50 PO chez la souris > 2000 mg/kg	Non nocive
	Tea tree : DL50 PO chez le rat = 1680-2360 mg/kg DL50 cutanée chez le lapin > 5000 mg/kg	Nocive à non nocive
	Méthyleugénol : DL50 PO chez le rat entre 810 et 1560 mg/kg	Nocive
DL50 à considérer avec réserve	Ajowan : DL50 PO chez le rat = 2294 mg/kg Cajeput : DL50 PO chez le rat = 3870 mg/kg, DL50 PO chez la souris : 5 g/kg, DL50 cutanée chez le lapin > 5000 mg/kg Epinette noire : DL50 PO chez le rat et cutanée chez le lapin > 5000 mg/kg Cannelle de Ceylan (feuille) : DL50 PO chez le rat = 2650 mg/kg, DL50 cutanée chez le lapin > 5000 mg/kg Lavande aspic : DL50 PO chez le rat = 3800 mg/kg, DL50 cutanée chez le lapin > 2000 mg/kg Palmarosa : DL50 PO chez le rat et cutanée chez le lapin > 5000 mg/kg Géranium rosat : DL50 PO chez le rat > 5000 mg/kg, DL50 cutanée chez le lapin = 2500 mg/kg	Non nocive
Pas de données disponibles	Manuka Niaouli	Inconnue

En conclusion, il n'est possible d'estimer la toxicité aiguë que de deux huiles essentielles avec des données robustes. Pour sept huiles essentielles, des données existent mais doivent être considérées avec réserve. En effet, ces études ne précisent pas la méthodologie et la composition des huiles essentielles testées, ou ne suivent pas les lignes directrices OCDE pour l'établissement d'une DL50. Aussi, même si ces données semblent montrer une faible toxicité de ces huiles essentielles, elles ne permettent pas de proposer un classement fiable.

b. Données de toxicité lors d'administrations répétées

Quand elles sont disponibles et exploitables, les données obtenues à partir des études de toxicité lors d'administrations répétées peuvent permettre de déterminer une DSE.

Il n'existe pas de données sur la toxicité lors d'administrations répétées pour six huiles essentielles (Tableau 23).

L'huile essentielle de tea tree, concentrée à 25 % dans de la paraffine liquide, n'a pas provoqué d'effet systémique lors d'application cutanée chez des lapins pendant 30 jours, si ce n'est une légère irritation locale au début de l'étude. La dose appliquée n'est cependant pas connue. Des études sur deux composants de cette huile essentielle, le terpinèn-4-ol et le 1,8-cinéole, ont été réalisées. Le terpinèn-4-ol représente au minimum 30 % de l'huile essentielle de tea tree, d'après la Pharmacopée européenne, et jusqu'à 48 % d'après la norme ISO 4730:2017. Il n'a pas entraîné de néphrotoxicité chez des rats exposés à 400 mg/kg/jour par voie orale pendant 28 jours. Les auteurs proposent de retenir 400 mg/kg/jour comme DSE. Le 1,8-cinéole, représentant au maximum 15 % de l'huile essentielle de tea tree, a été administré par voie orale à des souris jusqu'à 1200 mg/kg/jour pendant 28 jours sous forme non encapsulée, et jusqu'à 5607 mg/kg/jour sous forme encapsulée. Ces doses n'ont pas entraîné d'effet toxique. Dans une autre étude, des souris ont reçu 8 ou 32 mg/kg/jour de 1,8-cinéole 6 jours par semaine pendant 80 semaines. Aucun effet toxique n'a été observé. L'EMA a retenu 300 mg/kg/jour comme DSE par voie orale chez la souris pour le 1,8-cinéole.

Une DSE par voie orale chez le rat et la souris pour le méthyleugénol est déduite par l'EMA d'une étude réalisée sur 14 semaines. Elle est de 10 mg/kg/jour.

Dans une étude sur l'huile essentielle d'ajowan, des rats ont reçu 1000 mg/kg/jour d'HE par voie orale pendant 23 et 45 jours. Aucun effet toxique n'a été rapporté. Cependant, la méthodologie de l'étude n'est pas disponible. Aussi, une DSE robuste ne peut pas être extraite de cet essai.

L'huile essentielle de palmarosa n'a pas eu d'effet toxique lors d'exposition par inhalation (13,73 mg d'HE par litre d'air) de rats pendant dix minutes toutes les 48 heures, pendant 30 jours.

L'administration d'un extrait méthanolique de cajepout par voie orale à des rattes jusqu'à 200 mg/kg/jour pendant 30 jours n'a pas entraîné d'effet toxique.

De l'huile essentielle de géranium rosat a été administrée par voie orale dans l'aliment à des poissons pendant 60 jours, à une dose d'environ 400 mg/kg/jour. Aucun signe de toxicité n'a été rapporté.

Ces différentes données ne permettent cependant pas d'extraire une DSE pour ces huiles essentielles.

Tableau 23 : Synthèse des données de toxicité lors d'administrations répétées.

	Huile essentielle considérée	Conclusion
Données disponibles	<p>Tea tree : pas d'effet toxique par voie cutanée chez le lapin avec 25% d'HE dans de la paraffine liquide, appliquée pendant 30 jours, à part une légère irritation cutanée initiale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terpinèn-4-ol (minimum 30 % de l'HE) : pas de néphrotoxicité chez le rat pendant 28 j à 400 mg/kg/j PO - 1,8-cinéole (maximum 15 % de l'HE) : pas de toxicité PO chez la souris à 1200 mg/kg/j (ou 5607 mg/kg/j quand encapsulé) pendant 28 j, ou à 32 mg/kg/j pendant 80 semaines 	<p>Terpinèn-4-ol : DSE PO chez le rat : 400 mg/kg/j</p> <p>1,8-cinéole : DSE PO chez la souris 300 mg/kg/j</p>
	<p>Méthyleugénol : toxique PO à partir de 30 mg/kg/j pendant 14 semaines chez la souris et au-delà chez le rat,</p>	DSE PO rat et souris : 10 mg/kg/j
	<p>Ajowan : pas d'effet à 1000 mg/kg/j d'HE PO à des rats pendant 23 et 45 jours</p>	Méthodologie de l'étude non vérifiable
	<p>Palmarosa : pas d'effet de l'HE par inhalation aux doses testées chez le rat, hépatotoxicité pour le géraniole seul</p> <p>Cajepout : pas de toxicité d'un extrait méthanolique chez des rattes à 200 mg/kg/j PO pendant 30j</p> <p>Géranium rosat : pas de toxicité à 400 mg/kg/j d'HE PO pendant 60 jours chez le poisson</p>	Pas de DSE établie
Pas de données disponibles	<p>Epinette noire</p> <p>Manuka</p> <p>Cannelle de Ceylan (feuille)</p> <p>Lavande aspic</p> <p>Niaouli</p> <p>Origan d'Espagne</p>	Pas de données

En conclusion, des données de toxicité lors d'administrations répétées sont disponibles pour cinq huiles essentielles. Il s'agit cependant pour la plupart de données à court terme et ne permettant pas de déduire une DSE. Pour l'établissement des LMR, des données de toxicité après administrations répétées pendant au moins 90 jours sont recommandées pour établir des DSE (Règlement UE 2018/782). Ces données sur la toxicité lors d'administrations répétées font défaut.

c. Données de reprotoxicité et de tératogénicité

Il n'existe pas de données concernant la reprotoxicité ou la tératogénicité des huiles essentielles étudiées, sauf une étude avec l' α -terpinène, un composant de l'huile essentielle de tea tree. Ce composant a présenté un effet tératogène à partir de 60 mg/kg/jour lors d'administration par voie orale à des rattes gestantes. Les auteurs proposent une DSE de 30 mg/kg/jour par voie orale chez le rat.

Tableau 24 : Synthèse des données de reprotoxicité et de tératogénicité.

	Huile essentielle considérée	Conclusion
Données disponibles	Tea tree : pas de données sur l'HE - α -terpinène (5,0 à 13,0 % de l'HE) : effet tératogène PO à 60 mg/kg/j chez des rattes gestantes	DSE PO chez le rat proposée par les auteurs pour l' α -terpinène : 30 mg/kg/j
Pas de données disponibles	Ajowan Cajeput Epinette noire Manuka Cannelle de Ceylan (feuille) Géranium rosat Lavande aspic Palmarosa Niaouli Origan d'Espagne	Pas de données

L'absence de ces données n'est pas problématique pour leur utilisation chez les animaux. En effet, dans ce cas, une contre-indication en cas de gestation est indiquée. Par précaution, les femmes enceintes (éleveurs, vétérinaires...) ne devraient pas administrer un tel produit. Cependant, les données sont insuffisantes pour évaluer le risque pour le consommateur de denrées d'origine animale.

En conclusion, les données sur la reprotoxicité et la tératogénicité des huiles essentielles étudiées font défaut.

d. Données de mutagénicité

Pour rappel, le VICH indique, dans la ligne directrice 23, une batterie standard de tests à mettre en place en première intention lors de l'évaluation de la génotoxicité de substances à usage vétérinaire. Il s'agit d'un test de mutation chez les bactéries (test d'Ames), d'un test de lésions chromosomiques (du type test d'aberration chromosomique ou test des micronoyaux *in vitro*) et d'un test *in vivo* réalisé chez les rongeurs.

Il existe des données sur la mutagénicité de deux huiles essentielles (Tableau 25).

La mutagénicité de l'huile essentielle de tea tree et de certains de ses composants (Tableau 25) a été étudiée. L'huile essentielle n'a pas montré d'effet mutagène dans plusieurs tests *in vitro* (test d'Ames, test d'aberration chromosomique et test des micronoyaux sur lymphocytes humains), ni dans un test *in vivo* des micronoyaux. Les composants testés n'ont pas eu d'effet mutagène *in vitro*, mis à part le terpinéol. Ce dernier a montré un effet mutagène sur une souche de *Salmonella* Typhimurium (TA102). Il n'a cependant

pas montré d'effet sur les trois autres souches testées, mais le résultat n'a pas été confirmé par une autre expérimentation. Ce résultat isolé ne remet pas en cause l'absence de mutagénicité de l'huile essentielle entière, démontrée *in vitro* et *in vivo*.

Le méthyleugénol est un composant pouvant être présent en faible quantité dans l'huile essentielle de tea tree. Il n'a pas provoqué de mutations dans des tests d'Ames, mais a entraîné des recombinaisons chromosomiques chez *Saccharomyces cerevisiae* et des échanges de chromatides sœurs de cellules ovariennes. Les tests de synthèse d'ADN non programmée étaient positifs sur des hépatocytes lors d'exposition au méthyleugénol et à un métabolite, le 1'-hydroxyméthyleugénol, à des doses proches des doses cytotoxiques. Lors d'activation de la synthèse de sulfotransférase par les souches bactériennes, les tests d'Ames sont positifs. Certains métabolites du méthyleugénol auraient donc un effet mutagène. De plus, l'administration de méthyleugénol par voie orale a provoqué une augmentation des adduits d'ADN dans des études *in vivo*.

La quantité de méthyleugénol contenue dans les huiles essentielles de tea tree testées dans les études de mutagénicité rapportées n'est pas connue.

Tableau 25 : Synthèse des données de mutagénicité.

Données sur l'HE	<p>Tea tree : non mutagène <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i></p> <p>Palmarosa : essai des comètes sur lymphocytes humains : lésions de l'ADN à partir de 1000 µg/mL</p> <p>Origan d'Espagne : essai SMART sur la Drosophile : pas d'effet génotoxique démontré</p>
Données sur les composants	<p>p-cymène, linalol, 1,8-cinéole, α-pinène, limonène : non mutagènes <i>in vitro</i></p> <p>α-terpinéol : effet mutagène sur une souche sur quatre testées, sans confirmation du résultat</p> <p>Méthyleugénol :</p> <ul style="list-style-type: none"> - métabolites mutagènes : tests d'Ames positifs en présence de sulfotransférases - PO : formation d'adduits d'ADN <i>in vivo</i>
Pas de données disponibles pour les HE	<p>Ajowan (p-cymène)</p> <p>Cajeput</p> <p>Epinette noire (α-pinène 12,9-15,3 %, limonène 4,1-4,9 % selon deux études)</p> <p>Manuka</p> <p>Cannelle de Ceylan (feuille)</p> <p>Géranium rosat (linalol 2,0-8,5 %, α-terpinéol 0,1-0,6 % selon le chémotype, d'après la norme ISO)</p> <p>Lavande aspic (linalol 34,0-50,0 %, 1,8-cinéole 16,0-39,0 %, limonène 0,5-3,0 %, α-terpinéol 0,2-2,0 % d'après la norme ISO)</p> <p>Niaouli (1,8-cinéole 45-65 %, α-pinène 5-15 %, limonène 5-10 %, α-terpinéol 3,0-8,0 %, p- cymène 0,05-4 % d'après la Pharmacopée européenne)</p>

Un essai des comètes sur des lymphocytes humains a été réalisé pour évaluer la mutagénicité *in vitro* de l'huile essentielle de palmarosa. Des lésions de l'ADN ont été mises en évidence à une concentration non cytotoxique de 1000 µg/mL. Les concentrations plus élevées ont eu un effet cytotoxique significatif.

Cependant, un essai des comètes isolé n'est pas suffisant pour conclure sur le potentiel mutagène de cette huile essentielle.

Un essai de recombinaison et mutation somatique (SMART) sur la Drosophile a été réalisé avec de l'huile essentielle d'origan d'Espagne. Il n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique. Cependant, il s'agit d'un test qui ne fait pas partie de la batterie standard recommandée pour l'évaluation de la mutagénicité de substances. Ce résultat isolé ne permet pas de conclure sur le potentiel mutagène de cette huile essentielle.

Aucune donnée n'est disponible concernant la mutagénicité des huit autres huiles essentielles (Tableau 25).

Des études sur certains composants d'huiles essentielles ont été réalisées. L' α -pinène, le 1,8-cinéole, le limonène, le linalol et le p-cymène n'ont pas montré d'effet mutagène *in vitro* dans des tests d'Ames et dans des essais sur cellules de mammifères. Ces composants sont reportés avec leurs proportions lorsqu'ils sont présents dans le Tableau 25. Cependant, tous les composants des huiles essentielles étudiées n'ont pas été testés, et l'influence du mélange de ces composants sur leur potentiel mutagène n'est pas connue. Ces données ne permettent pas d'établir le potentiel mutagène des huiles essentielles entières.

On constate que les données disponibles sur la mutagénicité des huiles essentielles étudiées ne correspondent pas toujours à la batterie de tests standard recommandées par le VICH. Cependant, le rapport d'expertise collective de l'Anses (Avis 2016 sur l'*Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes – saisine n°2014-SA-0081*) préconise la réalisation d'un test d'Ames en première intention pour évaluer la mutagénicité d'une préparation à base de plantes. Si la réponse à ce test est négative, il ne semble pas requis de réaliser un test supplémentaire. Une attention particulière doit cependant être apportée à la validité du test d'Ames si les substances étudiées ont des propriétés anti-infectieuses.

En conclusion, l'huile essentielle de tea tree est non mutagène dans des tests *in vitro* et dans un test *in vivo*. Un effet mutagène a été démontré pour les métabolites du méthyleugénol, présent dans certaines des huiles essentielles étudiées, dont l'huile essentielle de tea tree. Cependant, la quantité de méthyleugénol contenue dans les huiles essentielles de tea tree utilisées dans les études de mutagénicité n'est pas connue. Il existe très peu de données sur la mutagénicité des autres huiles essentielles étudiées, malgré l'importance de cette information pour évaluer le danger pour l'animal, l'utilisateur et le consommateur de denrées d'origine animale.

e. Données de cancérogénicité

Il n'existe pas de données de cancérogénicité pour neuf huiles essentielles (voir Tableau 26).

Le méthyleugénol est un composant présent dans certaines huiles essentielles, parmi lesquelles l'huile essentielle de tea tree et de cajepout. Il est classé dans le groupe 2B par le CIRC, c'est-à-dire que cette substance est reconnue comme potentiellement cancérogène pour l'Homme. Ce groupe correspond aux substances pour lesquelles des données montrent un effet cancérogène chez les animaux d'expérimentation et des données décrivent le mécanisme à l'origine de l'effet cancérogène, mais pour lesquelles il n'y a pas suffisamment de données démontrant l'effet cancérogène chez l'Homme.

Dans l'huile essentielle de tea tree, selon la monographie de l'EMA, il serait présent en faible quantité, de 0,28 à 0,9 %. L'industrie australienne de l'huile essentielle de tea tree rapporte cependant que si l'huile essentielle est bien extraite de *Melaleuca alternifolia*, le méthyleugénol n'est trouvé que dans des concentrations-traces, et que les pourcentages de méthyleugénol indiqués par l'EMA correspondent à une

autre espèce, *Melaleuca bracteata*. L'origine botanique de l'huile essentielle de tea tree est donc un facteur important de la quantité de méthyleugénol qu'elle contient.

D'après l'EMA, il existe un chémotype de l'huile essentielle de cajeput contenant 99 % de méthyleugénol. L'utilisation d'une huile essentielle contenant une telle quantité de méthyleugénol pourrait présenter un risque pour l'animal, l'utilisateur et le consommateur de denrées alimentaires.

Considérant les informations ci-dessus, l'indication de l'origine et de la composition des huiles essentielles apparaît primordiale dans l'établissement de leur profil toxicologique. Dans ce cas en particulier, la connaissance de la présence de méthyleugénol est nécessaire pour préciser le profil des huiles essentielles de tea tree et de cajeput.

Tableau 26 : Synthèse des données de cancérogénicité.

Données disponibles	<p>Méthyleugénol : potentiel cancérogène pour l'homme (groupe 2B du CIRC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE de Tea tree : présence en traces jusqu'à 0,9% selon l'EMA - HE de Cajeput : existence d'un chémotype contenant 99% de méthyleugénol d'après l'EMA
Pas de données disponibles	<p>Ajowan Epinette noire Manuka Cannelle de Ceylan (feuille) Géranium rosat Lavande aspic Palmarosa Niaouli Origan d'Espagne</p>

Les données de cancérogénicité font défaut. Cependant, l'avis de l'Anses sur l'*Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes* publié en 2016 (saisine n°2014-SA-0081) indique qu'en l'absence de suspicion de cancérogénicité et si l'absence de mutagénicité est démontrée, les études de cancérogénèse ne sont pas requises. L'absence de mutagénicité est ici démontrée pour l'huile essentielle de tea tree. Cependant, l'incertitude quant à la présence de méthyleugénol dans cette huile essentielle ne permet pas de s'affranchir de l'étude de la cancérogénicité. Le potentiel cancérogène des autres huiles essentielles étudiées n'est pas connu.

En conclusion, les données de cancérogénicité font défaut, mais elles ne seraient pas nécessaires si l'absence de mutagénicité était démontrée, et s'il n'y avait pas de suspicion particulière. La présence de méthyleugénol, une substance potentiellement cancérogène pour l'Homme, est cependant rapportée dans les huiles essentielles de tea tree et de cajeput. En l'absence de données sur la cancérogénicité, on ne peut pas conclure sur le potentiel cancérogène de ces deux huiles essentielles.

f. Données de cytotoxicité

Des données de cytotoxicité existent pour huit huiles essentielles parmi les onze étudiées. La cytotoxicité d'une huile essentielle est très variable selon le type de cellule étudié. De plus, les études ont été réalisées sur de nombreux types de cellules différents. Les données obtenues sont donc très diverses et ne

permettent pas de conclure sur la toxicité des huiles essentielles testées. Il s'agit en effet d'expérimentations réalisées *in vitro*, sur des cellules isolées. Les interactions avec le reste de l'organisme et l'influence du métabolisme ne sont alors pas présentes dans ces études. De plus, les concentrations avec lesquelles sont incubées les cellules sont souvent élevées, notamment pour des cellules qui ne sont pas en contact direct avec des huiles essentielles lors d'un traitement (lymphocytes par exemple). Les données de cytotoxicité participent à établir le profil toxicologique des huiles essentielles, et peuvent apporter des informations complémentaires. Elles sont cependant de faible intérêt lors de l'évaluation du danger pour le consommateur de denrées alimentaires, car les conditions d'exposition pour celui-ci sont très différentes de celles existant lors de l'administration d'un traitement à un animal.

g. Établissement d'une classification des huiles essentielles étudiées

Pour l'huile essentielle de tea tree, des données de différents types de toxicité existent. Elle semble faiblement toxique par voie orale et cutanée, d'après les études de toxicité aiguë et après administrations répétées.

Cette huile essentielle est non mutagène dans des tests *in vitro* et dans un test *in vivo*. Aucune étude sur sa cancérogénicité n'est disponible.

Il reste une incertitude quant à la présence de méthyleugénol, potentiel cancérogène pour l'Homme, dans l'huile essentielle de tea tree. Il n'est donc pas possible de s'affranchir des études de cancérogénicité malgré la démonstration de l'absence de mutagénicité, comme proposé dans l'Avis de l'Anses publié en 2016 (*saisine n°2014-SA-0081*). A partir de ces informations, il n'est pas possible de caractériser complètement le danger.

Pour les dix autres huiles essentielles, de nombreuses données de toxicité font défaut. Il manque en effet des informations sur la toxicité à long terme, la reprotoxicité, la tératogénicité, la mutagénicité et la cancérogénicité.

En conclusion, à partir des données obtenues dans ce travail, il n'a pas été possible d'établir un profil toxicologique suffisamment robuste pour proposer une classification des huiles essentielles étudiées statuant sur un usage acceptable ou déconseillé.

2. Problématiques soulevées

a. Quantité et qualité des données toxicologiques

Les données toxicologiques ont été obtenues en quantité variable selon l'huile essentielle étudiée. Généralement, très peu de données toxicologiques sont disponibles. Les données de toxicité à long terme, de reprotoxicité et tératogénicité, de mutagénicité et de cancérogénicité font souvent défaut. De ce fait, dans la plupart des cas, il est difficile voire impossible d'établir une DSE chez l'animal.

De plus, parmi les données trouvées, certaines sont anciennes (parfois plus de trente ans). La composition voire l'espèce d'origine de l'huile essentielle utilisée ne sont pas toujours précisées. Il arrive que la méthodologie ne soit pas détaillée. Il est alors délicat d'en extraire des données robustes.

Avec les données actuelles, il est difficile de réaliser une évaluation complète du danger pour les huiles essentielles étudiées et d'établir une classification.

L'absence de données permettant de retenir des DSE empêche également d'établir des valeurs toxicologiques de références. Celles-ci sont élaborées par des comités d'experts. Elles sont dérivées de données telles que les DSE en appliquant des facteurs de sécurité adaptés. Elles permettent de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine, en les comparant avec des données d'exposition (Anses). En l'absence de caractérisation complète du danger et de données d'exposition, l'évaluation du risque pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale n'est pas faisable en l'état actuel des connaissances.

b. Qualité des huiles essentielles

La composition d'une huile essentielle doit être constante d'un lot à un autre, et il faut s'assurer de l'absence de contamination avec des substances toxiques ou des micro-organismes.

En effet, l'efficacité et la toxicité d'une substance végétale varient selon sa composition. Celle-ci dépend de l'espèce botanique d'origine, des paramètres de croissance, de récolte et de stockage de la plante, ainsi que du procédé d'extraction. Il peut y avoir confusion avec une espèce botaniquement voisine, présence de résidus de pesticides ou de produits chimiques utilisés dans le processus d'extraction. Des microorganismes tels que des moisissures peuvent également se développer selon les conditions de stockage d'une plante sèche et synthétiser des mycotoxines, par exemple.

Il est donc primordial de préciser pour une huile essentielle l'espèce, voire la sous-espèce et la variété d'origine, le chémotype, les conditions de croissance, de récolte et de séchage, dont l'utilisation de traitements chimiques ou physiques, le procédé d'extraction et les conditions de stockage.

Certaines huiles essentielles ont une composition normalisée, par une norme ISO ou dans la Pharmacopée européenne par exemple. Si leur composition suit la norme, leur profil toxicologique devrait rester stable d'un lot à un autre. Pour d'autres huiles essentielles, la composition n'est pas normalisée.

Or, parmi ces huiles essentielles non normalisées, certaines ont des compositions qui varient fortement selon les études, ce qui rend difficile, voire impossible l'établissement d'un profil toxicologique. C'est le cas de l'huile essentielle de cajepout.

Il apparaît ainsi fondamental d'assurer la qualité des huiles essentielles. Pour cela, il est important de généraliser la normalisation de la composition des huiles essentielles. Cela permettrait de limiter la variation de composition et donc de stabiliser leur efficacité et le potentiel toxique d'un lot à l'autre. Il serait alors possible d'établir un profil toxicologique fiable par la suite. La garantie de la qualité des huiles essentielles permettrait également d'assurer aux vétérinaires et aux éleveurs la réalisation d'un traitement sûr et efficace.

c. Plantes et huiles essentielles autorisées dans les compléments alimentaires humains

Certaines des huiles essentielles étudiées sont inscrites dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires chez l'Homme, d'après l'Arrêté du 24 Juin 2014. Ce dernier est complété par la *Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires*, liste régulièrement mise à jour par la DGCCRF, et par le document des *Recommandations sanitaires pour l'emploi d'huiles essentielles dans les compléments alimentaires* de la DGCCRF (2019) (Tableau 27). Les substances végétales étudiées dans ce travail qui y sont inscrites ne sont pas soumises à des restrictions (par exemple une contre-indication chez les enfants et/ou la femme enceinte ou qui allaite).

La liste de la DGCCRF indique des composants des huiles essentielles qui ont des effets délétères potentiels connus. Sur cette liste, le méthyleugénol est indiqué pour les huiles essentielles de tea tree, de cajeput, de niaouli et de cannelle de Ceylan (sans préciser si cela concerne l'huile essentielle extraite de l'écorce ou de la feuille). Les concentrations de ces composants ne sont pas renseignées.

Dans ces listes, deux espèces botaniques sont indiquées pour le cajeput (*M. cajuputi* et *M. leucadendra*) et le niaouli (*M. quinquenervia* et *M. viridiflora*). Les extraits issus de ces espèces n'ont cependant pas nécessairement une composition identique.

Tableau 27 : Huiles essentielles inscrites dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires (entre parenthèses sont rapportés les composants d'effets délétères potentiels connus selon la DGCCRF).

Plantes dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires	Tea tree (1,8 cinéole, méthyleugénol) Cajeput (1,8 cinéole, méthyleugénol) Cannelle de Ceylan (feuille) (1,8-cinéole, méthyleugénol, safrole, non précisé si cela concerne l'écorce ou la feuille) Géranium rosat (RAS) Lavande aspic (1,8 cinéole, camphre) Palmarosa (estragole) Niaouli (1,8 cinéole, méthyleugénol, viridiflorol)
Plantes non inscrites dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires	Ajowan Epinette noire Manuka Origan d'Espagne

On retrouve les huiles essentielles d'ajowan et de manuka sur la *Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires*, publiée par la DGCCRF. Il y est indiqué que l'ajowan et le manuka sont susceptibles de faire l'objet de restrictions, vu les données disponibles. Cependant, il n'est pas précisé de quelles restrictions il peut s'agir. Des données autres que celles obtenues lors de ce travail peuvent être à l'origine de cette recommandation. Il peut s'agir par exemple de résultats non publiés dans la littérature scientifique. La recherche des données rapportées dans des réglementations autres que celle du médicament vétérinaire, telles que celles des compléments alimentaires à usage humain ou des biocides, pourrait donc permettre d'apporter des informations complémentaires à ce travail.

3. Limites et perspectives

a. Limites du travail

Dans ce travail, seules onze huiles essentielles ont été étudiées, sur les 32 huiles essentielles et 7 plantes aux propriétés antibactériennes sélectionnées au début du travail. De plus, les plantes et les huiles essentielles d'intérêt en médecine vétérinaire sont nombreuses, comme le montre la liste fournie par le RéPAAS, contenant 106 plantes et 163 huiles essentielles.

L'objectif de proposer une classification des huiles essentielles étudiées n'a pas pu être atteint. Le manque de données de toxicité n'a pas permis d'établir un profil toxicologique robuste permettant de les classer.

De plus, ce travail est limité par les données de toxicité disponibles dans la littérature scientifique. Certains travaux ne sont pas publiés, il peut donc exister des résultats qui n'ont pas pu être pris en compte dans ce travail.

b. Perspectives

De nombreuses autres substances végétales sont inscrites sur la liste des plantes utilisées en médecine vétérinaire chez les animaux de production. Il reste donc à analyser les données disponibles pour celles-ci.

Devant la faible quantité de données toxicologiques correspondant aux exigences des dossiers de demande d'AMM, l'utilisation des données existant dans d'autres réglementations que le médicament vétérinaire, telles que celles des compléments alimentaires humains, des biocides et des produits phytosanitaires, pourrait permettre de compléter les informations disponibles sur la toxicité des substances végétales. Des résultats non publiés dans la littérature scientifique peuvent faire partie de ces données.

La connaissance de la quantité de méthyleugénol contenue dans les huiles essentielles telles que celle de tea tree, ainsi que la normalisation de cette quantité pourraient aider à classer les huiles essentielles qui en contiennent. De plus, des données d'exposition au méthyleugénol par l'alimentation existent, et pourraient être utilisées pour réaliser une évaluation du risque.

Pour rappel, les plantes dont la toxicité est considérée comme élevée seraient « à ne pas utiliser », celles dont le risque pour le consommateur est faible seraient utilisables (usage déconseillé ou acceptable). Une troisième liste pourrait correspondre aux plantes pour lesquelles il n'est pas possible de conclure sur la base de leur profil toxicologique. Des études supplémentaires de toxicité, notamment de toxicité à long terme et de mutagénicité, pourraient être menées, via des appels d'offres de projets nationaux ou européens. La réalisation d'études de déplétion des résidus serait également d'intérêt pour cette troisième liste de plantes, avec la difficulté de la caractérisation des marqueurs d'intérêt.

L'ensemble de ces travaux pourra apporter, en conclusion, des pistes de réflexion pour des approches alternatives et tout aussi protectrices au principe des LMR, dans le cadre de la demande grandissante des vétérinaires et des éleveurs.

Conclusion

La phytothérapie et l'aromathérapie sont en plein essor en médecine vétérinaire, étant donné le contexte de lutte contre l'antibiorésistance et du développement de l'Agriculture Biologique en France. Sur le terrain, un usage peu réglementé et parfois peu documenté en est fait. La problématique de la sécurité pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale se pose alors. En effet, très peu de spécialités pharmaceutiques vétérinaires sont disponibles sur le marché, et peu de plantes ou d'huiles essentielles possèdent aujourd'hui un statut LMR. Ceci est le facteur limitant l'utilisation de préparations extemporanées vétérinaires à base de plantes, suivant le principe de la « cascade ». Aussi, les vétérinaires ont besoin d'une réglementation adaptée à la phytothérapie.

Dans ce contexte, ce travail constitue une première étape pour l'élaboration de listes de plantes et d'huiles essentielles dont l'utilisation est acceptable ou déconseillée chez les animaux de production, en lien avec l'établissement de leur profil toxicologique. En effet, une des problématiques actuelles est la faible quantité d'informations et donc de recommandations sur l'usage phytothérapeutique et aromathérapeutique pour les vétérinaires et les éleveurs, afin d'assurer la sécurité des animaux, de l'utilisateur et du consommateur de denrées d'origine animale.

Afin d'établir leur profil toxicologique et d'évaluer le danger pour le consommateur de denrées d'origine animale, la littérature scientifique a été étudiée pour onze huiles essentielles et un composant. Pour dix huiles essentielles étudiées, peu de données existent. En particulier, des données sur la toxicité à long terme, la reprotoxicité et la tératogénicité, la mutagénicité et la cancérogénicité font défaut. Le profil toxicologique de l'huile essentielle de tea tree est le plus complet. Cependant, il existe une incertitude quant à la présence de méthyleugénol. Cette substance est en effet potentiellement cancérogène pour l'Homme, et est présente dans certaines huiles essentielles. De plus, il n'existe pas de norme de composition pour toutes les huiles essentielles. En outre, la variabilité de la composition pourrait être à l'origine d'une variabilité de la toxicité de cette huile essentielle.

En conclusion, à partir des données obtenues dans ce travail, il n'a pas été possible d'établir un profil toxicologique suffisamment robuste pour proposer une classification des huiles essentielles étudiées statuant sur un usage acceptable ou déconseillé. Ce travail constitue cependant une première étape dans la recherche d'une proposition de méthode alternative à l'approche classique actuelle des LMR, sujet d'actualité à l'Anses/ANMV. Des travaux supplémentaires pourront alors apporter des pistes de réflexion, dans le cadre de la demande grandissante des vétérinaires et des éleveurs.

Bibliographie

Abdel Rahman, A. N. *et al.* (2020) 'The ameliorative role of geranium (*Pelargonium graveolens*) essential oil against hepato-renal toxicity, immunosuppression, and oxidative stress of profenofos in common carp, *Cyprinus carpio* (L.)', *Aquaculture*, 517. doi: [10.1016/j.aquaculture.2019.734777](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734777)

Adage 35 (2016) *Observatoire de l'aromathérapie 2016*, p. 37. URL: <http://www.adage35.org/wp-content/uploads/2009/11/Observatoire.pdf> (Consulté le: 04/05/20).

Agence Bio (2020) 'Le bio en quelques mots'. URL: <https://www.agencebio.org/decouvrir-le-bio/quest-ce-que-lagriculture-biologique/> (Consulté le 10/05/20).

Amat, S. *et al.* (2019) 'Essential oils inhibit the bovine respiratory pathogens *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni* and have limited effects on commensal bacteria and turbinate cells in vitro', *Journal of Applied Microbiology*, 126(6), pp. 1668–1682. doi: [10.1111/jam.14238](https://doi.org/10.1111/jam.14238).

Amri, I. *et al.* (2014) 'Essential oils as biological alternatives to protect date palm (*Phoenix dactylifera* L.) against *Ectomyelois ceratoniae* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae).', *Chilean Journal of Agricultural Research*. Instituto de Investigaciones Agropecuarias, 74(3), pp. 273–279.

Andrade, B. F. M. T. *et al.* (2014) 'Effect of inhaling *cymbopogon martinii* essential oil and geraniol on serum biochemistry parameters and oxidative stress in rats', *Biochemistry Research International*, 2014. doi: [10.1155/2014/493183](https://doi.org/10.1155/2014/493183).

Andrade Santiago, J. *et al.* (2018) 'Effect of the essential oils from *Melaleuca alternifolia*, *Melaleuca quinquenervia* and *Backhousia citriodora* on the synthesis of ochratoxin A by *Aspergillus niger* and *Aspergillus carbonarius* isolated from tropical wine grapes', *Journal of Food Science and Technology*, 55(1), pp. 418–423. doi: [10.1007/s13197-017-2857-4](https://doi.org/10.1007/s13197-017-2857-4).

Anses (2016) *Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes*. Rapport d'expertise collective, p. 105.

Anses (2017) *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016*. Rapport annuel, p. 102. URL: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2016.pdf>.

Araujo, I. B. *et al.* (1996) 'Study of the embryofetotoxicity of α -terpinene in the rat', *Food and Chemical Toxicology*, 34(5), pp. 477–482. doi: [10.1016/0278-6915\(96\)87358-3](https://doi.org/10.1016/0278-6915(96)87358-3).

Arras, G. et Grella, G. E. (1992) 'Wild thyme, *Thymus capitatus*, essential oil seasonal changes and antimycotic activity.', *Journal of Horticultural Science*, 67(2), pp. 197–202.

Bakar, A. A. *et al.* (2019) 'Evaluation of in vitro Bioactivity of *Melaleuca cajuputi* Powell Essential Oil against *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albopictus* (Skuse)', *Sains Malaysiana*, 48(9), pp. 1919–1926. doi: [10.17576/jsm-2019-4809-13](https://doi.org/10.17576/jsm-2019-4809-13).

Berrington, D. et Lall, N. (2012) 'Anticancer activity of certain herbs and spices on the cervical epithelial carcinoma (HeLa) cell line', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. doi: [10.1155/2012/564927](https://doi.org/10.1155/2012/564927).

Boukhatem, M. N. *et al.* (2013) 'Rose geranium essential oil as a source of new and safe anti-inflammatory drugs', *Libyan Journal of Medicine*. Taylor & Francis, 8(1), p. 22520. doi: [10.3402/ljm.v8i0.22520](https://doi.org/10.3402/ljm.v8i0.22520).

Bruneton, J. (2016) *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (5e ed.). Lavoisier, pp. 1054.

- Brusselle, M. (2017) *Mise en place d'AMM allégées en phytothérapie vétérinaire. Conséquences probables sur la pratique de la phytothérapie en médecine vétérinaire*. Thèse de doctorat vétérinaire. Université Claude-Bernard, Lyon. URL: http://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2017lyon119.pdf.
- Burkey, J. L. *et al.* (2000) 'Cytotoxicity and genotoxicity of methyleugenol and related congeners — a mechanism of activation for methyleugenol', *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 453(1), pp. 25–33. doi: [10.1016/S0027-5107\(00\)00070-1](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(00)00070-1).
- Chakraborty, A. *et al.* (2015) 'Chemical analysis of leaf essential oil of *Cinnamomum verum* from Palni hills, Tamil Nadu', *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 8(3), pp. 476–479.
- Chan, V. S. W. *et al.* (1992) 'Comparative induction of unscheduled DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by allylbenzenes and their 1'-hydroxy metabolites', *Food and Chemical Toxicology*, 30(10), pp. 831–836. doi: [10.1016/0278-6915\(92\)90047-O](https://doi.org/10.1016/0278-6915(92)90047-O).
- Chao, W.-W. *et al.* (2017) 'Melaleuca quinquenervia essential oil inhibits α -melanocyte-stimulating hormone-induced melanin production and oxidative stress in B16 melanoma cells', *Phytomedicine*, 34, pp. 191–201. doi: [10.1016/j.phymed.2017.08.024](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.08.024).
- Chialva, F. *et al.* (1993) 'Essential Oil Constituents of *Trachyspermum copticum* (L.) Link Fruits', *Journal of Essential Oil Research*, 5(1), pp. 105–106. doi: [10.1080/10412905.1993.9698181](https://doi.org/10.1080/10412905.1993.9698181).
- Costa, S. *et al.* (2018) 'In vitro susceptibility of *Trypanosoma brucei brucei* to selected essential oils and their major components', *Experimental Parasitology*, 190, pp. 34–40. doi: [10.1016/j.exppara.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.05.002).
- Council of Europe Committee of Experts on Cosmetic Products (2001). *Melaleuca alternifolia*. Plants in Cosmetics: Plants and plant preparations used as ingredients for cosmetic products. Volume II.
- Couderc, V. (2001) *Toxicité des huiles essentielles*. Thèse de doctorat vétérinaire. Université Paul Sabatier, Toulouse. URL: <https://oatao.univ-toulouse.fr/619/>
- Daud, D. *et al.* (2018) 'Physical signs of illness, liver functions and reproductive parameters of female rats supplemented with *Melaleuca cajuputi* methanolic extract', *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(4), pp. 139–142. doi: [10.7324/JAPS.2018.8420](https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8420).
- Deeg, K. *et al.* (2012) 'Growth inhibition of human acute lymphoblastic CCRF-CEM leukemia cells by medicinal plants of the West-Canadian Gwich'in Native Americans', *Natural Products and Bioprospecting*, 2(1), pp. 35–40. doi: [10.1007/s13659-012-0013-4](https://doi.org/10.1007/s13659-012-0013-4).
- Delgado-Adámez, J. *et al.* (2017) 'Chemical composition and bioactivity of essential oils from flower and fruit of *Thymbra capitata* and *Thymus* species', *Journal of Food Science and Technology*, 54(7), pp. 1857–1865. doi: [10.1007/s13197-017-2617-5](https://doi.org/10.1007/s13197-017-2617-5).
- Devi, M. A. *et al.* (2019) 'Toxicity, repellency and chemical composition of essential oils from *Cymbopogon* species against red flour beetle *Tribolium castaneum* Herbst (Coleoptera: Tenebrionidae)', *Journal fur Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*. doi: [10.1007/s00003-019-01264-y](https://doi.org/10.1007/s00003-019-01264-y).
- De Vincenzi M *et al.* (2002). 'Constituents of aromatic plants: eucalyptol', *Fitoterapia*, 73(3):269-275.
- DGCCRF (2019). *Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires*. URL : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf (Consulté le 26/06/20).
- DGCCRF (2019). *Recommandations sanitaires pour l'emploi d'huiles essentielles dans les compléments alimentaires*. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-huiles-essentielles> (Consulté le 26/06/20).

- Downing, A. D. *et al.* (2019) 'Growth environment and organ specific variation in in-vitro cytoprotective activities of *Picea mariana* in PC12 cells exposed to glucose toxicity: A plant used for treatment of diabetes symptoms by the Cree of Eeyou Istchee (Quebec, Canada)', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1). doi: [10.1186/s12906-019-2550-4](https://doi.org/10.1186/s12906-019-2550-4).
- Durand, G. A., Raoult, D. and Dubourg, G. (2019) 'Antibiotic discovery: history, methods and perspectives', *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(4), pp. 371–382. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010).
- Džamić, A. M. *et al.* (2015) 'Libyan *Thymus capitatus* essential oil: Antioxidant, antimicrobial, cytotoxic and colon pathogen adhesion-inhibition properties', *Journal of Applied Microbiology*, 119(2), pp. 389–399. doi: [10.1111/jam.12864](https://doi.org/10.1111/jam.12864).
- Ellis, J. (2007) *Toxicological assessment of low dose exposure to the flavour methyl eugenol*. Interim report by Imperial College London for the Flavor and Extract Manufacturers Association, February, pp. 1–15.
- Elmi, A. *et al.* (2017) 'Thymbra capitata (L.) cav. and rosmarinus officinalis (L.) Essential oils: in vitro effects and toxicity on swine spermatozoa', *Molecules*, 22(12). doi: [10.3390/molecules22122162](https://doi.org/10.3390/molecules22122162).
- EMA (2005) *Public statement on the use of herbal medicinal products containing methyleugenol*, p. 5. URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-methyleugenol_en.pdf. (Consulté le 20/03/20)
- EMA (2013) *Assessment report on Melaleuca alternifolia (Maiden and Betch) Cheel, M. linariifolia Smith, M. dissitiflora F. Mueller and/or other species of Melaleuca, aetheroleum*, p. 73. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-melaleuca-alternifolia-maiden-betch-cheel-m-linariifolia-smith-m/other-species-melaleuca-aetheroleum_en.pdf. (Consulté le 17/03/20)
- Evandri, M. G. *et al.* (2005) 'The antimutagenic activity of *Lavandula angustifolia* (lavender) essential oil in the bacterial reverse mutation assay', *Food and Chemical Toxicology*, 43(9), pp. 1381–1387. doi: [10.1016/j.fct.2005.03.013](https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.03.013).
- Fang, F. *et al.* (2016) 'In vitro activity of ten essential oils against *Sarcoptes scabiei*', *Parasites & Vectors*, 9(1), p. 594. doi: [10.1186/s13071-016-1889-3](https://doi.org/10.1186/s13071-016-1889-3).
- Fletcher, J. P. *et al.* (2005) 'An evaluation of the mutagenic potential of commercially available tea tree oil in the United Kingdom', *International Journal of Aromatherapy*, 15(2), pp. 81–86. doi: [10.1016/j.ijat.2005.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ijat.2005.03.004).
- Florin, I. *et al.* (1980) 'Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test', *Toxicology*, 15(3), pp. 219–232. doi: [10.1016/0300-483X\(80\)90055-4](https://doi.org/10.1016/0300-483X(80)90055-4).
- Garneau, F.-X. *et al.* (2012) 'Chemical composition of the hydrosol and the essential oil of three different species of the pinaceae family : *Picea glauca* (moench) voss., *picea mariana* (mill.) b.s.p., and *abies balsamea* (l.) mill.', *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 15(2), pp. 227–236. doi: [10.1080/0972060X.2012.10644040](https://doi.org/10.1080/0972060X.2012.10644040).
- Gilani, G., Mahmood, Z. et Hussain, M. (2013) 'Preliminary evaluation of antimicrobial activity of cream formulated with essential oil of *Trachyspermum ammi*', *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 26, pp. 893–6.
- Golomazou, E. *et al.* (2016) 'Anaesthetic and genotoxic effect of medicinal plant extracts in gilthead seabream (*Sparus aurata* L.)', *Aquaculture*, 464, pp. 673–682. doi: [10.1016/j.aquaculture.2016.08.017](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.08.017).
- Gomes-Carneiro, M. R. *et al.* (2005) 'Evaluation of β -myrcene, α -terpinene and (+)- and (-)- α -pinene in the Salmonella/microsome assay', *Food and Chemical Toxicology*, 43(2), pp. 247–252. doi: [10.1016/j.fct.2004.09.011](https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.09.011).

- Gomes-Carneiro, M. R., Felzenszwalb, I. et Paumgartten, F. J. R. (1998) 'Mutagenicity testing of (±)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (–)-menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay', *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 416(1), pp. 129–136. doi: [10.1016/S1383-5718\(98\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(98)00077-1).
- Halcon, L. et Milkus, K. (2004) 'Staphylococcus aureus and wounds: A review of tea tree oil as a promising antimicrobial', *American Journal of Infection Control*, 32(7), pp. 402–408. doi: [10.1016/j.ajic.2003.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2003.12.008).
- Hammer, K. A. et al. (2006) 'A review of the toxicity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil', *Food and Chemical Toxicology*, 44(5), pp. 616–625. doi: [10.1016/j.fct.2005.09.001](https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.09.001).
- Herrmann, K. et al. (2012) 'Identification of human and murine sulfotransferases able to activate hydroxylated metabolites of methyleugenol to mutagens in Salmonella typhimurium and detection of associated DNA adducts using UPLC-MS/MS methods', *Mutagenesis*, 27(4), pp. 453–462. doi: [10.1093/mutage/ges004](https://doi.org/10.1093/mutage/ges004).
- Howes, A. J., Chan, V. S. W. et Caldwell, J. (1990) 'Structure-specificity of the genotoxicity of some naturally occurring alkenylbenzenes determined by the unscheduled DNA synthesis assay in rat hepatocytes', *Food and Chemical Toxicology*, 28(8), pp. 537–542. doi: [10.1016/0278-6915\(90\)90152-D](https://doi.org/10.1016/0278-6915(90)90152-D).
- ICP Firefly Pty Ltd (2005). 'In vivo micronucleus test of Australian Tea Tree Oil (Melaleuca alternifolia)'. Batch ATTIA/0501.
- INAO (2020) *Agriculture Biologique*. URL: [/Les-signes-officiels-de-la-qualite-et-de-l-origine-SIQO/Agriculture-Biologique](https://www.inao.gouv.fr/les-signes-officiels-de-la-qualite-et-de-l-origine-siqo-agriculture-biologique) (Consulté le 10/05/20).
- Inserm (2018) *Résistance aux antibiotiques*. URL: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques> (Consulté le 27/04/20).
- Ireland, B. F. et al. (2002) 'Chemical variation in the leaf essential oil of Melaleuca quinquenervia (Cav.) S.T. Blake', *Biochemical Systematics and Ecology*, 30(5), pp. 457–470. doi: [10.1016/S0305-1978\(01\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(01)00112-0).
- Ishidate, M. et al. (1984) 'Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan', *Food and Chemical Toxicology*, 22(8), pp. 623–636. doi: [10.1016/0278-6915\(84\)90271-0](https://doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0).
- ITAB et Anses (2017) *TRAIT'BIO : un état des lieux des méthodes de traitements alternatifs utilisés en production de poulet de chair biologique*, p. 4. URL: https://abiodoc.docressources.fr/doc_num.php?explnum_id=2926 (Consulté le 03/05/20).
- Jain, N. et al. (2018) 'Chemical composition, toxicity and antidermatophytic activity of essential oil of trachyspermum ammi', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(1), pp. 135–142. doi: [10.4172/pharmaceutical-sciences.1000338](https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000338).
- Jantan, I. B. et al. (2008) 'Correlation between chemical composition and antifungal activity of the essential oils of eight Cinnamomum species', *Pharmaceutical Biology*, 46(6), pp. 406–412. doi: [10.1080/13880200802055859](https://doi.org/10.1080/13880200802055859).
- Jazet Dongmo, P. M. et al. (2007) 'Chemical composition, antiradical and antifungal activities of essential oil of the leaves of cinnamomum zeylanicum blume from Cameroon', *Natural Product Communications*, 2(12), pp. 1287–1290.
- JECFA (2009) *Safety evaluation of certain food additives*. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44063> (Consulté le 14/04/20).
- Jemaa, M. B. et al. (2018) 'Nanoencapsulated Thymus capitatus essential oil as natural preservative', *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 45, pp. 92–97. doi: [10.1016/j.ifset.2017.08.017](https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.08.017).

- Jenner, P. M. *et al.* (1964) 'Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity', *Food and Cosmetics Toxicology*, 2, pp. 327–343. doi: [10.1016/S0015-6264\(64\)80192-9](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(64)80192-9).
- Jeune, D. (2011) *Pratiques de médecines alternatives en élevage bovin français*. Thèse de doctorat vétérinaire. Université Claude-Bernard, Lyon. URL: http://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2011lyon086.pdf.
- Jin, M. *et al.* (2013) 'In vivo genotoxicity of methyleugenol in gpt delta transgenic rats following medium-Term exposure', *Toxicological Sciences*, 131(2), pp. 387–394. doi: [10.1093/toxsci/kfs294](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs294).
- Jirovetz, L. *et al.* (2001) 'Analysis of cinnamomum zeylanicum blume leaf oil from South India', *Journal of Essential Oil Research*, 13(6), pp. 442–443. doi: [10.1080/10412905.2001.9699721](https://doi.org/10.1080/10412905.2001.9699721).
- Jones, L.J. (2004) *Methyl eugenol: twenty-eight day repeated dose oral (dietary and gavage) toxicity study in the rat*. SPL Project Number 1834/002. Unpublished report to the Flavor and Extract Manufacturers Association, Washington, DC, USA. Submitted to WHO by the International Organization of the Flavour Industry, Brussels, Belgium.
- Joshi, R. K. (2019) 'Chemical disparity in the oil from leaves of Cinnamomum zeylanicum Blume', *Flavour and Fragrance Journal*, 34(6), pp. 443–449. doi: [10.1002/ffj.3524](https://doi.org/10.1002/ffj.3524).
- Karpouhtsis, I. *et al.* (1998) 'Insecticidal and genotoxic activities of oregano essential oils.', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(3), pp. 1111–1115.
- Keating, J.W (1972). *Acute toxicity study in rats and rabbits*. Unpublished report to the Research Institute for Fragrance Materials, Woodcliff Lake, NJ, USA.
- Kedia, A. *et al.* (2015) 'Trachyspermum ammi L. essential oil as plant based preservative in food system', *Industrial Crops and Products*, 69, pp. 104–109. doi: [10.1016/j.indcrop.2015.02.013](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.02.013).
- KN, S. K. *et al.* (2012) 'Chemoprofile of tvakpatra; Leaves of Cinnamomum verum J.S. Presl', *Pharmacognosy Journal*, 4, pp. 26–30. doi: [10.5530/pj.2012.34.5](https://doi.org/10.5530/pj.2012.34.5).
- Kim, D. *et al.* (2002). Tea tree oil administered orally induces specific neurotoxicity in rats. Abstracts of the American Chemical Society National Meeting, Orlando, FLA, USA, p. 114.
- Koutsaviti, A. *et al.* (2018) 'Chemical composition and fumigant activity of essential oils from six plant families against Sitophilus oryzae (Col: Curculionidae)', *Journal of Pest Science*, 91(2), pp. 873–886. doi: [10.1007/s10340-017-0934-0](https://doi.org/10.1007/s10340-017-0934-0).
- Lemaître, A. (2003) *Un élément de santé publique vétérinaire : la protection des animaux de rente*. Thèse de doctorat vétérinaire. Université de Créteil. URL: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=432>.
- May, P. (2014) *Guide pratique de phyto-aromathérapie pour les animaux de compagnie*. Med'Com, pp. 255.
- Miguel, M. G. *et al.* (2015) 'Antioxidant and Antiproliferative Activities of the Essential Oils from Thymbra capitata and Thymus Species Grown in Portugal', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. doi: [10.1155/2015/851721](https://doi.org/10.1155/2015/851721).
- Miller, E. C. *et al.* (1983) 'Structure-Activity Studies of the Carcinogenicities in the Mouse and Rat of Some Naturally Occurring and Synthetic Alkenylbenzene Derivatives Related to Safrole and Estragole', *Cancer Research*. American Association for Cancer Research, 43(3), pp. 1124–1134.
- Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation (2019). *Plan EcoAntibio 2012-2017: lutte contre l'antibiorésistance*. URL: <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance> (Consulté le 04/05/20).

- Mohammed, M. J., Tadros, M. G. et Michel, H. E. (2020) 'Geraniol protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats: Possible role of MAPK and PPAR- γ signaling pathways', *Food and Chemical Toxicology*, 139. doi: [10.1016/j.fct.2020.111251](https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111251).
- Mohd Fuat, A. R. *et al.* (2006) 'Mycoflora, cytotoxicity, and DNA interaction of polyherbal products from Malaysia', *Pharmaceutical Biology*, 44(1), pp. 23–31. doi: [10.1080/13880200500530500](https://doi.org/10.1080/13880200500530500).
- Monteiro, I. N. *et al.* (2017) 'Chemical composition and acaricide activity of an essential oil from a rare chemotype of *Cinnamomum verum* Presl on *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae)', *Veterinary Parasitology*, 238, pp. 54–57. doi: [10.1016/j.vetpar.2017.03.016](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.03.016).
- Morgareidge, K. (1972) *Teratologic evaluation of FDA 71-28 (nutmeg oil)*. Contract No. FDA 71-260. Unpublished report to the Flavor and Extract Manufacturers Association, Washington, DC, USA. Submitted to WHO by the International Organization of the Flavour Industry, Brussels, Belgium.
- Mortelmans, K. *et al.* (1986) 'Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals', *Environmental Mutagenesis*, 8(S7), pp. 1–55. doi: [10.1002/em.2860080702](https://doi.org/10.1002/em.2860080702).
- Murbach Teles Andrade, B. F. *et al.* (2014) 'Cymbopogon martinii essential oil and geraniol at noncytotoxic concentrations exerted immunomodulatory/anti-inflammatory effects in human monocytes', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(10), pp. 1491–1496. doi: [10.1111/jphp.12278](https://doi.org/10.1111/jphp.12278).
- Murbach Teles Andrade, B. F. *et al.* (2018) 'The impact of Cymbopogon martinii essential oil on Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes strains and its interaction with keratinocytes', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70. doi: [10.1111/jphp.13011](https://doi.org/10.1111/jphp.13011).
- Muturi, E. J. *et al.* (2020) 'Leptospermum scoparium essential oil is a promising source of mosquito larvicide and its toxicity is enhanced by a biobased emulsifier', *PLOS ONE*. Public Library of Science, 15(2), p. e0229076. doi: [10.1371/journal.pone.0229076](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229076).
- Najar, B. *et al.* (2020) 'Chemical Composition and in Vitro Cytotoxic Screening of Sixteen Commercial Essential Oils on Five Cancer Cell Lines', *Chemistry and Biodiversity*, 17(1). doi: [10.1002/cbdv.201900478](https://doi.org/10.1002/cbdv.201900478).
- National Toxicology Program (2000) *NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of methyleugenol in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies)*. URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr491.pdf.
- OMS (2018) *Résistance aux antimicrobiens*. URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance-aux-antimicrobiens> (Consulté le 04/05/20).
- O'Neill, J. (2014) *Antimicrobial Resistance : Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*, p. 16. URL: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf (Consulté le 24/04/20).
- Opdyke, D. L. J. (ed.) (1979a) 'Cinnamon leaf oil, Ceylon', in *Monographs on Fragrance Raw Materials*. Pergamon, p. 218. doi: [10.1016/B978-0-08-023775-6.50159-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-023775-6.50159-4).
- Opdyke, D. L. J. (ed.) (1979b) 'Geranium oil moroccan', in *Monographs on Fragrance Raw Materials*. Pergamon, p. 398. doi: [10.1016/B978-0-08-023775-6.50284-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-023775-6.50284-8).
- Opdyke, D. L. J. (1979c) 'Palmarosa oil', *Monographs on Fragrance Raw Materials*, 12(7), p. 614. doi: [10.1016/0015-6264\(74\)90198-9](https://doi.org/10.1016/0015-6264(74)90198-9).
- Opdyke, D. L. J. (ed.) (1979d) 'Spike lavender oil', in *Monographs on Fragrance Raw Materials*. Pergamon, p. 488. doi: [10.1016/B978-0-08-023775-6.50359-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-023775-6.50359-3).

- Opdyke, D. L. J., (1979e). 'Cajeput oil', *Food and Cosmetics Toxicology*, 14, p. 701. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(76\)80081-8](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(76)80081-8)
- Opdyke, D. L. J. (1992) 'Spruce oil', *Food and Chemical Toxicology*, 30, pp. 117–118. doi: [10.1016/0278-6915\(92\)90266-N](https://doi.org/10.1016/0278-6915(92)90266-N).
- Orchard, A. *et al.* (2019) *The Influence of Carrier Oils on the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of Essential Oils, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Hindawi. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6981305>.
- Osborne, B.E. *et al.* (1981). *A 91-day single dose level dietary study of eugenyl methyl ether and isoeugenyl methyl ether in the albino rat*. Bio-Research Laboratories Ltd. Confidential Research Report No. 9203. Unpublished report to the Flavor and Extract Manufacturers Association, Washington, DC, USA. Submitted to WHO by the International Organization of the Flavour Industry, Brussels, Belgium.
- Paranagama, P. A. *et al.* (2001) 'A comparison of essential oil constituents of bark, leaf, root and fruit of cinnamon (*cinnamomum zeylanicum blum*) grown in Sri Lanka', *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, 29(3–4), pp. 147–153. doi: [10.4038/jnsfsr.v29i3-4.2613](https://doi.org/10.4038/jnsfsr.v29i3-4.2613).
- Pereira, T. S. *et al.* (2014) 'In vitro genotoxicity of Melaleuca alternifolia essential oil in human lymphocytes', *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), pp. 852–857. doi: [10.1016/j.jep.2013.11.045](https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.045).
- Petrachianan, T. *et al.* (2019) 'Screening of acetylcholinesterase inhibitory activity in essential oil from Myrtaceae', *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(1), pp. 63–68.
- Pinna, R. *et al.* (2019) 'Antimicrobial Effect of Thymus capitatus and Citrus limon var. pompia as Raw Extracts and Nanovesicles', *Pharmaceutics*, 11(5). doi: [10.3390/pharmaceutics11050234](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050234).
- Pino, O. *et al.* (2011) 'Chemical composition and pesticidal activity of Melaleuca quinquenervia (Cav) S.T. Blake essential oil.', *Revista de Protección Vegetal*. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, 26(3), pp. 177–186.
- Poaty, B. *et al.* (2015) 'Composition, antimicrobial and antioxidant activities of seven essential oils from the North American boreal forest', *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(6), pp. 907–919. doi: [10.1007/s11274-015-1845-y](https://doi.org/10.1007/s11274-015-1845-y).
- Randerath, K., *et al.* (1984) '32P-Post-labelling analysis of DNA adducts formed in the livers of animals treated with safrole, estragole and other naturally-occurring alkenylbenzenes. I. Adult female CD-1 mice', *Carcinogenesis*, 5(12), 1613–1622.
- Rizzo, R. *et al.* (2020) 'Developing green insecticides to manage olive fruit flies? Ingestion toxicity of four essential oils in protein baits on Bactrocera oleae', *Industrial Crops and Products*, 143. doi: [10.1016/j.indcrop.2019.111884](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111884).
- Roe FJ *et al.* (1979). 'Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice', *Journal of environmental pathology and toxicology*, 2(3):799-819.
- Russell, M. (1999) Toxicology of tea tree oil. In: Southwell, I., Lowe, R. (Eds.), *Tea Tree: The Genus Melaleuca*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 191–201.
- Saoud, I. *et al.* (2013) 'Chemical composition, weed killer and antifungal activities of Tunisian thyme (Thymus capitatus Hoff. et Link.) essential oils.', *Acta Alimentaria (Budapest)*. Akadémiai Kiadó, 42(3), pp. 417–427.
- Sasaki, YüF., Imanishi, H., Ohta et T., Shirasu, Y., (1989). 'Modifying effects of components of plant essence of the induction of sister-chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary cells', *Mutation Research Letters* 226, 103–110. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(89\)90051-1](https://doi.org/10.1016/0165-7992(89)90051-1)

- Schiestl, R. H. *et al.* (1989) 'Safrole, eugenol and methyleugenol induce intrachromosomal recombination in yeast', *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 224(4), pp. 427–436. doi: [10.1016/0165-1218\(89\)90067-0](https://doi.org/10.1016/0165-1218(89)90067-0).
- Schilcher H. et Leuschner F. (1997). [The potential nephrotoxic effects of essential juniper oil]. *Arzneimittel-Forschung*, 47(7):855-858.
- Schmidt, E. *et al.* (2006) 'Composition and antioxidant activities of the essential oil of cinnamon (*cinnamomum zeylanicum blume*) leaves from Sri Lanka', *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 9(2), pp. 170–182. doi: [10.1080/0972060X.2006.10643490](https://doi.org/10.1080/0972060X.2006.10643490).
- Schnitzler, P., Wiesenhofer, K. et Reichling, J. (2008) 'Comparative study on the cytotoxicity of different Myrtaceae essential oils on cultured Vero and RC-37 cells', *Pharmazie*, 63(11), pp. 830–835. doi: [10.1691/ph.2008.8597](https://doi.org/10.1691/ph.2008.8597).
- Sekizawa, J. et Shibamoto, T. (1982) 'Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems', *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 101(2), pp. 127–140. doi: [10.1016/0165-1218\(82\)90003-9](https://doi.org/10.1016/0165-1218(82)90003-9).
- Siddique, S. *et al.* (2017) 'Chemical composition and insecticidal activities of essential oils of Myrtaceae against *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae).', *Polish Journal of Environmental Studies*. HARD Publishing Company, 26(4), pp. 1653–1662.
- Siddiqui, M. J., Aslam, A. et Khan, T. (2019) 'Comparison and evaluation of different seed extracts of *Trachyspermum ammi* for immunomodulatory effect on cell-mediated immunity through delayed-type hypersensitivity assay skin thickness method', *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 11(1), p. 43. doi: [10.4103/JPBS.JPBS_174_18](https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_174_18).
- Sinha, S. *et al.* (2014) 'Evaluation of toxicity of essential oils palmarosa, citronella, lemongrass and vetiver in human lymphocytes', *Food and Chemical Toxicology*, 68, pp. 71–77. doi: [10.1016/j.fct.2014.02.036](https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.02.036).
- Sinha, S., Biswas, D. et Mukherjee, A. (2011) 'Antigenotoxic and antioxidant activities of palmarosa and citronella essential oils', *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), pp. 1521–1527. doi: [10.1016/j.jep.2011.08.046](https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.08.046).
- Smith, B. *et al.* (2010) 'Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic: Example: Methyleugenol, CASRN: 93-15-2', *Food and Chemical Toxicology*. (Application of the Margin of Exposure (MoE) Approach to Substances in Food that are Genotoxic and Carcinogenic), 48, pp. S89–S97. doi: [10.1016/j.fct.2009.10.036](https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.10.036).
- Spagnoletti, A. *et al.* (2016) 'Chemical Composition and Bio-efficacy of Essential Oils from Italian Aromatic Plants: *Mentha suaveolens*, *Coridothymus capitatus*, *Origanum hirtum* and *Rosmarinus officinalis*', *Natural Product Communications*, 11(10), pp. 1517–1520.
- Spoor, D. C. A. *et al.* (2006) 'Selected plant species from the Cree pharmacopoeia of northern Quebec possess anti-diabetic potential', *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 84(8–9), pp. 847–858. doi: [10.1139/Y06-018](https://doi.org/10.1139/Y06-018).
- Srivastava, K. C. (1988) 'Extract of a spice - Omum (*Trachyspermum ammi*)-shows antiaggregatory effects and alters arachidonic acid metabolism in human platelets', *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 33(1), pp. 1–6. doi: [10.1016/0952-3278\(88\)90115-9](https://doi.org/10.1016/0952-3278(88)90115-9).
- Tadtong, S. *et al.* (2016) 'Antimicrobial constituents and effects of blended eucalyptus, rosemary, patchouli, pine, and cajuput essential oils', *Natural Product Communications*, 11(2), pp. 267–270.
- Vazirian, M. *et al.* (2018) 'Toxicity evaluation of essential oil of *trachyspermum ammi* in acute and sub-chronic toxicity experiments', *Journal of Medicinal Plants*, 17(69), pp. 70–77.

Wheeler, G. S. *et al.* (2007) 'Intraspecific variation of Melaleuca quinquenervia leaf oils in its naturalized range in Florida, the Caribbean, and Hawaii', *Biochemical Systematics and Ecology*, 35(8), pp. 489–500. doi: [10.1016/j.bse.2007.03.007](https://doi.org/10.1016/j.bse.2007.03.007).

Winnett, V. *et al.* (2017) 'Inhibition of Klebsiella pneumoniae growth by selected Australian plants: natural approaches for the prevention and management of ankylosing spondylitis', *Inflammopharmacology*, 25(2), pp. 223–235. doi: [10.1007/s10787-017-0328-1](https://doi.org/10.1007/s10787-017-0328-1).

Yavuz, D. O. *et al.* (2017) 'Identification of potential therapeutic role of thymus capitatus essential oil using cellular imaging', in *Procedia Computer Science*, pp. 961–966. doi: [10.1016/j.procs.2017.11.332](https://doi.org/10.1016/j.procs.2017.11.332).

Yen, H.-F. *et al.* (2012) 'Cytotoxicity, anti-platelet aggregation assay and chemical components analysis of thirty-eight kinds of essential oils', *Journal of Food and Drug Analysis*, 20(2), pp. 478-483+556. doi: [10.6227/jfda.2012200207](https://doi.org/10.6227/jfda.2012200207).

Zairi, A. *et al.* (2019) 'Chemical composition, Fatty acids profile and Biological properties of Thymus capitatus (L.) Hoffmanns, essential Oil', *Scientific Reports*, 9(1). doi: [10.1038/s41598-019-56580-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56580-y).

Législation et réglementation

Article D4211-13 du Code de la Santé Publique

Arrêté du 22 juillet 2015 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine vétérinaire

Arrêté du 4 mai 2010 relatif à la fixation par le vétérinaire du temps d'attente applicable lors de l'administration d'un médicament en application de l'article L. 5143-4 du code de la santé publique

Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires

Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

Décision de la Commission du 21 novembre 2008 établissant une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes.

Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique

Décret n° 2013-752 du 16 août 2013 portant diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires

Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires

Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt

Règlement (CE) n° 889/2008 de la Commission du 5 septembre 2008 portant modalités d'application du règlement (CE) n° 834/2007 du Conseil relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques en ce qui concerne la production biologique, l'étiquetage et les contrôles

Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil

Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale

Règlement (CE) n° 1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés

Annexes

Annexe I : Liste des huiles essentielles et des plantes sélectionnées

La liste de plantes et d'huiles essentielles obtenues par l'application de critères de sélection est présentée dans le tableau ci-dessous. Il s'agit de substances végétales « d'usage très fréquent » chez les animaux de production et aux propriétés anti-bactériennes, d'après la liste fournie par le RéPAAS présentée dans la partie II.

Plantes	
Ail	<i>Allium sativum</i>
Astragale	<i>Astragalus membranaceus</i>
Busserole	<i>Arctostaphylos uvaursi</i>
Cassis	<i>Ribes nigrum</i>
Echinacée pourpre	<i>Echinacea purpurea</i>
Piloselle	<i>Hieracium pilosella</i>
Thym	<i>Thymus vulgaris</i>
Huiles essentielles	
Ajowan	<i>Trachyspermum ammi</i>
Bois de Hô	<i>Cinnamomum camphora CT Linalol</i>
Cajeput	<i>Melaleuca cajuputi</i>
Cannelle de Ceylan (écorce)	<i>Cinnamomum verum = Cinnamomum zeylanici</i>
Cannelle de Ceylan (feuille)	<i>Cinnamomum verum = Cinnamomum zeylanici</i>
Cannelle de Chine	<i>Cinnamomum cassia</i>
Citron jaune	<i>Citrus limon</i>
Clou de Girofle	<i>Eugenia caryophyllata = Syzygium aromaticum</i>
Epinette noire	<i>Picea mariana</i>
Eucalyptus globuleux	<i>Eucalyptus globulus</i>
Géranium rosat de Chine ou d'Égypte	<i>Pelargonium graveolens</i>
Laurier noble	<i>Laurus nobilis</i>
Lavande aspic	<i>Lavandula spica = Lavandula latifolia</i>

Manuka	<i>Leptospermum scoparium</i>
Marjolaine à coquilles CT Thujanol	<i>Origanum marjorana CT Thujanol</i>
Menthe poivrée	<i>Mentha piperita</i>
Néroli	<i>Citrus aurantium</i>
Niaouli	<i>Melaleuca quinquenervia</i>
Origan compact	<i>Origanum compactum = Origanum vulgare</i>
Origan d'Espagne	<i>Corydanthus capitatus</i>
Origan vert de Grèce	<i>Origanum heracleoticum</i>
Palmarosa	<i>Cymbopogon martini</i>
Ravintsara	<i>Cinnamomum camphora CT cinéole</i>
Romarin à cinéole	<i>Rosmarinus officinalis CT Cinéole</i>
Sarriette des jardins	<i>Satureja hortensis</i>
Tea tree	<i>Melaleuca alternifolia</i>
Thuja occidental	<i>Thuja occidentalis</i>
Thym à linalol de Provence	<i>Thymus vulgaris CT linalol</i>
Thym à thujanol de Provence	<i>Thymus vulgaris CT Thujanol</i>
Thym à thymol	<i>Thymus vulgaris CT Thymol</i>
Thym à carvacrol	<i>Thymus vulgaris CT Carvacrol</i>
Thym à géraniol	<i>Thymus vulgaris CT Géraniol</i>

Annexe II : Interrogation des bases de données

Huile essentielle étudiée	Base de données interrogée	Recherche effectuée	Date	Nombre de résultats obtenus	Nombre de publications utilisées
Tea tree	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("melaleuca alternifolia")) OR (TITLE-ABS-KEY ("tea tree"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*))) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "VETE"))	23/04/20	221	19
	Pubmed	(("melaleuca alternifolia") OR ("tea tree")) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	05/05/20	138	
	CAB Abstracts	(("melaleuca alternifolia") OR ("tea tree")) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*))	05/05/20	194	
Ajowan	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("trachyspermum ammi")) OR (TITLE-ABS-KEY (ajowan))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*)))	13/03/2020	109	11
	Pubmed	(("trachyspermum ammi") OR (ajowan)) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	13/03/20	69	
	CAB Abstracts	(("trachyspermum ammi") OR (ajowan)) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*))	13/03/20	135	
Cajeput	Scopus	((TITLE-ABS-KEY (cajeput)) OR (TITLE-ABS-KEY (cajuput)) OR (TITLE-ABS-KEY ("melaleuca cajuputi"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*)))	23/04/20	27	9
	Pubmed	(("melaleuca cajuputi") OR (cajuput) OR (cajeput)) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	17/03/20	110	

Huile essentielle étudiée	Base de données interrogée	Recherche effectuée	Date	Nombre de résultats obtenus	Nombre de publications utilisées
	CAB Abstracts	((("melaleuca cajuputi") OR (cajuput) OR (cajeput)) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*)))	17/03/20	20	
Epinette noire	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("picea mariana")) OR (TITLE-ABS-KEY ("black spruce"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*)))	31/03/20	44	7
	Pubmed	((("picea mariana") OR ("black spruce")) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	03/04/20	13	
	CAB Abstracts	((("picea mariana") OR ("black spruce")) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*)))	03/04/20	73	
Cannelle de Ceylan (feuilles)	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("cinnamomum verum")) OR (TITLE-ABS-KEY ("cinnamomum zeylanicum")) OR (TITLE-ABS-KEY (cinnamomum AND leaf))) AND (TITLE-ABS-KEY (leaf)) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*)))	06/04/20	144	11
	Pubmed	((("cinnamomum verum") OR ("cinnamomum zeylanicum") OR cinnamomum)) AND (leaf OR leaves) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	06/04/20	53	
	CAB Abstracts	((("cinnamomum verum") OR ("cinnamomum zeylanici") OR (cinnamon)) AND (leaf OR leaves) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*)))	06/04/20	94	
Manuka	Scopus	((TITLE-ABS-KEY (manuka)) OR (TITLE-ABS-KEY ("leptospermum scoparium"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*)))	09/04/20	58	4
	Pubmed	((("leptospermum scoparium") OR (manuka)) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	19/04/20	49	
	CAB	((("leptospermum scoparium") OR	19/04/20	44	

Huile essentielle étudiée	Base de données interrogée	Recherche effectuée	Date	Nombre de résultats obtenus	Nombre de publications utilisées
	Abstracts	(manuka) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*))			
Géranium rosat	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("pelargonium graveolens")) OR (TITLE-ABS-KEY (rose AND geranium))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*)))	03/05/20	57	3
	Pubmed	((geranium oil) OR pelargonium graveolens) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	13/05/20	52	
	CAB Abstracts	("pelargonium graveolens") OR ("rose geranium") AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*))	13/05/20	46	
Lavande aspic	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("lavandula spica")) OR (TITLE-ABS-KEY ("lavandula latifolia")) OR (TITLE-ABS-KEY (spike AND lavender))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (mutagen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (teratogen*)) OR (TITLE-ABS-KEY (carcinogen*)))	13/05/2020	11	2
	Pubmed	((("lavandula spica") OR ("lavandula latifolia") OR (spike lavender))) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	13/05/20	4	
	CAB Abstracts	("lavandula spica") OR ("lavandula latifolia") OR ("spike lavender") AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*))	13/05/20	11	
Palmarosa	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("cymbopogon martini" OR "cymbopogon martinii")) OR (TITLE-ABS-KEY (palmarosa))) AND (TITLE-ABS-KEY (*toxic* OR mutagen* OR teratogen* OR carcinogen*))	18/05/20	52	8
	Pubmed	((cymbopogon martini) OR palmarosa) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	19/05/20	19	
	CAB Abstracts	("cymbopogon martini") OR ("cymbopogon martinii") OR (palmarosa) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*))	19/05/20	66	
Niaouli	Scopus	((TITLE-ABS-KEY (niaouli)) OR (TITLE-	24/05/20	30	8

Huile essentielle étudiée	Base de données interrogée	Recherche effectuée	Date	Nombre de résultats obtenus	Nombre de publications utilisées
		ABS-KEY ("melaleuca quinquenervia"))) AND (TITLE-ABS-KEY (*toxic* OR mutagen* OR teratogen* OR carcinogen*))			
	Pubmed	((("melaleuca quinquenervia") OR (niaouli)) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	28/05/20	114	
	CAB Abstracts	(((*toxic*) OR (mutagen*) OR (teratogen*) OR (carcinogen*)) AND (("niaouli" OR "Melaleuca quinquenervia"))	28/05/20	30	
Origan d'Espagne	Scopus	((TITLE-ABS-KEY ("spanish oregano")) OR (TITLE-ABS-KEY ("thymbra capitata")) OR (TITLE-ABS-KEY ("thymus capitatus")) OR (TITLE-ABS-KEY ("corydothymus capitatus"))) AND (TITLE-ABS-KEY (*toxic* OR mutagen* OR teratogen* OR carcinogen*))	29/05/20	48	16
	Pubmed	((("thymbra capitata") OR ("spanish oregano") OR ("thymus capitatus") OR ("corydothymus capitatus"))) AND (((((((genotoxic*) OR reprotoxic*) OR toxic*) OR teratogen*) OR carcinogen*) OR mutagen*) OR cytotoxic*))	30/05/20	22	
	CAB Abstracts	((("corydothymus capitatus") OR ("thymbra capitata") OR ("thymus capitatus") OR (spanish oregano)) AND ((teratogen*) OR (carcinogen*) OR (mutagen*) OR (*toxic*)))	30/05/20	62	
Méthyl-eugénol	Scopus	((TITLE-ABS-KEY (<i>methyleugenol</i>)) OR (TITLE-ABS-KEY ("methyl eugenol"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (*toxic*)) OR (TITLE-ABS-KEY (<i>mutagen*</i>)) OR (TITLE-ABS-KEY (<i>teratogen*</i>)) OR (TITLE-ABS-KEY (<i>carcinogen*</i>)))	11/05/20	347	13

Annexe III : Plan de gestion des données de la recherche et modalités de partage des références bibliographiques

1. Description des données et collecte ou réutilisation de données existantes

Les données recueillies sont des références bibliographiques scientifiques traitant des huiles essentielles et des plantes. Ce sont des références principalement d'articles ou de livres. Elles ont été recherchées dans les bases de données bibliographiques Scopus, Pubmed et CAB Abstracts. Les références bibliographiques sont enregistrées sous le logiciel Zotero et les documents numériques récupérés sont stockés sous format pdf via Zotero.

2. Documentation et qualité des données

Les données ont été organisées dans le logiciel Zotero sous forme de dossiers portant le nom de l'huile essentielle ou du composant étudié.

La qualité des données est assurée par la consultation de bases de données reconnues internationalement par la communauté scientifique. La pertinence des résultats de la recherche bibliographique a été évaluée par la lecture des titres et des résumés, si besoin du document entier.

La section « matériels et méthodes » des publications a été consultée, et lorsque cela était possible, comparée avec une ligne directrice OCDE ou un protocole standardisé.

3. Stockage et sauvegarde pendant le processus de recherche

Les données sont sauvegardées quotidiennement sur un poste fixe, une clé USB et un ordinateur portable. Une sauvegarde de la bibliothèque Zotero est aussi réalisée sur le réseau interne de l'institution, qui bénéficie de sauvegardes journalières automatiques. Elle occupe 2,4 Mo sans les fichiers.

Les échanges de données se font par messagerie sécurisée. La sauvegarde sur le réseau interne de l'institution bénéficie aussi d'une procédure de sécurité.

4. Exigences légales et éthiques, codes de conduite

Les publications étudiées sont disponibles dans les bases de données. Lorsque des données issues de publications sont utilisées, les références sont citées.

Pour leur utilisation, il faudra vérifier pour certaines plantes natives, très géolocalisées, qu'il n'y a pas de risque de "vol de patrimoine" ou biopiraterie.

5. Partage des données et conservation à long terme

La liste des références bibliographiques établie pour ce travail de thèse est mise en intégralité sur un entrepôt de données. L'entrepôt choisi est Zenodo.

Il est en effet possible d'y conserver des données de type texte et de générer un DOI. Les données sont exportées sous un format .rdf permettant d'être récupérées par les logiciels bibliographiques actuels (Zotero, Endnote...). Le document .rdf peut être lu par n'importe quel logiciel de traitement de texte et un fichier .csv, lu par n'importe quel tableur, est également généré.

La liste bibliographique est accessible avec le DOI suivant : 10.5281/zenodo.4061408.

Il est possible d'y accéder directement à partir de ce lien : <https://doi.org/10.5281/zenodo.4061408>.

Vu : L'enseignant Rapporteur

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris

08/10/20



Vu : Le Directeur Général

par interim
De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Oniris

Marc GOGNY



Sandy LECOQ-ESPALLARGAS

Directrice des Etudes
et de la Vie Etudiante

Nantes, le

12/10/20

Vu :

Le Président de la Thèse

Professeur P. LUSTENBERGER

Vu :

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET

Vu et permis d'imprimer

NOM : Guilbault
Prénom : Céline

AROMATHERAPIE VETERINAIRE : ETABLISSEMENT DU PROFIL TOXICOLOGIQUE EN VUE D'UNE EVALUATION DU DANGER POUR LE CONSOMMATEUR DE DENREES ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE

RESUME

Le recours à la phytothérapie et l'aromathérapie vétérinaires est en plein essor dans le contexte de la lutte contre l'antibiorésistance et du développement de l'Agriculture Biologique en France. Peu de spécialités pharmaceutiques vétérinaires à base de plantes sont actuellement disponibles et peu de substances végétales ont un statut LMR.

Le profil toxicologique de onze huiles essentielles et d'un composant, le méthyleugénol, a été étudié à partir des données disponibles dans la littérature scientifique. Des données très partielles ont été trouvées pour dix de ces huiles essentielles. Des données sont disponibles sur l'huile essentielle de Tea tree, il reste cependant une incertitude quant à la présence de méthyleugénol, reconnu cancérigène chez les rongeurs. Compte tenu de l'absence de données toxicologiques robustes, une classification des plantes étudiées n'a pas pu être réalisée.

MOTS CLES

- aromathérapie
- anti-infectieux
- toxicologie
- médecine vétérinaire
- aliment d'origine animale
- consommateur

JURY

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

Rapporteur : Monsieur Hervé Pouliquen, Professeur à Oniris

Assesseur : Monsieur Yassine Mallem, Professeur à Oniris

Membre invité : Madame Sophie Barreteau, Adjoint au directeur, responsable du Département Evaluation Scientifique à l'ANMV

ADRESSE DE L'AUTEUR

21 Rue d'Anjou, La Salle de Vihiers

49310 Chemillé-en-Anjou