



**HAL**  
open science

# Effets immunomodulateurs des huiles essentielles en médecine vétérinaire : étude bibliographique

Paul Viviers

► **To cite this version:**

Paul Viviers. Effets immunomodulateurs des huiles essentielles en médecine vétérinaire : étude bibliographique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04268029

**HAL Id: dumas-04268029**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04268029>**

Submitted on 2 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# EFFETS IMMUNOMODULATEURS DES HUILES ESSENTIELLES EN MEDECINE VETERINAIRE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

---

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**VIVIERS Paul**

**Directeur de thèse : M. Philippe GUERRE**

---

## JURY

PRESIDENTE :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Philippe GUERRE**  
**M. Gilles FOUCRAS**

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



# EFFETS IMMUNOMODULATEURS DES HUILES ESSENTIELLES EN MEDECINE VETERINAIRE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

---

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

*par*

**VIVIERS Paul**

Né le 27/02/1999 à BEZIERS (34)

**Directeur de thèse : M. Philippe GUERRE**

---

## JURY

PRESIDENTE :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Philippe GUERRE**  
**M. Gilles FOUCRAS**

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

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation

**ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire**

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

**PROFESSEURS 2<sup>ème</sup> CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

## **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*  
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

## **MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*  
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*  
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*  
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie Pathologique*

## **INGENIEURS DE RECHERCHE**

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*  
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*  
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*  
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*  
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*  
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*  
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*  
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*  
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*  
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*  
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*  
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

# Remerciements

## **A Monsieur le Professeur Philippe GUERRE**

Professeur à L'École Nationale Vétérinaire de Toulouse en Pharmacologie et Toxicologie,  
Qui m'a encadré tout au long de la réalisation de ce travail,  
Très sincères remerciements.

## **A Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO**

Maître de Conférences à L'École Nationale Vétérinaire de Toulouse en Alimentation Animale,  
Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse,  
Hommages respectueux.

## **A Monsieur le Professeur Gilles FOUCRAS**

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse en Pathologie des Ruminants,  
Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,  
Sincères remerciements.

# Table des matières

Introduction.....	4
I/ Immunité et huiles essentielles : généralités.....	7
A) Les mécanismes de défense.....	7
1) L'immunité innée.....	8
2) L'immunité adaptative.....	10
3) Les cytokines.....	12
B) Les huiles essentielles : obtention.....	15
1) Définition et réglementation.....	15
2) Méthodes d'obtention.....	16
3) Composition et chémotypes.....	17
II/ Effets des huiles essentielles dans le cadre d'une immunité inchangée.....	19
A) Immunostimulation sur animaux sains.....	19
1) Chez l'homme et les carnivores domestiques :.....	19
2) Chez les rongeurs de laboratoire.....	20
3) En élevage porcin.....	21
4) Chez les ruminants.....	22
5) En aviculture.....	23
6) En pisciculture.....	27
B) Études en présence d'un agent infectieux.....	28
1) In vitro.....	29
2) In vivo.....	30
III/ Effets immunomodulateurs des huiles essentielles dans le cadre d'un dérèglement immunitaire iatrogène.....	35
A) In vitro.....	35
1) Immunostimulation.....	35
2) Immunosuppression.....	37
B) In vivo.....	40
1) Processus inflammatoires iatrogènes.....	40
2) Cancers et immunodépression induits.....	43
3) Hypersensibilité et maladies auto-immunes.....	45
IV/ Discussion générale.....	46
A) Synthèse.....	46
B) Limites.....	55
C) Conclusion.....	57

## Liste des figures

**Figure 1** : L'immunité parmi les différentes causes d'inflammation

**Figure 2** : Fonctionnement en réseau des cellules effectrices de l'immunité via les cytokines

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Réponses Th1 et Th2 : cytokines impliquées et conséquences biologiques

**Tableau 2** : rôle majeur des cytokines dans l'immunité

**Tableau 3** : Principales molécules actives des huiles essentielles

**Tableau 4** : Effets immunostimulants des huiles essentielles

**Tableau 5** : Effets immunosuppresseurs des huiles essentielles



# Introduction

L'intérêt pour des médecines alternatives, aussi appelées médecines douces est grandissant dans l'opinion publique, en France (1) comme à l'étranger (2). Ces approches attirent principalement par leur côté « sain », en complément de la médecine traditionnelle. D'après l'OMS (3), ces médecines sont « un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant. ».

Parmi ces pratiques, la phytothérapie est « l'usage à des fins thérapeutiques de parties de plantes médicinales ou d'extraits de plantes, voire d'extraits purifiés, à l'exception de substances isolées», dans laquelle fait partie l'aromathérapie qui est une « branche de la phytothérapie, correspondant à l'utilisation des huiles essentielles à des fins médicales » (4).

En élevage animal comme en santé humaine, les antibiotiques sont l'outil principal utilisé pour lutter contre les phénomènes infectieux. Toutefois, le développement de l'antibiorésistance entraîne une moindre efficacité des traitements antibiotiques ainsi que la mise en place de restriction afin de limiter leur usage en France (5) et en Europe (6). L'utilisation de produits naturels permettant de prévenir ou de traiter les infections est ainsi proposée comme une alternative aux antibiotiques.

Une autre problématique en médecine animale et humaine est l'augmentation des maladies auto-immunes et des phénomènes atopiques, dont les traitements en médecine traditionnelle présentent souvent des effets secondaires importants. Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont notamment fortement utilisés en dermatologie vétérinaire, et peuvent entre-autres induire une hypertension, des atteintes hépatiques, du diabète sucré, des troubles digestifs (ulcères) voire une immunodépression d'une durée supérieure à l'effet recherché (7,8).

C'est dans le cadre de ces deux indications que différentes études ont été réalisées afin de mesurer les effets immunomodulateurs des huiles essentielles : les propriétés anti-infectieuses et immunostimulantes de celles-ci sont recherchées afin de prévenir et lutter contre les phénomènes infectieux en alternative aux antibiotiques, tandis que leurs propriétés immunosuppressives pourraient permettre d'établir de nouveaux traitements lors de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires.

Malgré un lien direct existant entre immunologie et inflammation, les études mettant en évidence des effets anti-inflammatoires stricts ne faisant pas mention d'effets immunologiques impliquant les cellules effectrices de l'immunité ne seront pas abordées ici mais plutôt traités dans une autre thèse d'exercice vétérinaire (9)

Après avoir présenté quelques généralités en immunologie et défini les huiles essentielles, nous présenterons les études scientifiques disponibles permettant d'évaluer les effets immunomodulateurs des huiles essentielles. Cette présentation sera réalisée en deux parties, une première partie visant à analyser les effets des huiles essentielles dans le cadre d'une immunité inchangée, une seconde partie visant à révéler les effets immunomodulateurs des huiles essentielles dans le cadre d'un dérèglement immunitaire iatrogène. La finalité de cette thèse sera d'analyser l'intérêt et les limites de l'utilisation des huiles essentielles comme solutions alternatives à la médecine vétérinaire traditionnelle. Les tableaux 4 et 5 présents en fin de manuscrit synthétisent les effets immunomodulateurs des huiles essentielles et permettent de présenter une vision plus globale du sujet.

Plusieurs modèles sont utilisés pour mettre en évidence les effets des huiles essentielles. Chez les animaux d'élevage, les huiles essentielles sont principalement employées en élevage intensif de porcs, volailles et poissons. Elles sont administrées dans l'alimentation (eau ou nourriture) des animaux pendant une durée variable mais de l'ordre du mois en général, durant la croissance des animaux. A la fin des traitements, des prélèvements individuels (comptages cellulaires, dosages d'immunoglobulines notamment) permettent d'observer les effets immunomodulateurs des huiles essentielles en comparaison avec d'autres groupes témoins. Ces études s'inscrivent pour la plupart dans un cadre plus large questionnant la rentabilité de l'utilisation des huiles essentielles en élevage. Chez les animaux de sport et de loisir, on retrouve peu d'études sur les effets immunomodulateurs des huiles essentielles : aucun modèle ne peut donc être mis en évidence. Concernant les rongeurs, les modèles sont différents des animaux d'élevage : la voie d'administration est variable, et les animaux subissent souvent préalablement ou en simultané des modifications physiopathologiques variables. Dans certaines études les rongeurs sont préalablement mis en contact avec une substance immunogène, permettant de mimer une infection microbienne ou bien un phénomène d'hypersensibilité par exemple. Les prélèvements réalisés varient

également, ils incluent parfois la culture de cellules ex vivo ou encore de l'histologie. Enfin, de nombreuses études in vitro se concentrent sur les effets des huiles essentielles administrées à un type de cellule immunitaire précis, dans l'objectif de comprendre les mécanismes d'action des huiles essentielles sur le système immunitaire.

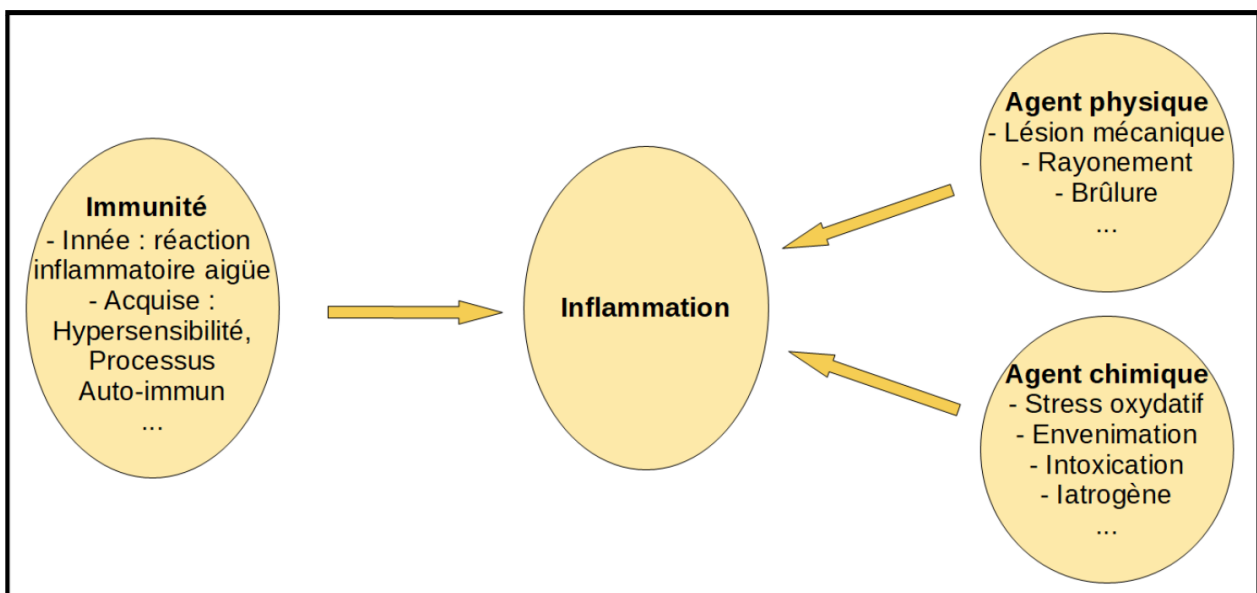
L'innocuité des huiles essentielles ne sera pas abordée ici. En effet, seul un très faible nombre d'études citées font mention d'effets non recherchés. Prouver l'innocuité des huiles essentielles pourrait alors faire l'objet d'un travail à part entière.

# I/ Immunité et huiles essentielles : généralités

## A) Les mécanismes de défense

Le système immunitaire a pour fonction d'empêcher le développement d'éléments pathogènes dans l'organisme, qu'ils soient infectieux ou issus d'éléments modifiés du Soi (tumeurs). L'immunité est divisée en deux parties que sont l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée est rapide mais non spécifique, elle engendre une réaction inflammatoire pouvant parfois causer des dommages aux parties non altérées de l'organisme lors de son emballement. L'immunité adaptative, aussi appelée immunité acquise est quant à elle spécifique, mais nécessite plusieurs jours avant de se mettre en place. Le phénomène de mise en mémoire permet cependant le déclenchement de l'immunité adaptative secondaire, particulièrement efficace et rapide lors de la rencontre réitérée d'un pathogène (10).

Dans ce travail nous avons analysé les effets immunomodulateurs des huiles essentielles. Ils font intervenir les cellules effectrices de l'immunité, qui communiquent entre-elles via les cytokines. Nous mettrons de côté les phénomènes strictement inflammatoires, qui sont parfois une conséquence de phénomènes immunologiques. L'immunité et l'inflammation sont toutefois intimement liés, en effet le système immunitaire est un des acteurs de l'inflammation. D'autres phénomènes non immunologiques peuvent également conduire à de l'inflammation, notamment via le stress oxydatif ou via une action chimique ou physique extérieure (cf figure 1).



**Figure 1** : L'immunité parmi les différentes causes d'inflammation

## 1) L'immunité innée

L'immunité innée se fonde principalement sur le recrutement et l'activation de cellules immunitaires, majoritairement les neutrophiles, au site d'infection afin d'éradiquer le pathogène. Durant les premières phases de l'infection, le pathogène est détecté par les cellules immunitaires résidentes, principalement les macrophages et les monocytes. Ces cellules reconnaissent un pathogène via la présence de molécules à leur surface, appelées PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) qui sont conservées entre germes car nécessaires à leur développement : les lipopolysaccharides (LPS) sont par exemple des glycolipides caractéristiques des bactéries gram négatives, tandis que les mannanes, des polymères de mannose, sont des glycoprotéines présentes à la surface des levures. Le PAMP reconnu entraînera alors différentes réponses, telles que la phagocytose du pathogène afin de permettre dans un second temps la présentation d'un antigène, son opsonisation par les MBP (Mannan-Binding-Proteins) permettant l'activation du système du complément par la voie des lectines, ou encore la transduction du facteur de transcription NF $\kappa$ B (nuclear factor kappa B).

Après reconnaissance du PAMP par les récepteurs des cellules résidentes, ces dernières sécrètent alors diverses cytokines permettant la multiplication et la libération de neutrophiles dans la circulation sanguine à partir des organes lymphoïdes, entraînant alors une leucocytose neutrophilique (10).

La diapédèse est le phénomène par lequel les neutrophiles circulants sont attirés au site de l'infection par différentes molécules permettant d'abord leur adhésion à l'endothélium des vaisseaux sanguins dilatés, puis leur passage à travers cet épithélium, et enfin leur migration vers l'agent infectieux afin de parvenir à son élimination. Les molécules permettant la diapédèse sont majoritairement sécrétées par les cellules immunitaires locales mais aussi par d'autres cellules telles que les cellules endothéliales qui expriment par exemple des molécules d'adhésion à leur surface.

L'élimination du pathogène est réalisée par phagocytose, c'est à dire internalisation de l'agent infectieux dans une vésicule appelée phagosome. Ce processus fait appel à l'intervention du cytosquelette puis à la lyse chimique lors de la fusion du phagosome avec le lysosome, formant alors le phagolysosome. Le lysosome contient des molécules du burst oxydatif, c'est à dire des dérivés oxygénés tels que le peroxyde d'hydrogène et d'autres radicaux hydroxylés, encore

connues sous le nom de « ROS » (reactive oxygen species). Des enzymes de lyse telles que la myeloperoxydase ou encore le lysozyme sont aussi déversées dans le phagolysosome à partir des granules cytoplasmiques du neutrophile (11) . Ces phénomènes de phagocytose et de lyse intracellulaire sont rendus particulièrement efficaces si le pathogène est marqué par le système immunitaire : c'est le phénomène d'opsonisation. Elle a lieu suite à la fixation des anticorps lors de la réponse immunitaire adaptative, ou bien par le système du complément, lors de la réponse immune innée.

Le système du complément est une autre partie de l'immunité innée, qui comprend plus d'une vingtaine de protéines plasmatiques solubles ou récepteurs membranaires qui sont impliqués dans l'élimination d'éléments étrangers du non-soi, dont les anaphylatoxines C3a et C5a. Il peut être activé de trois manières et conduit à la dégradation enzymatique, à la lyse directe de la cellule cible ou encore à son opsonisation entraînant le recrutement de cellules immunitaires conduisant à la phagocytose de l'élément ciblé (12).

Les mastocytes, tout comme les basophiles, sont des cellules impliquées dans des réactions immunitaires intenses pouvant aller pathologiquement jusqu'à l'angioœdème ou encore le choc anaphylactique. Ils sont principalement activés par les immunoglobines E (IgE). Leur dégranulation entraîne la libération de médiateurs vasoactifs que sont l'histamine et la sérotonine. La production de prostaglandines et de leucotriènes est également induite lors de leur activation, qui permet alors une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi que l'induction d'une intense réaction inflammatoire.

Les éosinophiles sont d'autres cellules immunitaires activées par la présence d'IgE : ils jouent un rôle important lors d'infection parasitaire et permettent l'élimination du pathogène par la libération de différentes enzymes et toxines à la surface de celui-ci. Pathologiquement, on les retrouve notamment dans les réactions allergiques.

Enfin, les Natural Killer (NK) sont des cellules reconnaissant un pathogène soit du fait de son opsonisation par les Ig, soit du fait d'une moindre présence du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I chez une cellule infectée ou tumorale. La voie perforine-granzyme permet alors la lyse de la cellule cible par apoptose.

L'immunité innée se limite principalement aux pathogènes extracellulaires du fait de la nécessité de reconnaissance de celui-ci par les cellules résidentes. De plus elle entraîne une réponse inflammatoire non-spécifique, pouvant alors être responsable de dommages tissulaires (10).

## **2) L'immunité adaptative**

L'immunité adaptative est spécifique du pathogène rencontré, et met plus de temps à se mettre en place (96h). Son principe repose sur la reconnaissance de l'antigène de l'élément pathogène par un récepteur spécifique de celui-ci et se situant à la surface d'un lymphocyte B ou T (LB ou LT) dit « naïf », majoritairement localisé dans les organes lymphoïdes secondaires que sont les nœuds lymphatiques, la rate, et les tissus immunitaires associés aux différentes muqueuses. Cette fixation va entraîner l'activation, la multiplication et la différenciation de la cellule qui devient alors effectrice.

Cette rencontre est permise par la migration de la cellule résidente (macrophage, cellule dendritique mais parfois LB) qui est activée lors de la phase inflammatoire aiguë et qui migre par chimiotactisme jusqu'au nœud lymphatique drainant le site infectieux. Cette cellule est alors appelée cellule présentatrice d'antigène (CPA). Parfois les antigènes sont directement apportés aux autres organes lymphoïdes comme la rate via le flux sanguin. A terme aura lieu la phase effectrice, c'est à dire soit la migration vers le site infectieux des LT activés alors appelés LTcytotoxiques (LTc) de l'immunité à médiation cellulaire, soit la libération d'anticorps spécifiques de l'antigène par les LB alors appelés plasmocytes de l'immunité à médiation humorale (10).

Si l'antigène est obtenu de manière endogène, c'est à dire qu'il se trouvait initialement dans le compartiment intracellulaire, comme lors d'une infection virale ou d'un phénomène tumoral, il est présenté par le CMH de type I. Un antigène exogène obtenu lors de son endocytose par le CPA sera présenté par le CMH de type II. Les LTCD4<sup>+</sup> ne reconnaissent que les antigènes présentés par le CMH II tandis que les LTCD8<sup>+</sup> reconnaissent ceux présentés par le CMH I. Des molécules appelées co-récepteurs se trouvent à proximité des CMH et permettent l'activation des LT reconnaissant l'antigène présenté. Ces co-récepteurs pour l'activation des LT sont CD80, CD86 et CD40, se liant chacun à une molécule membranaire du LT. Ils sont particulièrement exprimés par la cellule dendritique si elle a été exposée à des médiateurs de l'inflammation, permettant de s'assurer que l'antigène présenté est

bien présent au site infectieux (10). Les lymphocytes B sécrètent les anticorps de la réponse humorale. Les IgM sont les anticorps les plus précoces, tandis que les autres isotopes varient selon la localisation du site infectieux : les IgG se trouvent dans le sang et le tissu interstitiel et les IgA sont présentes dans les sécrétions. Toutefois les sous-populations de LB sont liées entre-elles, une réponse immunitaire à un site donné pouvant entraîner la même réponse au même antigène dans d'autres endroits de l'organisme (10).

Une cellule naïve LTCD4+ ou LTCD8+ peut reconnaître l'antigène auquel il se rapporte spécifiquement si celui-ci est présenté par une CPA (cellule présentatrice d'antigène). L'activation des LTCD8+ permet leur multiplication leur transformation en LTc et leur migration hors de l'organe lymphoïde, permettant une action cytotoxique dirigée contre la cellule victime d'une infection virale ou de tumorigénèse.

Après la reconnaissance spécifique LT/antigène, le LTCD4+ se multiplie et sous différentes conditions (concentration en antigène, cytokines sécrétées dans le milieu cf Tableau 1), la réponse effectrice est dirigée vers le type Th1 ou Th2 (13).

Ainsi la réponse Th1 induit majoritairement une réponse immunitaire à médiation cellulaire contre les pathogènes intracellulaires supplémentaire à celle faisant intervenir les LTc. Elle est aussi impliquée dans les phénomènes auto-immuns tels que l'arthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaque. La réponse Th2 induit quant à elle une réponse à médiation humorale et stimule la réaction inflammatoire afin de lutter contre les antigènes extracellulaires tels que les toxines ou la majorité des bactéries et parasites. Son emballement conduit notamment aux réactions d'hypersensibilité.



**Tableau 1 :** Réponses Th1 et Th2 : cytokines impliquées et conséquences biologiques, d'après Miossec et Van den berg (14)

Type de réponse	Th1 : Immunité cellulaire	Th2 : Immunité humorale
Cytokines impliquées	IL-2, IL-6 INF $\gamma$ , TNF $\alpha$	IL-3, IL-4, IL-5, IL-10
Effets	- Activation des Ltc - Activation des monocytes - $\uparrow$ Production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL6, TNF $\alpha$ )	- Activation des LB - Activation des éosinophiles - Inhibition des monocytes - $\downarrow$ Production de cytokines pro-inflammatoires

### 3) Les cytokines

Les interactions entre les cellules effectrices du système immunitaire sont rendues possibles par la présence de nombreux récepteurs membranaires présents à la surface des cellules. Les molécules d'adhésions sont présentes à la surface des leucocytes mais aussi des cellules endothéliales ou des thrombocytes et associent des protéines membranaires et le cytosquelette des cellules afin de permettre la transmission d'un signal entre deux cellules en contact. Elles sont principalement utiles dans les phénomènes de recrutement cellulaires, de phagocytose et de cytotoxicité. Les principales molécules d'adhérences immunitaires sont les intégrines, les sélectines, et les cadhérines. Les addressines sont les molécules d'adhérence présentes dans les tissus lymphoïdes.

Les cytokines sont des molécules de petit poids cellulaire principalement sécrétées par les cellules immunitaires et ayant des effets sur elles-mêmes (sécrétion autocrine), sur des cellules voisines (sécrétion paracrine) voire éloignées (sécrétion endocrine). Elles permettent la transmission intracellulaire d'un signal via la reconnaissance de leurs récepteur spécifique et agissent par exemple sur l'activation, les mouvements ou encore la multiplication cellulaire : ce sont les messagers de l'immunomodulation. La plupart des cytokines ont pour cible d'autres



TNF $\alpha$  sont principalement produites par les macrophages activés et permettent une stimulation de la réponse inflammatoire. TNF $\alpha$  régule entre-autres les phénomènes d'apoptose, d'inflammation et d'activation du facteur NF $\kappa$ B. Cette cytokine est également responsable du phénomène d'hyperalgie observé lors de d'utilisation du LPS (15).

Les chimiokines sont des cytokines induisant un chimiotactisme. Elles interviennent dans l'activation et la migration des leucocytes. Certaines attirent les monocytes tandis que d'autres, comme IL8, permettent le recrutement les neutrophiles au site d'infection via un gradient de concentration. CCR2 est un récepteur de chimiokine (15).

Les cytokines anti-inflammatoires permettent quant à elles le contrôle de la réaction immunitaire. Elles jouent un rôle en situation physiologique ainsi qu'en fin de situation pathologique, permettant le « retour au calme » après une infection. Les principales cytokines anti-inflammatoires sont IL1ra, IL4 et IL10. INF $\alpha$  et TGF $\beta$  sont aussi considérées comme des cytokines anti-inflammatoires dans certains circonstances (15).

**Tableau 2 : rôle majeur des cytokines dans l'immunité**

Cytokine	Rôle inflammatoire	Exemple d'effet induit
<b>IL-1</b>	+	Adhésion des leucocytes à l'endothélium, hyperthermie
IL-2	+	Multiplication des LT
<b>IL-6</b>	+	Production des protéines de la phase aigüe
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	+	Recrutement de leucocytes par l'endothélium
IL-8	+	Chimiokine (recrutement des leucocytes)
IL-12	+	Activation des NK
IL-17	+	Sécrétion prolongée de cytokines inflammatoires
IL-18	+	Activation des NK
INF $\gamma$	+	Induction de la réponse Th1
IL-13	+/-	Induction vers une réponse type Th2
IL-4	+/-	Induction vers une réponse type Th2
<b>IL-1ra</b>	-	Antagoniste de IL-1
<b>IL-10</b>	-	Inhibe la sécrétion de IL-1, IL-6, TNF $\alpha$
TGF $\beta$	-	Favorise la survie des LTreg

## **B) Les huiles essentielles : obtention**

Nous présentons brièvement la définition des huiles essentielles et le cadre réglementaire régissant leur utilisation, leur fabrication et leur composition.

### **1) Définition et réglementation**

Selon la Commission de la Pharmacopée européenne (2008), une huile essentielle est un « Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif dans sa composition. »(16).

Les huiles essentielles sont généralement lipophiles et volatiles, ainsi elles ne se dissolvent pas naturellement dans l'eau et nécessitent d'être conservées dans des récipients hermétiques. De plus, les huiles essentielles sont dans la quasi-totalité des cas vendues sous forme diluée, leur utilisation pure pouvant être toxique, notamment pour la peau et les muqueuses en entraînant une causticité.

La réglementation des huiles essentielles varie selon l'utilisation qui en est faite. En effet celles-ci peuvent être incorporées dans des médicaments, dans l'alimentation en tant que complément alimentaire, ou bien en tant qu'aromates, ou encore dans des produits cosmétiques. En médecine vétérinaire, la vente des huiles essentielles n'est pas réglementée dès lors qu'elles ne sont pas expressément contenues dans des médicaments. Quinze huiles essentielles, dont celle de Sauge officinale, sont réservées au pharmacien car classées sur la liste I des substances vénéneuses par l'article D. 4211-13 du code de la santé publique, modifié en 2007. En élevage, une vingtaine de médicaments contenant des HE sont soumis à des limites maximales de résidus (LMR) et une liste bien plus large contient des produits végétaux incorporés dans des HE qui sont autorisés sans qu'une LMR n'ait été définie. Toutefois, tout autre produit ne figurant pas sur ces listes est interdit d'utilisation en élevage en Europe d'après le Règlement (UE) No 37/2010 de la commission du 22 décembre 2009 (17).

## 2) Méthodes d'obtention

La principale méthode utilisée pour l'obtention des huiles essentielles est la distillation par entraînement à la vapeur d'eau : c'est un processus offrant une bonne qualité des produits obtenus, les principes actifs extraits n'étant que peu altérés. Il existe toutefois des méthodes de distillation plus innovantes faisant intervenir des ultrasons et des micro-ondes qui permettent d'obtenir une huile essentielle de meilleure qualité avec une meilleure efficacité de production (réduction du temps d'extraction et de l'énergie nécessaire).

L'hydrodistillation est une technique de distillation datant du X<sup>ème</sup> siècle faisant intervenir un alambic au sein duquel le matériel végétal est directement mis en contact avec l'eau bouillante. Après condensation, l'HE est séparée de l'eau florale par décantation. Cependant c'est un processus long qui cause l'altération des principes actifs mis en contact de manière prolongée avec l'eau bouillante (18).

Des techniques plus récentes (XX<sup>ème</sup> et XXI<sup>ème</sup> siècle) permettent de réduire le temps l'immersion et donc l'altération des principes actif. C'est le cas de la turbo-distillation, ou encore la distillation par entraînement à la vapeur d'eau qui évite tout contact direct entre l'eau et le matériel végétal et qui est la technique de distillation couramment utilisée de nos jours (19).

L'extraction par solvant organique est une autre technique permettant une extraction à froid, l'extrait végétal étant concentré par évaporation du solvant. Ainsi il n'y a pas d'altération causée par la chaleur ou des réactions d'hydrolyse à l'origine de la différence de composition entre la plante et l'huile essentielle lors d'hydrodistillation. Toutefois le produit obtenu suite à la technique d'extraction par un solvant organique contient des résidus du solvant modifiant ses propriétés physico-chimiques et organoleptiques : on ne parlera alors plus d'huile essentielle au sens strict mais d'extrait végétal.

L'extraction mécanique à froid est réservée aux agrumes (orange, orange amère, citron), dont les composés volatils sont séquestrés en leur sein. Elle permet l'éclatement des poches à essence localisées dans différentes couches de la peau et de la cuticule du fruit. L'essence est ensuite récupérée par centrifugation (20). Cette technique permet d'éviter les altérations causées par la chaleur, toutefois elle ne prévient pas des phénomènes d'hydrolyse et d'oxydation.

Des procédés plus récents ont été développés dans le but de minimiser les altérations produites. Ces techniques font notamment intervenir des fluides

supercritiques (CO<sub>2</sub>) (21), des ultrasons (21), des chutes brutales de pression ou encore des ondes micro-ondes (20).

### 3) Composition et chémotypes

De nombreuses plantes permettent l'extraction d'huiles essentielles. A partir d'une plante, plusieurs huiles essentielles peuvent être obtenues par extraction à partir de ses différentes parties (feuille, écorce, bourgeon, ...). De plus les huiles essentielles issues d'une même partie de deux plantes de la même espèce peuvent varier en composition du fait de paramètres intrinsèques variables de la plante (variété, biotope, conditions de croissance, période de l'année) et de paramètres extrinsèques à la matière première (processus de fabrication, conservation).

La qualité des huiles essentielles doit être contrôlée (composition, qualités organoleptiques, pureté), ce qui permet de définir des chémotypes, c'est à dire des huiles essentielles dont on connaît la plante à partir de laquelle elle a été extraite mais également sa composition. Nous verrons par exemple par la suite que l'huile essentielle de thym comporte six chémotypes. Le nom du principe actif majeur présent dans le produit peut alors être ajouté au nom vernaculaire de la plante afin de les différencier (22). On parle ainsi « d'huile essentielle de thym – *Thymus vulgaris* – chémotype carvacrol » par exemple. Des chémotypes différents peuvent présenter des activités thérapeutiques différentes, ainsi que des toxicités variables, il est donc important de les différencier lorsque cela est possible.

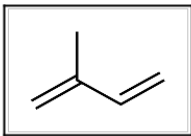
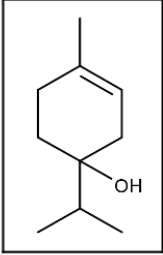
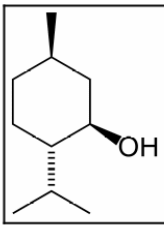
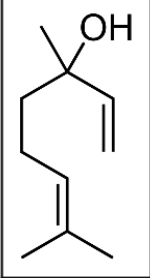
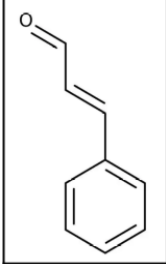
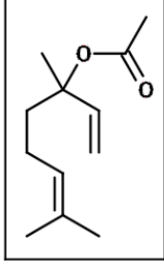
La composition d'une huile essentielle est généralement analysée par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (GC-MS), permettant ainsi d'obtenir la liste des composants du produit et leurs proportions (20).

L'étude de la composition des huiles essentielles est obligatoire en Europe car les huiles essentielles sont soumises au règlement européen : la réglementation REACH impose aux industriels la réalisation d'études toxicologiques sur les huiles essentielles.

La composition d'une huile essentielle est complexe et peut comporter jusqu'à 300 molécules. Parmi elles, les composés terpéniques sont les principes actifs majeurs. Les monoterpènes sont les plus abondants, notamment car leur extraction par distillation est facilitée du fait de leur petite taille. Ils sont constitués d'une dizaine d'atomes de carbones organisés en deux unités d'isoprène (Tableau 3). La plupart des principes actifs sont aromatiques et présentent également des groupements

fonctionnels, notamment des hydroxyles. On parlera alors plus généralement de terpénoïnes, les terpènes étant habituellement des hydrocarbures purs. Le terpinene-4-ol (Tableau 3) est par exemple le principe actif majeur de l'huile essentielle de d'Arbre à thé (Tea Tree), aux propriétés anti-inflammatoires. On retrouve aussi le menthol, présent dans l'HE de menthe poivrée, ou encore le linalol, principe actif majeur d'un chémotype d'HE de thym. Enfin des aldéhydes tels que le cinnamaldéhyde et le linalyl acétate, respectivement présents dans les HE de cannelle et de lavande composent également les HE et ont des propriétés variables, le premier étant immunostimulant tandis que le second présente plutôt des propriétés immunosuppressives (23).

**Tableau 3 : Principales molécules actives des huiles essentielles**

Catégorie moléculaire	Terpène (sous-unité)	Terpène	Alcool	Alcool	Aldéhyde	Aldéhyde
Principe actif	Isoprène	Terpinene-4-ol	Menthol	Linalol	Cinnamaldéhyde	Linalyl acétate
Formule moléculaire						
Huile essentielle concernée		Tea Tree	Menthe Poivrée	Thym	Cannelle	Lavande

## **II/ Effets des huiles essentielles dans le cadre d'une immunité inchangée**

Afin de pouvoir comparer plus facilement les études entre-elles, celles-ci ont été catégorisées selon la situation dans laquelle les HE sont utilisées et non pas selon les effets de ces dernières. Dans les tableaux de synthèse (Tableaux 4 et 5) résumant les effets des HE, on retrouve souvent plusieurs types d'études pour une même huile essentielle.

### **A) Immunostimulation sur animaux sains**

Les huiles essentielles ont tout d'abord été étudiées chez les animaux d'élevage, principalement en tant qu'additifs alimentaires afin d'améliorer l'immunité des animaux et ainsi améliorer la résistance aux infections, dans un contexte de restriction de l'utilisation des antibiotiques à l'échelle internationale.

Cette partie concerne donc les études effectuées sur des animaux sains, sans altération iatrogène de leur immunité ni confrontation artificielle avec des pathogènes. Après une période précise d'utilisation des HE à différentes doses, l'immunité est évaluée en mesurant différents paramètres, tels que les anticorps, l'activité de phagocytose ou encore la prolifération des cellules effectrices de l'immunité. La quasi-totalité des huiles essentielles utilisées ont entraîné des effets immunostimulateurs, qu'elles aient été utilisées seules, dans des mélanges, ou encore lors de l'utilisation de leur principe actif purifié chimiquement.

#### **1) Chez l'homme et les carnivores domestiques :**

Une étude par application cutanée en massage de l'HE de lavande concentrée à 2 % chez des femmes enceintes de 16 semaines à raison de 10 massages de 70 minutes s'étalant sur 20 semaines a entraîné une baisse du cortisol basal ainsi qu'une augmentation des IgA salivaires de manière immédiate mais temporaire. Au long terme, une augmentation significative des IgA salivaires a été mise en évidence entre la semaine 16 (début des traitements) et les semaines 32 et 36, ce qui suggère que l'effet immunostimulant de l'HE de lavande se prolonge sur la durée (52).



Concernant les carnivores domestiques, il semblerait que très peu d'études fassent mention des effets immunomodulateurs des huiles essentielles. En effet, même si certaines HE ont été étudiées chez ces espèces, les travaux portaient majoritairement sur leur effet antimicrobien direct lors de leur utilisation en topique (117–119), ainsi que sur leur possible toxicité lors de leur administration locale ou systémique (120–122), ce qui n'est pas le sujet de cette thèse.

## 2) Chez les rongeurs de laboratoire

Les animaux de laboratoires ont surtout été utilisés pour étudier les effets des HE sur les phénomènes pathologiques artificiellement induits, comme des maladies auto-immunes, des immunodépressions etc ... Toutefois certaines HE ont aussi été étudiées chez des rongeurs sains.

L'HE d'écorce de Massoia ajoutée à l'eau de boisson de rats de 2 mois d'âge pendant 14 jours correspondant à une dose ingérée de 1000 à 5000 mgd'HE/kgPV/j a entraîné une immunostimulation non spécifique, mise en évidence par l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages des rats traités à fortes doses (24). L'effet serait attribuable à la présence de cinnamaldehyde.

Des effets immunostimulateurs différents ont été observés selon la dose utilisée de NIM-76, un extrait d'huile essentielle de margousier : une augmentation de l'activité des macrophages et une prolifération lymphocytaire ont été remarquées lors de l'injection intra-péritonéale d'une faible dose (120 mg/kgPV) sans effet sur l'immunité humorale. A plus forte dose, (300 mg/kgPV) seule la prolifération lymphocytaire est augmentée même si une légère diminution des titrages en anticorps a été observée (25).

De manière moins concluante, les effets de l'HE d'orange administrée par gavage, inhalation et dans l'aliment ont été étudiés chez la souris pendant 28 jours. Aucun effet significatif sur le thymus, les IgG et IgM n'a été mis en évidence pour une faible dose d'HE (5 mg/kgPV), tandis que des doses relativement plus élevées (10 à 15 mg/kgPV) ont entraîné une augmentation de sécrétion d'IL2. L'inhalation de cette huile essentielle pendant une heure chaque jour est la technique ayant montré le plus de résultats sur le microbiote des animaux (augmentation de la diversité bactérienne et de l'abondance de *Lactobacillus*, qui stimule la sécrétion d'IgA et inhibe le développement de bactéries pathogènes) et entraîne une légère augmentation des IgM (50). Toutefois une autre étude n'a pas mis en évidence d'effet

immunostimulateur significatif de l'administration orale d'environ 80mg/kgPV/j de cette HE sur 100 souris mâles pendant 28 jours. En revanche le limonene, principe actif majeur de l'HE, a entraîné une augmentation significative des concentrations sanguines en IgG, IgA et IL-2 (26).

Des études présentent même une absence d'effets significatifs : chez 144 lapins de 42 jours d'âge cette fois, l'ajout de l'huile essentielle de clou de girofle, de rose-marie et d'un mélange de ces deux HE à raison de 400 mg/kg d'aliment n'a pas modifié significativement le nombre de leucocytes ni les titrages en immunoglobulines ou en anticorps anti-SRBC. Les principes actifs majeurs identifiés dans ces HE sont l'eugénol et le borneol, une dizaine d'autres molécules étant présentes en moindre quantité (27) . En utilisation locale, l'utilisation un collyre contenant entre 0,5 et 1 µg/ml d 'HE de *Copaiba multijuga* sur des ulcères cornéens superficiels induits par une action mécanique iatrogène a été étudiée sur 108 rats de laboratoire. Ces collyre ont permis une réduction de la taille des ulcères après 48h de traitement, cependant aucune modification significative de l'infiltration inflammatoire n'a été observée à l'histologie. Ces collyres ne semblent donc pas présenter d'effet immunomodulateur, même si leur usage semble bénéfique dans ce cas (28)

### **3) En élevage porcin**

Chez le Porc, la principale huile essentielle étudiée est une huile essentielle commerciale dont les principes actifs sont le thymol et le cinnamaldehyde, tous deux respectivement présents dans le thym et la cannelle.

Une amélioration des signes cliniques (diarrhée) de 96 porcelets sevrés a été observée lors de l'ajout de cette huile essentielle contenant 18 % de thymol et 18 % de cinnamaldehyde à raison de 10 mg d'HE/kg de ration. A l'échelle cellulaire une augmentation de la prolifération des lymphocytes et du taux de phagocytose des leucocytes a de plus été mise en évidence (29). De même, une diminution de la fréquence d'apparition des diarrhées chez les porcelets accompagnée d'une diminution du nombre d'*Escherichia coli* et d'une stimulation des cellules immunitaires caractérisée par une transformation des lymphocytes en lymphoblastes et une phagocytose accrue a été mis en évidence sur 240 porcelets suite à l'administration de cette formulation. Ces effets s'accompagnent d'une augmentation des taux sériques d'IgA, IgM, et de protéines du système du complément (C3 et C4),

mettant en évidence le caractère immunostimulateur du mélange (30). Deux autres études ont aussi démontré une augmentation des IgG sériques sur un total de 168 porcelets sevrés (31).

L'effet dose-dépendant de ce mélange d'HE varie parfois d'une étude à l'autre, le passage de la supplémentation de 50 à 150 mg/kg d'aliment dans une étude n'ayant pas d'effet significatif (32), tandis que le passage de 50 à 200 mg/kg d'aliment dans une autre étude concernant ce même mélange (13,5 g thymol + 4,5g cinnamaldéhyde pour 100g d'HE) entraîne une augmentation non seulement linéaire du taux sérique en IgG mais même exponentielle du taux d'IgM (33).

Une autre huile essentielle utilisée chez le porc est un mélange de fenugrec (40%), de clou de girofle (12,5%) et de cannelle (7,5%). Son ajout dans la ration de 96 porcs pendant 50 jours à raison de 300 mg/kg d'aliment, la dose la plus forte employée dans l'étude, a entraîné une augmentation significative de la concentration en IgG sériques sans effet sur le nombre de leucocytes ni de lymphocytes (34)).

Toutefois certaines études parviennent à des résultats moins francs : Ariza-Nieto et al ont notamment montré après 14 jours de complémentation en HE d'Origan à raison de 250 mg/kg d'aliment chez des truies en lactation une augmentation du nombre de LT chez les mères. Les taux de LT, les titrages en immunoglobulines et l'activité des NK n'ont pas été affectés chez les porcelets (35).

#### **4) Chez les ruminants**

Chez les ruminants les HE sont peu utilisées pour leur effet immunostimulateur. Pourtant la supplémentation en HE de Rose-marie *Rosmarinus officinalis L.* de 48 brebis laitières et leurs agneaux à raison de 600 mg/kg d'aliment aurait tendance à stimuler la sécrétion laitière des IgG. De plus, l'utilisation de l'HE diminue significativement la mortalité des agneaux prenant le colostrum des brebis traitées. Les agneaux naissant immunologiquement naïfs, l'augmentation de la quantité d'Immunoglobuline entraîne classiquement une réduction de leur mortalité : même si le lien n'est pas clair, il semblerait que l'HE de rose-marie ait un effet immunostimulant sur les brebis et leurs agneaux (36).

Le mélange d'huiles essentielles de thym, cannelle et menthe poivrée, contenant principalement du menthol à 35 % à raison d'environ 40 mg/kgPV/j sur 27 chèvres gestantes pendant 45 jours, puis sur leurs chevreaux pendant leurs 8

premières semaines de vie, a quant à lui entraîné une augmentation significative de la quantité en IgG sériques chez les chèvres en lactation. Cependant il n'y a pas eu de mesure de ces IgG dans le colostrum, ainsi on ne peut pas affirmer que l'immunité des chevreaux a elle aussi été améliorée (37).

Enfin le mélange d'HE d'ail, d'anis, de cannelle, de rose-marie et de thym ajouté dans du lait maternisé à des veaux laitiers durant leurs deux premiers mois de vie à une dose initiale d'environ 32 mg/kgPV/j entraîne une diminution de la mortalité par diarrhée lors du sevrage ainsi qu'une tendance à l'augmentation du nombre de lymphocytes sanguins au cours du temps, démontrant un effet immunostimulant de ce produit (38).

Il semblerait cependant que certaines huiles essentielles ne présentent pas d'effet immunomodulateur chez les bovins. En effet, l'administration des HE d'ail et de baie de genévrier sur des vaches en lactation à raison de 10mg/kgPV d'HE d'ail par jour ou 4mg/kgPV d'HE de genévrier par jour pendant 21 jours a été étudiée. Aucune différence significative des paramètres immunologiques n'a été rapportée, que cela concerne le nombre et les proportions des leucocytes ou encore les titrages en sérum amyloïde A (SAA) et en haptoglobine, qui sont des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (39).

## 5) En aviculture

L'HE la plus étudiée en aviculture est tout comme en élevage porcin celle provenant du thym. Elle est souvent mélangée à d'autres huiles essentielles, parfois aussi encapsulée dans de la chitine.

L'administration orale d'HE de thym à 400 mg d'HE/kg d'aliment, de cannelle à 550 mg d'HE/kg d'aliment et de menthe à 250 mg d'HE/kg d'aliment, utilisées seules ou encapsulées, à été réalisée pendant 42 jours sur des poussins d'un jour d'âge. Une augmentation significative des IgM et IgY à 35 et 42 jours a été mise en évidence lors de l'utilisation de l'huile essentielle de thym, de cannelle et dans une moindre mesure de menthe, avec une amélioration supplémentaire de la production des IgY lors de l'encapsulation des HE (26). Les IgY sont des anticorps spécifiques des oiseaux et des reptiles et ressemblent fortement aux IgG des mammifères, même si certaines de leurs propriétés sont différentes (40). De plus, une amélioration du microbiote (augmentation des lactobacilles et diminution d'*Escherichia coli*) a aussi

été remarquée lors de conditions similaires concernant l'encapsulation et le choix des HE (41).

L'ajout d'HE de thym, qu'elle soit encapsulée dans des nanoparticules de chitosan ou non, a été réalisée dans une autre étude chez les poulets de chair à raison de 40 à 60 mg d'HE/kg d'aliment. Une diminution du ratio neutrophiles/lymphocytes a été mise en évidence. L'encapsulation de l'HE améliore son effet immunostimulateur si l'on en juge par la hausse significative des globulines plasmatiques. L'amélioration des effets de l'HE lors de son encapsulation par de la chitine semble être due à sa meilleure biodisponibilité, 90% des principes actifs de l'HE étant absorbée dans les 96h après la prise de la capsule (42).

Utilisée dans des mélanges d'HE, il semblerait que l'HE de thym participe toujours à un effet immunostimulateur. L'administration d'un mélange contenant respectivement 4000, 3000 et 4000 mg/kg d'HE de thym de Rose-marie et d'Origan par kg de mélange à 1120 poulets de chair pendant 42 j à raison de 500 à 1000 mg du mélange/kg d'aliment a entraîné de nombreux effets. Une augmentation significative du poids des animaux tout au long de leur croissance, en lien avec une amélioration du taux de conversion alimentaire et une élévation des IgG et IgA en relation avec la dose ont été observées. Les HE de thym, rose-marie et origan semblent donc stimuler la réponse immunitaire à médiation humorale, permettant une meilleure prévention contre les pathogènes du tube digestif notamment. Toutefois, une mortalité nettement supérieure a été observée lors de l'utilisation des HE à la dose de 1000 mg de mélange/kg d'aliment, leur emploi nécessitant donc une certaine prudence (43).

L'ajout d'un mélange d'huiles essentielles de thym, menthe poivrée et eucalyptus à différentes doses allant de 50 à 200 mL/L a été effectué dans l'eau de boisson de 500 poulets de chair de 10 à 42 jours d'âge. Une augmentation significative de la quantité d'IgA dans la muqueuse duodénale ainsi qu'une stimulation de la phagocytose dans la circulation sanguine ont été observées (44). Ces effets immunostimulateurs étaient majorés lors de l'utilisation des huiles essentielles seules par comparaison à une utilisation combinée avec du sélénium.

Enfin, lors de l'ajout d'un mélange commercial d'huiles essentielles contenant du thymol 3,05 %, du carvacrol 2,3 % (principe actif majeur de l'HE d'Origan) et du cinnamaldehyde 0,26 % à la nourriture de 500 poulets de chair d'un jour d'âge

pendant 42 jours à des doses allant de 50 à 400 mg du produit commercial par kg d'aliment, une augmentation des sIgA du jéjunum et de l'iléon au 21ème jour a aussi été mise en évidence lors de cette supplémentation. Les sIgA sont des IgA sécrétées dans le tube digestif et jouent un rôle dans l'immunité locale (45). Cet effet immunostimulateur semble être indépendant de la dose d'huile essentielle administrée, le dosage optimal conseillé en prenant en compte les autres paramètres étudiés étant toutefois de 200 mg de produit/kg d'aliment (46).

Ainsi l'huile essentielle de thym, qu'elle soit mélangée à d'autres HE telles que les HE de menthe poivrée, eucalyptus, rose-marie, cannelle ou origan ou bien encapsulée dans des particules de chitine a montré des effets immunostimulateurs locaux et généraux chez les oiseaux, notamment par l'augmentation locale et générale des concentrations en immunoglobulines. Ces effets sont résumés dans les Tableaux 4 et 5.

D'autres HE ont été étudiées en aviculture en l'absence de pathologies avérées. L'HE d'Origan ajoutée à la ration de 960 poussins femelles d'un jour d'âge à différentes concentrations (150 ou 300 mg d'HE/kg d'aliment) entraîne l'augmentation de la concentration en IgA mais aussi une augmentation de l'expression locale de Claudine1, Mucine2 et Bêta Défensine Aviaire1 quelle que soit la dose d'huile essentielle administrée (47).

L'HE d'eucalyptus employée à une dose similaire chez 160 poulets de chair de 7 jours d'âge pendant 5 semaines a entraîné une augmentation de la réponse humorale primaire (IgM) uniquement, indépendamment de la dose utilisée. Cet effet immunostimulant temporaire est semblable à celui obtenu lors de l'utilisation de la feuille d'eucalyptus seule, toutefois cette dernière entraîne une baisse de croissance des animaux : l'utilisation de l'HE est donc préférable à celle de la feuille entière (48).

Aux mêmes doses (300 mg d'HE/kg d'aliment), les HE de Rose-marie et de Cannelle, utilisées séparément chez 3000 poules pondeuses de leur 28ème à leur 76ème semaine d'âge ont entraîné une augmentation significative des anticorps anti-Newcastle et Influenza H5 et H9, sans augmentation significative du nombre de leucocytes ni des index et activité de phagocytose. Les HE de cannelle et de rose-marie devraient permettre par leur effet immunostimulateur une meilleure résistance aux pathogènes cités en cas de contact (49). Cette augmentation des anticorps anti-

Newcastle a également été mise en évidence pour les HE de Clou de girofle et de graines d'Ajowan, respectivement utilisées à 600 et 400 mg d'HE/kg d'aliment (50).

Les HE de TeaTree (Arbre à thé) et de Citronnelle utilisées aux mêmes doses sur des poulets de chair ont quant à elles entraîné une diminution significative de la mortalité des animaux ainsi qu'une stimulation de l'immunité cellulaire (augmentation de l'index de phagocytose et de l'activité de la phagocytose). Cela a eu pour conséquence une diminution des paramètres reflétant l'inflammation systémique aiguë que sont la protéine C-réactive (CRP) et la Sérum amyloïde A ou SAA. Les concentrations sériques de ces deux paramètres sont augmentées lors de phénomènes infectieux ou inflammatoires mal régulés, la diminution observée étant supérieure pour l'HE de TeaTree (51).

Enfin, l'ajout de l'HE de lavande « *Lavandula angustifolia L* » à la ration de 200 poulets de chair à raison de 0 à 600 mg d'HE/kg d'aliment pendant 35 jours a entraîné une augmentation significative des concentrations sériques en IL1 et TNF $\alpha$  de manière dose-dépendante, ainsi qu'une tendance à l'augmentation de l'expression de TGF $\beta$  dans le foie et la rate des animaux. Cette stimulation lors de l'examen histopathologique s'est caractérisée par une légère infiltration lymphoplasmocytaire et par une discrète vasodilatation portale à la dose maximale d'HE (600 mg d'HE/kg d'aliment) (52).

Ces sept HE (Ajowan, Cannelle, Citronnelle, Clou de Girofle, Eucalyptus, Lavande et Origan ) que l'on retrouve dans le tableau 3 ont donc un effet immunostimulateur pouvant être intéressant en aviculture et concernent plusieurs effecteurs de l'immunité que sont les lymphocytes de l'immunité à médiation humorale et les phagocytes jouant un rôle dans l'immunité cellulaire et innée.

Cependant certaines études ne concordent pas avec les précédentes, aucun effet immunomodulateur significatif n'ayant été obtenu lors d'utilisation d'huiles essentielles. En effet, la supplémentation de 450 poulets de chair d'un jour d'âge pendant 3 semaines avec 250 et 500 mg/kg d'aliment en HE d'origan n'a entraîné aucun effet significatif sur la concentration en IgG et IgM (53). Même absence de résultats lors de l'utilisation du mélange d'HE d'origan, de feuille de laurier, de sauge, de myrtille et de fenouil : aucune modification des titrages en anticorps contre l'IBD et Newcastle n'a été rapportée chez 1600 poulets de chair malgré leur supplémentation à raison de 48 mg du mélange/kg d'aliment (54).

De plus un autre produit contenant les HE d'origan, d'anis et de peau de citron administré à 240 poulets de chair d'un jour d'âge à raison de 125 mg de produit/kg d'aliment n'a entraîné aucune modification significative de la production d'IgG ou d'anticorps anti-SRBC, malgré une augmentation du taux de survie d'environ 10 % (55). Toujours chez les volailles, l'ajout de 200 mg/kg d'aliment d'huile essentielle de fenouil sur l'immunité de 360 poulets de chair ne cause aucune augmentation significative des anticorps contre l'influenza aviaire ni les SBRC. Une diminution des performances de croissance a de plus été rapportée malgré une réduction du nombre d'*E.coli* intestinaux : il semblerait donc que dans cette étude la supplémentation en HE de fenouil soit plutôt néfaste aux animaux (56).

Enfin, l'ajout d'un mélange d'huiles essentielles d'anis étoilé, de cannelle, de rose-marie et de thym sur 576 œufs (injection dans l'amnios) puis sur les poussins qui en ont éclos à raison de 250 µg de mélange/mL dans l'eau de boisson n'a montré aucune différence significative concernant les paramètres immunitaires étudiés (IgG et IgM sériques) (57).

## **6) En pisciculture**

En pisciculture, c'est aussi l'HE de thym qui a été la plus étudiée, associée à un prébiotique ou encore en utilisant le thymol, son principe actif majeur. Ainsi, l'utilisation d'HE de thym très concentrée en principe actif (37 à 55%) et à très forte dose (10000 à 20000 mg d'HE/kg d'aliment) associée à un prébiotique contenant du bêta-glucane et des mannan-oligosaccharides (1 à 2 g/kg d'aliment) chez la truite arc-en-ciel entraîne une augmentation nette du nombre de leucocytes sériques ainsi qu'une augmentation significative des IgG et de l'activité du lysozyme dans l'intestin et dans la muqueuse épithéliale (58). L'utilisation de thymol purifié à 99 % sur 375 tilapias pendant 75 jours aux doses d'environ 1000 à 2000 mg de thymol/kg d'aliment entraîne une augmentation significative et dose-dépendante de l'activité du lysozyme et de la sécrétion sérique d'IgG et IgM. Cela suggère que l'effet immunostimulateur de l'HE de thym est au moins en partie dû au thymol. Il en est de même pour le cinnamaldéhyde, principe actif majeur de l'HE de cannelle, toutefois les augmentations en IgG et IgM précédemment citées ne sont pas toujours significatives dans ce cas, même lors de l'ajout de 2000 mg de cinamaldéhyde/kg d'aliment. Le thymol semble donc avoir un effet immunostimulateur supérieur au cinnamaldéhyde (59).



Enfin l'ajout d'un mélange 1:1 concentré à 50 % en principes actifs des HE de thym et d'origan que sont respectivement le thymol et le carvacrol aux doses de 60 à 800 mg de mélange/kg d'aliment à la ration de 160 tilapias a entraîné une stimulation de la phagocytose des macrophages rénaux et de l'activité de la lysozyme plasmatique ainsi qu'une stimulation du gène codant pour IL1- $\beta$  et les protéines épithéliales (Claudine 1, Occludine 2) (60). Plus marginalement, d'autres HE ont entraîné un effet immunostimulateur sur des animaux de pisciculture en situation physiologique. Par exemple l'HE de *Ducrosia anethifolia* a été utilisée sur des truites arc-en-ciel pendant 8 semaines à différentes doses (0, 10, 100 et 1000 mg d'HE/kg d'aliment). Une augmentation significative du nombre de globules blancs sanguins aux fortes doses a été observée, tout comme une plus forte expression des cytokines pro-inflammatoires dans la rate après 30 jours d'exposition, démontrant une immunostimulation aux doses élevées, également rapportée dans les reins à une dose inférieure (61).

L'HE d'orange amère *Citrus aurantium* utilisée à la dose de 2500 mg d'HE/kg de l'aliment sur des carpes communes juvéniles pendant 2 mois entraîne quant à elle une augmentation significative de l'expression des gènes codant pour TNF $\alpha$ , IL8 et IL1 $\beta$ . Cet effet s'amenuise lors de l'augmentation de la dose en HE qui engendre des effets délétères dans l'organisme à partir de 10000 mg/kg. L'augmentation des cytokines inflammatoires semble être cliniquement bénéfique aux animaux, d'où la conclusion d'un effet immunostimulateur de l'HE d'orange amère, dont les principes actifs majeurs sont le linalyl acetate et le linalool (62).

## **B) Études en présence d'un agent infectieux**

Une partie des études sur les HE et leurs effets immunomodulateurs a été réalisée suite à des infections iatrogènes, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou par protozoaires. La réponse immunitaire est alors évaluée : la plupart du temps une immunostimulation permet de combattre plus efficacement l'infection, et des phénomènes anti-inflammatoires permettent aussi parfois d'éviter un emballement du système immunitaire et donc de réduire les signes cliniques consécutifs à l'infection.

## 1) In vitro

Les effets immunomodulateurs des HE ont été étudiés in vitro sur différents types cellulaires en présence de pathogènes variés. Ainsi l'ajout d'HE de Thym rouge à des granulocytes préalablement infectés par *Candida albicans* à des concentrations inférieures à 5000 µg/ml, la concentration minimale inhibitrice, entraîne une augmentation rapide (en moins de 30 minutes) de la lyse intracellulaire semblable à celle observée avec le fluconazole, antifongique servant de témoin positif (63).

L'HE de Jamblon (*Syzygium cumini*) possède une activité anti-leishmanienne directe, en effet 100 % des formes amastigotes sont détruites après 48h d'exposition à 100 µg/mL d'huile essentielle. Lors de son emploi dès 50 µg d'HE/mL sur des macrophages infectés par *Leishmania*, une augmentation de l'activité de la phagocytose et du lysozyme ainsi que de la quantité d'oxyde nitrique (NO) produit est observée et cause une baisse significative de la survie à 48h des formes amastigotes au sein des macrophages. Cette HE présente donc aussi un effet leishmanien indirect induit par immunostimulation. L'alpha-pinene, le constituant majeur de cette huile et retrouvé dans de nombreuses autres HE a eu sensiblement les mêmes effets lors de son utilisation isolée. Il pourrait ainsi être grandement responsable des effets anti-leishmanien et immunostimulant entraînés par l'HE étudiée (64).

L'administration d'HE de lavande sur des macrophages humains infectés par *Staphylococcus aureus* a entraîné la stimulation de la phagocytose et l'inhibition de la réplication bactérienne intracellulaire. Cet effet est associé à la stimulation de gènes codant pour la production de radicaux oxygénés. De plus, un effet anti-inflammatoire par diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires permettant une réduction des effets délétères de la réaction inflammatoire aurait été mis en évidence (65). Dans une autre étude faisant intervenir des macrophages infectés par *S. aureus*, l'HE d'eucalyptus a également stimulé la phagocytose lors de son utilisation aux doses de 50 et 100 µg/ml pendant 24h. L'immunostimulation n'a pas entraîné de fortes sécrétions de cytokines pro-inflammatoires ni la libération de radicaux libres, qui ont souvent des conséquences néfastes pour l'organisme (66).

L'HE de l'écorce de Massoia (*Massoia aromatica* Becc), en plus d'exercer une activité anti-biofilm vis-à-vis de *Candida albicans* à la dose de 271 µg/mL, entraîne une augmentation de la phagocytose des macrophages en présence de la levure.

L'effet maximal est obtenu à la dose de 125 µg d'HE/mL pour des doses étudiées variant de 60 à 2000 µg/mL (67).

Deux HE de *Lippia alba* (famille des verveines) issues de chémotypes différents ont été enrichies en limonene (HE1), le principe actif majeur initialement présent à hauteur de 30% de l'HE et concentré à 96 %, ou bien en citrale et caryophyllène (HE2 : 18% au lieu de 12%). Elles ont ensuite été utilisées de manière isolées ou mélangées sur des macrophages infectés par *Trypanosoma*, en comparaison avec le benznidazole, témoin positif anti-protozoaire. Ces fractions d'HE enrichies en principes actifs ont entraîné une diminution des cytokines pro inflammatoires IL2, INF $\gamma$  et TNF $\alpha$  ainsi qu'une augmentation de la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires IL4 et IL10 aux plus fortes doses in vitro (HE1 à 360µg d'HE/mL). Il semblerait que les deux HE aient un effet synergique, des effets similaires ayant été observés lors de leur utilisation combinées à de plus faibles doses (HE1 à 90 µg/mL + HE2 à 80µg/mL). Tout comme l'HE de *Tea tree* précédemment citée, l'HE de *Lippia alba* a démontré un puissant effet trypanocide, quel que soit le chémotype initial employé. En complémentarité du benznidazole, la réduction de la réponse immunitaire permettrait donc de préserver l'organisme contre une réaction inflammatoire délétère, l'effet anti-infectieux étant assuré par l'HE et par le traitement anti-protozoaire classique (68).

## 2) In vivo

C'est en pisciculture que l'on retrouve le plus d'études lors d'infections iatrogènes des animaux.

L'ajout de l'HE de thym, à chémotype carvacrol, qui présente effet antifongique supérieur aux HE de thym à thymol, cumin, cannelle et eucalyptus, a été réalisée lors d'infection à *Cryptococcus uniguttulatus* dans une étude comprenant 150 tilapias (*Oreochromis niloticus*). Une amélioration significative du taux de survie comparable au traitement par de l'itraconazole, antifongique utilisé comme témoin positif, a été observée. De plus l'augmentation de l'activité phagocytaire, de l'activité du lysozyme et des titrages en immunoglobulines a été mise en évidence, démontrant l'effet immunostimulateur du carvacrol lors d'infections fongiques (69).

Utilisée dans un mélange contenant aussi les HE de thym rouge et de rose-marie poivrée, l'HE de thym a été ajoutée à l'alimentation de Tilapia pendant 20 jours à raison de 1,2 mg de mélange/kg d'aliment. La réponse immunitaire lors d'inoculation

de *Aeromonas hydrophila* a été étudiée. L'augmentation du nombre total de leucocytes par augmentation des neutrophiles et des monocytes, au dépend des lymphocytes, ainsi qu'une augmentation de l'activité du lysozyme ont été mises en évidence, confirmant l'effet immunostimulant de l'HE de thym (70).

L'HE d'origan ajoutée à la ration de carpes communes (*Cyprinus carpio*) à raison de 5000, 10000, 15000 et 20000 mg/kg d'aliment entraîne de manière dose-dépendante l'augmentation du taux de survie, du taux et de l'index de phagocytose des leucocytes circulants, de l'activité du lysozyme ainsi qu'une stimulation de l'expression des gènes codant pour IL-1 $\beta$  et IL10 dans le foie après infection par *Aeromonas hydrophila*. La dose immunostimulante optimale lorsque l'on prend aussi en compte le caractère antioxydant de l'HE est de 15000 mg/kg d'aliment (71).

L'administration orale de l'HE d'*Oliveria decumbens* à raison de 100 à 10000 mg/kg d'aliment chez des Tilapias pendant 60 jours n'a permis qu'une moindre résistance des animaux vis-à-vis de l'infection par *Streptococcus iniae*. L'eau aromatique issue de cette même plante et administrée dans l'eau de bain à raison de 312  $\mu$ L/L d'eau avait quant à elle présenté des résultats satisfaisants en diminuant la mortalité à 14 jours de 50 à 7,14 %, malgré une activité anti-bactérienne in vitro de l'eau aromatique inférieure à celle de l'HE. La liste des principes actifs entre les deux traitements étant similaire entre l'HE et l'eau aromatique, il semblerait donc que la proportion des différentes molécules joue un rôle prépondérant dans les effets obtenus par ces extraits de plante : il y a en effet une moindre concentration en p-Cymene et  $\gamma$ -Terpinene et une augmentation de celle en thymol et carvacrol pour l'eau aromatique (72).

Suite à une blessure stérile infligée à la nageoire caudale d'embryons de poissons zèbre causant alors une réponse inflammatoire impliquant l'afflux de neutrophiles, l'ajout préalable d'HE de Thym (*Thymus vulgaris*) dans l'eau environnante pendant 8h a permis une réduction significative de l'infiltration tissulaire par les neutrophiles de 21 % et 31 % aux doses respectives de 1 et 0,5 mg d'HE/L d'eau. Cette immunomodulation permettrait d'éviter un emballement de la réaction inflammatoire, et donc in fine une cicatrisation accélérée avec un minimum de dommages tissulaires (73). Par ailleurs, une toxicité majeure (mort de 100 % des embryons) est observée lors de l'utilisation d'une dose modérément supérieure (5 mg d'HE/L d'eau).

En aviculture, l'HE d'ail a été ajoutée à l'eau de boisson de poules pondeuses infectées par *Eimeria tenella* (coccidie) à raison de 400 à 800 mg d'HE/L d'eau de boisson. Une amélioration des signes cliniques et des lésions tissulaires ont été rapportées quelle que soit la dose d'huile essentielle utilisée. Une augmentation de la sécrétion d'immunoglobulines (IgM, IgG et IgA) ainsi qu'un effet anti-coccidien semblable à l'administration de diclazuril ont été mis en évidence pour une dose de 600 mg d'HE/L d'eau de boisson. L'HE d'ail semble donc entraîner un effet protecteur vis-à-vis de l'infection coccidienne des volailles en exerçant un effet immunostimulateur (74).

Un complément alimentaire commercial composé d'HE de fenouil, mélisse, menthe poivrée, anis, chène, clou et thym dans des proportions inconnues a été ajouté à la ration de 400 poulets de chair de 102 jours d'âge pendant 39 jours à raison de 150 mg d'additif/kg d'aliment lors de l'infection iatrogène par *Salmonella enteritidis* et *Escherichia coli*. Une inhibition de la croissance des pathogènes sensiblement comparable à un traitement antibiotique (la Bacitracine) a été observée. De plus la réponse immunitaire humorale, mesurée par l'inhibition d'une réaction d'hémagglutination contre le virus de Newcastle, a été améliorée pendant les trois premières semaines. Un stress immunitaire moindre, mesuré par un ratio hétérophiles/lymphocytes inférieur et une augmentation du nombre total de leucocytes a aussi été mis en évidence, démontrant le caractère immunostimulateur et protecteur vis-à-vis d'infection par des pathogènes digestifs de ce mélange d'HE (75).

En élevage porcins, l'ajout d'un mélange d'HE d'origan, d'anis, de peau d'orange et de chicoré en proportions inconnues, dont les principaux constituants semblent être le carvacrol, l'anethol et divers flavonoïdes, à raison de 125 mg de mélange/kg d'aliment a été étudié sur 48 porcelets sevrés de 28 jours d'âge et infectés oralement par *E.coli* et *Salmonella enterica Typhimurium*. Une augmentation du taux sérique d'IgG semblable à celle observée lors de l'ajout du revesterol, une substance naturelle antioxydante et immunostimulante, ainsi qu'une diminution des populations d'*E.coli* et de *Salmonella* dans le tube digestif ont été mis en évidence. De plus une diminution de la concentration sérique en TNF $\alpha$  est observée, faisant probablement suite au moindre impact de l'infection sur l'organisme des animaux

supplémentés. Ainsi ce mélange d'HE semble lui-aussi permettre une certaine protection lors d'infections bactériennes du fait de son effet immunostimulateur (76).

Chez les rongeurs, l'HE de thym (*Thymus vulgaris*) a été administrée oralement à raison de 250 mgd'HE/kg de poids vif à 40 rats pendant 7 jours, 72 heures après infection orale par *E. coli*. Une augmentation significative des IgM et des IgG avant infection a été mise en évidence à la fin des 7 jours de traitement, démontrant un effet immunostimulant initial permettant lors de l'infection une diminution des altérations inflammatoires, biologiques et histopathologiques entraînées par *E. coli* se traduisant pas une diminution de IL6, IL8, TNF $\alpha$ , des marqueurs hépatiques et rénaux, des desquamations épithéliales, ulcération, nécrose et infiltration lymphocytaire du colon. Ainsi l'HE de thym entraîne une immunostimulation mais aussi un effet anti-inflammatoire permettant une moindre altération tissulaire lors de l'infection à *E. coli* (77).

L'HE de Ginseng rouge a également présenté ces effets immunostimulateurs et anti-inflammatoires lors de son administration chez des souris infectées par *Brucella abortus*. Aucune atteinte de la viabilité de *Brucella* par cette HE n'a été observée in vitro. Pourtant une diminution de la charge bactérienne, de sa réplication intracellulaire et de la sécrétion de IL-10 chez les souris infectées ont été observées. De plus une augmentation de la production de TNF $\alpha$  et IFN $\gamma$  chez les souris non infectées a été mise en évidence, prouvant l'effet immunostimulant de l'HE de Ginseng rouge. Une réduction de la quantité de nitrites produits par les macrophages a aussi été notée lors de l'utilisation de l'HE, d'où un effet protecteur vis-à-vis des conséquences délétères de la réaction inflammatoire sur l'organisme (78).

L'HE d'eucalyptus, administrée à des rats infectés par *Staphylococcus aureus*, entraîne quant à elle une augmentation du pourcentage de monocytes circulants ainsi que du potentiel d'extravasation de ces cellules (expression augmentée de CD44) et de leur activation (augmentation de l'expression de CD25+). Une stimulation de la phagocytose des monocytes ainsi que des granulocytes a également été observée (66).

La réponse immunitaire de rats traités par l'administration orale quotidienne de l'HE de Tea Tree à raison d'environ 1000 mg/kg de poids vif pendant 3 jours a été évaluée après infection expérimentale par *Trypanosoma*. Après la mesure de paramètres immunologiques à 0, 3, 5 et 15 jours post-infection, il a été démontré que

l'HE de Tea Tree entraînait une baisse de production de  $TNF\alpha$ ,  $INF\gamma$ , IL1, 4 et 6 ainsi qu'une augmentation de IL10 chez les animaux non infectés, sans effet sur les immunoglobulines. Chez les animaux infectés, une diminution des IgM, A et E ainsi qu'une augmentation de la durée de survie a été mise en évidence lors de l'utilisation de l'HE, qui semble donc avoir un effet immunosuppresseur. L'HE de Tea tree ayant déjà un effet trypanocide direct, la réduction de la réponse immunitaire semble être bénéfique dans le cas de cette infection (79).

### **III/ Effets immunomodulateurs des huiles essentielles dans le cadre d'un dérèglement immunitaire iatrogène**

Les études précédemment citées concernaient les effets immunomodulateurs dans le cadre d'une immunité inchangée, en présence ou non d'un agent infectieux. Nous allons maintenant présenter des études s'intéressant aux effets que pourraient avoir les huiles essentielles sur l'immunité lorsque celle-ci est volontairement altérée, ou lorsque des cellules immunitaires sont isolées.

#### **A) In vitro**

L'effet immunomodulateur des huiles essentielles in vitro est étudié soit en ajoutant directement l'HE à une culture de cellules immunitaires, soit après avoir effectué une stimulation de ces cellules. Des phénomènes d'immunostimulation ou bien d'immunosuppression sont alors obtenus, deux types de modifications étant observées : d'une part une modification de l'activité à l'échelle cellulaire (migration, phagocytose, multiplication) et d'autre part des modifications moléculaires (modulation de la sécrétion des cytokines principalement).

#### **1) Immunostimulation**

Administrée sur une culture de neutrophiles humains, il semblerait que l'HE d'ail utilisée à une dose de 100 µg d'HE/ml stimule la mobilisation calcique, entraînant une meilleure résistance aux infections. Cette propriété semble être entraînée par les composés organosulfurés de l'HE d'ail. L'allyl isothiocyanate, qui compose d'HE de moutarde à 71 %, est un autre composé qui semble présenter ces mêmes propriétés (80).

L'ajout de 100 µg/ml d'HE d'encens (*Boswellia sacra*) concentrée à 3 %, dont les principes actifs majeurs sont le duva-3,9,13-trien-1,5α-diol-1-acetate et l'octyl acetate, stimule la prolifération des lymphocytes humains. L'effet observé est similaire à celui obtenu lors de l'utilisation du lévamisole à la dose de 100000 µg/ml, ce dernier jouant le rôle de témoin positif en permettant une multiplication et une transformation d'environ 90 % des lymphocytes en lymphoblastes (81).

Après une stimulation initiale par le LPS, l'augmentation significative de la prolifération des splénocytes de souris a été mise en évidence lors de l'ajout d'HE de



*Pituranthos tortuosu*, une plante libyenne, suggérant une immunostimulation de la réponse humorale par les lymphocytes B (82).

La Keyhole limpet hemocyanin est une protéine de transport des antigènes qui stimule fortement le système immunitaire par sa seule présence. L'utilisation ex vivo de l'HE de Niaouli, dont le principe actif majeur est le 1,8-cinéole à raison de 100µg d'HE/kg poids vif été étudiée sur des souris initialement stimulés par 50µg/animal de Keyhole limpet hemocyanin. Une activation des lymphocytes T a été remarquée par l'augmentation de CD25, un récepteur de IL-2 et confirmée par leur multiplication ex vivo. Cette activation semble être consécutive à une augmentation d'IFN $\gamma$ , probablement via les macrophages : leur sécrétion d'IL12 et TNF $\alpha$  après stimulation par du LPS et/ou INF $\gamma$  sont davantage augmentées lors d'administration de 100µg d'HE/kg poids vif aux souris. L'HE n'a pas eu d'effet sur IL4, ni sur les lymphocytes B ou les anti-corps spécifiques au Keyhole limpet hemocyanin. Ainsi il semblerait que cette HE entraîne une immunostimulation sélective de l'immunité acquise à médiation cellulaire et non humorale, son utilisation pourrait donc être intéressantes lors d'infections intracellulaires (83).

L'HE de Curcuma a également été étudiée sur des macrophages spléniques, ainsi que sur des splénocytes de rongeurs. L'ajout d'un extrait de curcuma à raison de 8 µg/mL contenant à la fois l'HE mais aussi son eau florale lyophilisée entraîne une augmentation significative de prolifération des splénocytes ainsi que de la sécrétion d'IL-2, IL-6, IL-12, TNF $\alpha$  et IFN $\gamma$  par les splénocytes et les macrophages non stimulés, démontrant une immunostimulation initiale. De plus lors d'une stimulation préalable des splénocytes par du LPS à 5 µg/mL ou par de la concanavaline A (molécule mitogène des lymphocytes) à 2,5 µg/mL, une inhibition de la libération de PGE2 et IL-12 a été mise en évidence. Cet effet semble dû à la fraction polysaccharidique de l'extrait (84).

La voie de signalisation « Janus kinase-signal transducer of activators of transcription » JAK/STAT régule l'expression de gènes de la réponse immunitaire, de la croissance et de la différenciation cellulaire lors de la stimulation par des cytokines et autres facteurs extracellulaire (85). Il semblerait que l'HE de Copaiba utilisée à 100 µg/mL sur des cellules neuronales stimule cette voie de signalisation. Cet effet a été observé de 30 minutes à 24h après son utilisation, les différences observées n'étant toutefois pas toutes significatives (86). Des effets plus variables ont été observés lors de l'utilisation de plusieurs HE issues de copaiba, mandarine, curcuma

et mélisse sur des hépatocytes. Les huiles essentielles de copaiba, curcuma et de mandarine verte ont en général stimulé la voie JAK/STAT, tandis que celle de mélisse n'a pas eu d'effet significatif. Utilisés seuls, certains principes actifs souvent retrouvés lors de l'analyse moléculaire d'HE tels que le D-limonene, et le  $\beta$ caryophyllène ont inhibé la voie JAK/STAT.

Toutefois, certaines HE issues de ces mêmes plantes ont un effet contraire, les analyses biochimiques mettant en cause une altération du produit obtenu lors de sa fabrication, d'où l'importance de la qualité et de la reproductibilité lors de la fabrication d'huiles essentielles tant par le processus d'extraction que par l'origine de la matière première (87).

Enfin une étude concernant les effets de l'HE de clou de girofle, et d'un de ses principaux principes actifs l'eugénol, sur l'orientation du type de réponse immunitaire induite grâce aux cytokines sécrétées et la prolifération lymphocytaire a été réalisée. Elle a montré que selon le type de stimulation initiale des cellules étudiées (splénocytes de souris), une réduction significative de la prolifération des splénocytes associés aux LT ainsi qu'une tendance à la stimulation de la prolifération des splénocytes associés aux LB étaient observées aux doses de 100 et 1000  $\mu$ g d'HE/mL. De plus, même avec des doses inférieures (de 0,1 à 1000  $\mu$ g/mL) les auteurs ont mis en évidence une augmentation de la sécrétion d'IL-4, IL-10 et TGF $\beta$  ainsi qu'une diminution de la sécrétion d'INF $\gamma$ , correspondant à une stimulation de la réponse immunitaire humorale au détriment de la réponse cellulaire. Les concentrations en cytokines montrent quant à elles une immunomodulation favorisant une réponse de type Th2 plutôt que Th1 (88).

## **2) Immunosuppression**

L'HE de persil entraîne une immunosuppression in vitro lors de son utilisation à raison de 0,01 à 100  $\mu$ g d'HE/mL sur des splénocytes et des macrophages de souris préalablement stimulés par des agents mimant une réaction humorale (LPS à 10  $\mu$ g/mL) ou cellulaire (phytohéماغglutinine à 5  $\mu$ g/mL). Une inhibition plus ou moins dose dépendante selon le type de stimulation de la prolifération des splénocytes ainsi qu'une suppression de la production d'oxyde nitrique ont été observées lors de l'utilisation de fortes concentrations quelle que soit la stimulation initiale. L'HE de persil a donc un effet immunosuppresseur sur les réponses

immunitaires à médiation cellulaire, avec des effets rapportés dès 0,01 µg d'HE/mL, et dans une moindre mesure humorale, l'inhibition étant remarquée autour de 10 µg d'HE/mL (89).

L'HE de résine d'arbre à encens, *Boswellia sacra* utilisée à raison de 5 et 10 µg d'HE/mL sur des cellules dendritiques humaines a été étudiée. Une inhibition de la prolifération des LT par les cellules dendritiques préalablement stimulées avec du LPS puis traitées avec l'HE étudiée a été mise en évidence, tout comme une augmentation de la sécrétion de IL10 par ces mêmes cellules dendritiques. De plus une modification des marqueurs de surface allant vers une inhibition de la maturation des cellules dendritiques a été observée, sans pour autant nuire à leur viabilité. Cette HE a donc un effet immunodépresseur sur les LT en agissant via les cellules dendritiques (90). Sur ces même cellules dendritiques préalablement stimulées par du LPS, l'HE de Litsée citronnée *Litsea cubeba* utilisée aux doses de 2,5 à 10 µg/mL diminue significativement la production de TNFα et d'IL12, avec un effet dose-dépendant (91). L'HE de Magnolier, dont les principes actifs majeurs sont le camphre et le 1,8 cineole, a les mêmes effets et inhibe de plus la production d'IL6 et entraîne la suppression des marqueurs de surface MHC II, CD80, and CD86 et (92).

L'HE de racine de Gingembre shampooing *Zingiber zerumbet* semble également avoir un effet immunosuppresseur. Utilisée sur des neutrophiles humains, elle inhibe la migration cellulaire par chimiotactisme, la phagocytose et l'expression de CD18 avec une concentration inhibitrice médiane de 3,24 µg/mL. CD18 est une intégrine présente à la surface des leucocytes permettant le déclenchement de la réaction inflammatoire lors de sa mise en contact avec le LPS. Cet effet immunosuppresseur semble être dû au zerumbone, le principe actif composant l'HE à 58 %, même si un effet synergique avec les autres composants semble exister (93), via l'inhibition de la voie de signalisation NFκB. Les HE de noix de muscade, clou de girofle, niaouli, tea tree, laurier sauce, thym rouge et gingembre ont été étudiées sur ces mêmes neutrophiles humains. Une inhibition à hauteur de 25 à 40 % de la phagocytose a été observée lors de l'utilisation de doses allant de 40 à 60 µg/mL. Concernant le complément, aucune activité n'a été observée sur la voie alterne toutefois les HE de clou de palmarosa *Cymbopogon martinii*, thym rouge et d'estragon ont inhibé la voie classique du complément, avec une IC50 allant de 65 à 78 µg/mL. Ainsi il semblerait que toutes les huiles essentielles citées aient un effet immunosuppresseur en agissant ou non par la voie du complément. De plus, les

principes actifs étudiés seuls que sont l'eugénol (clou) et le carvacrol ont eu des effets similaires (94).

L'HE de TeaTree appliquée deux minutes à 10 µg/mL avant une stimulation par 50 µg/mL de zymosan, entraîne, en plus de l'immunodépression précédemment citée, une diminution de la production d'IL8, une chimiokine de l'inflammation. L'effet lors du traitement par le terpinène-4-ol seul, principe actif majeur de l'HE, n'est pas significatif ce qui suggère l'intervention d'autres composés (95). De plus, sur des monocytes humains stimulés par le LPS, l'utilisation de 1250 µg/ml de la fraction hydrosoluble de cette même HE de TeaTree, moins cytotoxique que l'HE complète, cause une diminution significative de la production de TNF $\alpha$ , d'IL1 $\beta$  et d'IL10 d'environ 50 %, l'effet étant dépendant de la dose. Cette immunosuppression n'étant pas observée si les monocytes ne sont pas préalablement stimulés, ces résultats suggèrent que l'HE de TeaTree éviterait un emballement de la réaction inflammatoire. En étudiant les composés isolés de cette HE, il semblerait que ces effets soient dus au terpinène-4-ol qui représente 42% de des principes actifs de l'HE et 84% de ceux de l'extrait aqueux et qui inhibe notamment la sécrétion d'IL8 (96).

Enfin, une étude sur des cellules microgliales de bovins et trois chémotypes d'HE de thym et leurs principes actifs majeurs isolés (thujanol, linalool et thymol), révèle des effets complexes. L'utilisation de l'HE sans stimulation préalable par le LPS entraîne une diminution significative de l'expression (ANRm) et de la sécrétion d'IL6 et de TNF $\alpha$ , qui sont des cytokines pro-inflammatoire. Lorsque les cellules ont été d'abord stimulées par le LPS pendant 24h, les HE ont entraîné un effet globalement similaire de réduction de l'expression mais moindre concernant la réduction de sécrétion des cytokines comparé à l'effet sans le LPS. Lorsque l'HE est administrée en premier les effets sont les plus importants, avec des effets marqués sur l'expression et la sécrétion d'IL6 et TNF $\alpha$ , exception faite pour le chémotype Thujanol qui n'a pas d'effet significatif sur la sécrétion d'IL6. Enfin lors de l'utilisation concomitante du LPS et de l'HE, un effet global de diminution significative de sécrétion et d'expression de IL6 et TNF $\alpha$  a été mis en évidence. Une moindre efficacité est remarquée lors de l'utilisation des principes actifs isolés, démontrant certainement un effet synergique des différentes molécules contenues dans les 3 chémotypes d'HE (97).

## **B) In vivo**

### **1) Processus inflammatoires iatrogènes**

Les études ci-après présentent des effets in vivo des HE après induction d'une inflammation aseptique via différentes molécules telles que le LipoPolySaccharide (LPS) ou encore le Zymosan, qui se fixent sur les récepteurs des médiateurs de l'immunité (respectivement les TLR 4 et 2) et permettent de mimer une infection par un pathogène, telle qu'une infection bactérienne Gram - via le LPS notamment. (98,99). Cette induction immunostimulante est alors modulée par l'action des huiles essentielles en agissant via les cellules effectrices de l'immunité innée. Concernant l'immunité adaptative, l'utilisation de SBRC ou sheep red blood cells en temps qu'antigènes induit une forte réaction dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires des souris. Ils conviennent donc à l'étude de la formation et de la différenciation des cellules de l'immunité humorale (100).

L'immunité humorale spécifique est affectée par les huiles essentielles chez les rongeurs : en effet l'administration orale quotidienne d'HE d'ajowan (*Carum copticum*) à des souris pendant 25 jours à raison de 50 mg d'HE/kg poids vif a entraîné une augmentation significative des titrages en anticorps après immunisation contre des érythrocytes de moutons (SRBC), les principes actifs identifiés étant le thymol, l'alpha-pinene et le cymene (101). L'avantage de cette technique de stimulation par les SRBC est qu'elle n'affecte pas les performances de croissance et de reproduction des animaux, qu'elle ne stimule que la réponse immunitaire à médiation humorale et qu'elle est facile d'accès. Dans l'étude faisant intervenir l'HE d'Ajowan, les SRBC sont injectés à J7 et J14, puis une autre injection sur la patte est réalisée à J22 et permet d'évaluer l'hypersensibilité retardée à J24 par l'augmentation de la taille de la patte des animaux. Le sérum des rongeurs est prélevé à J14 ce qui permet d'évaluer la réaction humorale primaire et à J21, ce qui permet d'évaluer la réaction humorale secondaire. Deux éléments sont alors mesurés : le taux d'anticorps dirigés contre les SBRC et le niveau d'agglutination, qui reflètent la stimulation des macrophages et des Lymphocytes B associés à la production des anticorps (101).

Après induction iatrogène d'une arthrite par une immunisation au collagène chez des souris de 5 semaines d'âge, l'administration d'un extrait de l'huile essentielle de ginseng à raison de 15 mg/kgPV/j pendant 18 jours a entraîné une amélioration significative des signes cliniques des animaux. In vitro, une diminution

de la production de TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , iNO et MMP-13, une enzyme collagénase sécrétée par les chondrocytes et ostéoclastes et dégradant les tissus articulaires, a été mise en évidence tout comme l'inhibition dose-dépendante de l'activation de NF $\kappa$ B, p38 et d'autres voies de signalisation de l'immunité participant à l'établissement de l'inflammation synoviale (102).

Deux injections de 50  $\mu$ g (soit environ 1 mg/kg) d'ovalbumine et de 1 mg (soit environ 20 mg/kgPV) d'hydroxyde d'aluminium à 7 jours d'intervalle suivies d'une administration d'ovalbumine en aérosol ont permis d'induire réaction immunitaire humorale aseptique et ainsi qu'une bronchoconstriction sévère chez la souris. L'administration constante d'histamine en aérosol concentrée à 1 % chez le cochon d'inde ont également entraîné des atteintes respiratoires graves. L'administration orale de l'HE de menthe, dont le principe actif est le menthol, aux doses de 200 et 400 mg/kgPV permet alors une augmentation significative du délais d'apparition des signes cliniques (dyspnée menant à des convulsions chez les cochons d'inde). Cette amélioration clinique est dose dépendante et comparable à une injection de dexaméthasone. Chez la souris, une diminution significative du nombre d'éosinophiles et d'IgE sériques ainsi qu'une diminution du nombre d'éosinophiles et de neutrophiles obtenus lors des lavages broncho-alvéolaires démontrent également l'effet immunosuppresseur de l'HE de menthe (103).

Lors de l'induction d'une péritonite aseptique par injection de Zymosan chez les souris de 6 à 8 semaines d'âge, l'inhalation d'HE de TeaTree, à raison de 4 séances de 15 minutes, a entraîné une réduction significative du nombre de leucocytes péritonéaux. Cet effet immunosuppresseur semble impliquer l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien, car il disparaît lors de la désactivation de cet axe suite à l'injection d'antalarmine, un antagoniste de la CRH1 (corticolibérine) (104). Lorsque des souris sont soumises à une dermatite atopique iatrogène par administration de 2,4,6-trinitrochlorobenzène (TNCB), l'utilisation d'un mélange d'HE de thym et de lavande, dont le principe actif majeur est le linalyl acétate, entraîne une diminution significative de la quantité d'IgE sécrétées, du nombre de mastocytes dégranulant et de l'épaississement cutané. C'est à partir de 21 jours que les effets immunosuppresseur de ce mélange sont les plus importants, pour une proportion 2/3 d'HE de lavande et 1/3 d'HE de thym (23).

L'inhalation et l'administration orale d'HE d'*Eucalyptus globulus*, dont le principe actif majeur est le cinéole, lors de l'induction d'une inflammation aseptique par le LPS (LipoPolySaccharide) entraîne une diminution significative de la production de IL-4, IL-6, TNF $\alpha$  et de NF $\kappa$ B, ainsi qu'une moindre infiltration tissulaire des cellules inflammatoires, démontrant son effet immunosuppresseur (105).

D'un point de vue plus large, des effets anti-inflammatoires de l'HE d'*Eucalyptus* ont été mis en évidence dans plusieurs études sans qu'un effet immunologique n'ait été observés. Chez le rat, cette HE utilisée à différentes doses pendant 3 semaines dans le cadre d'une bronchite chronique aseptique induite par le LPS, dont les effets induits sont une bronchiolite et une hypersécrétion mucosale, a significativement réduit l'infiltration cellulaire ainsi que la sécrétion épithéliale de mucine. Le meilleur résultat était obtenu à la dose de 300 mg/kgPV (106). Toujours chez le rat, l'injection sous-cutanée d'HE d'eucalyptus concentrée à 1 %, à raison de 100 mg/kg de poids vif (PV) entraîne une réduction significative de l'œdème cutané induit par l'injection de carraghénane à 200  $\mu$ g/patte ou de dextrane à 300  $\mu$ g/patte, puis de la prostaglandine I<sub>2</sub> à 0,2  $\mu$ g/patte et ce quelle que soit l'espèce de plante utilisée (*E. tereticornis*, *globulus*, ou *citriodora*). Une nette inhibition (70 à 80%) de l'infiltration neutrophilique des tissus étudiés a été remarquée 3 heures après injection, l'effet restant toutefois inférieur à une injection sous cutanée de dexaméthasone à 0,1 mg/kg. Cette dernière inhibe en effet l'infiltration à raison de 97 %, le nombre de neutrophile après injection étant de 300/ml de fluide péritonéal, contre 10 fois plus lors de l'utilisation des HE (111). Enfin, l'utilisation du principe actif isolé de l'HE d'eucalyptus, le cinéole aussi appelé eucalyptol, sur 242 hommes atteints d'obstruction chronique pulmonaire se traduisant par une bronchoconstriction, une hypersécrétion de mucus et un œdème des parois des voies aériennes à raison de 200mg soit environ 4mg/kgPV trois fois par jour pendant 6 mois a été réalisée. Une réduction significative de la sévérité, de l'apparition et de la durée des signes cliniques a été observée, particulièrement lorsque les sujets étaient au repos (107).

Les HE de Patchouli (*Pogostemon cablin*) et de Pistachier ont été étudiées chez des rats soumis à une mucosite induite par une injection d'anti-cancéreux, le 5-fluorouracil. La mucosite est une maladie inflammatoire des tractus oral et digestif souvent induite par les traitements de chimio et radiothérapie et causant de la douleur, une incapacité à se nourrir et secondairement des infections et une dégradation du pronostic vital des patients atteints de cancer (108). L'administration

orale de l'HE de Patchouli aux doses de 25, 50 et 100 mg/kg de poids vif a entraîné une diminution de  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$  et  $IL13$  ainsi qu'une inhibition de  $NF\kappa B$  au niveau de la muqueuse intestinale atténuant cliniquement les effets cette même mucosite induite expérimentalement, les rats ayant une moindre perte de poids ainsi qu'une anorexie et une diarrhée atténuée comparé aux animaux non traités par l'HE (109). Il est intéressant de noter que l'application locale de l'HE de Pistachier semble aussi utile lors de traitement au 5-fluorouracil. En effet, contenue dans un gel concentré à 5 ou 10 %, l'utilisation de cette HE pendant 3 jours suite à l'injection anti-cancéreuse a entraîné une amélioration des signes cliniques (abcès buccaux, infiltration inflammatoire, dysorexie) de manière dose-dépendante, démontrant l'effet anti-inflammatoire et cicatrisant local. Toutefois, aucun effet systémique ou immunosuppresseur n'ont été mis en évidence lors de l'étude l'hématologique (110).

Ainsi les HE de Pistachier et de Patchouli semblent être intéressantes pour palier les effets inflammatoires du traitement anticancéreux par le 5-fluorouracil, notamment via l'effet immunosuppresseur de l'HE de Patchouli.

Après induction d'un œdème local par de l'acide arachidonique et de la formaline sur les oreilles et pattes de rongeurs (souris et rats), l'application cutanée d'un hydrogel contenant des nanoémulsions d'HE de Copaiba entraîne une réduction jusqu'à de 72 % de l'épaisseur cutanée de la patte chez le rat et 69 % de l'oreille chez la souris. De plus, une diminution significative de l'hyperplasie épidermique, de la vasodilatation et de l'infiltration tissulaire par les cellules inflammatoires (granulocytes neutrophiles) a été mise en évidence à l'histopathologie, entraînant un retour vers la normale des tissus altérés (111). Toutefois, dans cette étude, aucun élément ne permet d'affirmer que ces effets anti-inflammatoires sont la conséquence d'une action immunomodulatrice de l'HE de Copaiba.

## **2) Cancers et immunodépression induits**

Les HE ont aussi été employées sur des modèles de maladies cancéreuses ou d'immunodépression, un rétablissement de l'immunité par une immunostimulation étant alors recherchée.

L'HE de menthe administrée pendant 30 jours à raison de 2500 mg d'HE/kg d'aliment à des Tilapia immunodéprimés par le chlorpyrifos, un pesticide utilisé comme insecticide et parfois présent dans les eaux polluées, permet un rétablissement du taux de survie et l'augmentation du nombre de leucocytes, des



globulines totales, de l'activité de la phagocytose et du lysozyme. De plus, une diminution de l'inflammation au niveau du foie, des ouïes et du tube digestif induite par le pesticide, qui présente aussi une action viscérale toxique a été observée suite à l'utilisation de l'HE, démontrant aussi son effet anti-inflammatoire (112).

Lors d'une immunosuppression d'origine centrale induite artificiellement par l'injection de 100mg/kg de poids vif de 5-fluorouracil chez la souris, l'HE d'eucalyptus a été administrée à raison de 12 mg d'HE/kgPV/j pendant 15 jours. Une restauration du nombre de granulocytes circulants et même une augmentation de la phagocytose ex vivo des granulocytes et des macrophages ont été remarquées. Ces effets immunostimulants sembleraient être dus au 1-8cineole, le principe actif principal de l'huile essentielle d'eucalyptus (66).

L'HE de clou de girofle *Syzygium aromaticum* L administrée à raison de 100 à 400 mg/kgPV a également permis une augmentation du nombre total de leucocytes ainsi qu'une restauration dose-dépendante des réponses humorales et cellulaire de souris immunodéprimées par l'administration de cyclophosphamide à raison de 50 mg/kg, tandis que l'HE de gingembre *Zingiber officinale* Roscoe utilisée à raison 100 à 400 mg/kgPV de n'a permis qu'un rétablissement partiel de l'immunité humorale, et que celle de sauge *Salvia officinalis* L. utilisée à raison 5 à 25 mg/kgPV n'a pas eu d'effet immunomodulateur significatif dans cette étude (113).

Concernant les néoplasies, l'administration à raison de 20 mg/kg pendant 4 jours d'HE de *Zanthoxylum rhoifolium* Lam, une plante d'Amérique du sud, à des souris de 6 à 8 semaines d'âges ayant subi une transplantation de cellules tumorales a provoqué un effet anti-tumoral direct mais aussi indirect par la réactivation de lymphocytes Natural Killers (NK) inhibés par les cellules tumorales (114).

Les effets de l'HE d'*Oliveria decumbens*, dont les principes actifs majeurs sont le thymol, le carvacrol, le p-Cymene et le g-Terpinene, ont été étudiés sur un modèle de tumeur mammaire : l'HE a été administrée à raison de 450 mg/kg de poids vif chez des souris, immédiatement ou après obtention d'une tumeur de 4 à 5 mm de diamètre suite à l'injection de cellules tumorales. Après 5 semaines de traitement, l'HE a entraîné une réduction significative de la taille de la tumeur corrélée à celle de la rate, hypertrophiée consécutivement à la néoplasie. Une augmentation significative de la production de TNF $\alpha$ , IL2 et IFN $\gamma$  a été mise en évidence chez les souris ayant des tumeurs, démontrant un effet immunostimulant vers une réaction immunitaire de type Th1 de cette HE, à l'origine de l'effet anti-tumoral. De plus, la

réduction de sécrétion de IL1 $\beta$ , IL6, IL10 et TGF $\beta$ , qui inhibent l'activation des NK et redirigent la production des cytokines de la réponse TH1 vers une réponse de type TH2 sans effet anti-cancéreux, confirme cet effet immunostimulateur de l'HE d'*Oliveria decumbens*. L'HE a donc entraîné une stabilisation de la production de toutes les cytokines évaluées qui était initialement modifiée par le processus néoplasique (115).

### 3) Hypersensibilité et maladies auto-immunes

L'effet immunosuppresseur des HE a été étudié sur des modèles de maladies auto-immunes et des phénomènes d'hypersensibilité expérimentalement induits. Une encéphalite auto-immune a été induite chez des souris par l'injection de glycoprotéine de la myéline oligodendrocytaire émulsifiée avec l'adjuvant de Freund puis de la toxine coquelucheuse afin de reproduire une sclérose en plaque. L'utilisation de l'HE de Copaiba aux doses allant de 25 à 100  $\mu\text{g/mL}$  sur des splénocytes extraits de ces animaux entraîne une inhibition de la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  et IL17. L'huile essentielle de Copaiba semble donc avoir un effet immunosuppresseur des réponses Th1 et Th17 de manière dose-dépendante (116). Toujours lors d'encéphalite auto-immune expérimentale chez la souris, l'administration orale d'HE de *Pterodon emarginatus* à raison de 100 mg/kg de poids vif deux fois par jour pendant 25 jours permet une réduction significative de la rapidité d'apparition et de la gravité des signes neurologiques tels que la faiblesse musculaire et la paralysie. De plus une inhibition de la réponse immunitaire de type Th1 par inhibition des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, des microglies et une réduction de la production des cytokines au profit de la réponse Treg in vitro prouve le caractère immunosuppresseur de cette huile essentielle (117).

Les effets des HE ont également été évalués lors d'hypersensibilités induites. Ainsi après 5 jours d'application cutanée préalable de 2,4-Dinitro-1-fluorobenzène (DNFB) sur l'abdomen de 12 souris, la réaction d'hypersensibilité induite par le DNFB appliqué dans un second temps sur le pavillon auriculaire a été étudiée. Il a alors été montré que l'utilisation préventive de l'HE de Litsée Citronée *Litsea cubeba*, aussi appelée Makauy, avant les applications abdominales du DNFB réduisait significativement l'épaississement des oreilles et l'infiltration tissulaire par les LT CD3<sup>+</sup>. Ce résultat suggère donc un effet immunosuppresseur de l'HE,

principalement composée de citral, lors de réaction d'hypersensibilité de type IV (91). Ces mêmes auteurs ont également prouvé l'efficacité de l'HE de *Magnolia flos officinalis* utilisée dans des conditions similaires, les principes actifs majeurs la composant étant le camphre et l'eucalyptol (1,8 cineole) (92). L'HE de TeaTree a aussi été employée lors de l'utilisation d'un autre agent chimique sensibilisant, le trinitrochlorobenzene (TNCB). En effet, après une application préalable de 7 jours du TNCB sur l'abdomen de souris suivi d'une application dorsale de ce produit, il a été mis en évidence que l'application de l'HE de TeaTree, qu'elle soit réalisée 30 minutes avant ou 7h après le TNCB, permettait une réduction des lésions de nécrose épidermique ainsi qu'un moindre épaissement cutané sur les 5 jours suivants, l'effet maximal étant observé lorsque l'HE de TeaTree est appliquée 30 minutes avant le TNCB (118).

## **IV/ Discussion générale**

### **A) Synthèse**

Après avoir étudié en détail les effets immunomodulateurs observés ou non lors de l'utilisation d'huiles essentielles, nous cherchons maintenant à présenter un point de vue plus global de leurs effets. Ainsi, les Tableaux 4 et 5 ci-dessous offrent un aperçu synthétique des effets immunomodulateurs des huiles essentielles : à partir des plantes utilisées pour leur obtention, les principes actifs contenus dans les HE sont identifiés. Leurs effets observés à différentes échelles (moléculaire, cellulaire et à l'échelle de l'organisme) sont ensuite cités. Le Tableau 4 présente les effets immunostimulant des HE tandis que le Tableau 5 regroupe leurs effets immunosuppresseurs.

**Tableau 4 : Effets immunostimulants des huiles essentielles**

Huile essentielle	Principes actifs majeurs	Type d'études réalisées	Effets à l'échelle moléculaire	Effets à l'échelle cellulaires	Effets à l'échelle de l'individu	Source(s)
<b>Thym</b>	Thymol Carvacrol	In vivo : Oi, PC, Poi, Ro	IgA, IgG et IgM, IgY +  Lysozyme + IL6, IL8 et TFNalpha - IL6 et TNF $\alpha$ +	Leucocytose Prolifération lymphocytaire Stimulation de la phagocytose, de la lyse intracellulaire	Taux de survie + Prise de poids + Stress immunitaire - Signes cliniques -	(28, 30, 32, 36, 37, 39, 41–43, 45, 57, 58, 68, 69, 74, 76)
<b>Cannelle</b>	Cinnamaldéhyde	In vivo : BV	+ IgA, IgM, IgG, IgY, + Anticorps viraux	Leucocytose Prolifération lymphocytaire Stimulation de la phagocytose	Taux de survie + Signes cliniques - Diversité du microbiote +	(28, 30, 33, 36, 37, 40, 48, 49, 58)
<b>Origan</b>	Carvacrol	In vivo : Oi	+ IgA, IgG + Claudine1, Mucine 2, Béta Defensine 1 + Lysozyme + IL1 $\beta$ expression	Stimulation de la phagocytose	Taux de survie + Prise de poids+ Diversité du microbiote +	(43)
<b>Clou de girofle</b>	Eugénol	In vivo : Oi, PC, Ro,  In vitro : Neutrophiles	+ IgG + Anticorps viraux + IL4, IL10, TGF $\beta$  - INF $\gamma$ Inhibition de la voie du	Leucocytose Stimulation des LB Inhibition de la phagocytose Restauration de	Stress immunitaire - Restauration de l'immunité	(33, 49, 74, 87, 93, 112)

		Splénocytes	complément	l'immunité		
<b>Agrumes (orange et orange amère)</b>	Linalyl acetate Linalool	In vivo : PC, Poi, Ro	+ TNF $\alpha$ , IL8, IL1 $\beta$ , IL2 + IgG Activité du lysozyme stimulée	Leucocytose Prolifération lymphocytaire	Diversité du microbiote +	(61, 75, 118)
<b>Rosemarie</b>		In vivo : BV, Oi, OV , Poi	+ IgA, IgM, IgG + Anticorps viraux Activité du lysozyme stimulée	Leucocytose neutrophilique et lymphopénique	Taux de survie + Prise de poids + Diversité du microbiote +	(36,38,43,49,70)
<b>Menthe et menthe poivrée</b>	Menthol	In vivo : Cp, Oi, Poi, Ro	+ IgM, IgY, IgA, IgG Activité du lysozyme stimulée	Leucocytose Stimulation de la phagocytose	Taux de survie + Réponse à l'infection +	(37,41,44,75,103 ,112)
<b>Ail</b>	Allyl isothiocyanat e	In vivo : BV, Oi In vitro : Neutrophiles	+ IgM, IgG, IgA	/	Taux de survie + Signes cliniques - Réponse à l'infection +	(38,74,80)
<b>Anis</b>	Anethol	In vivo : BV, Oi, PC	+ IgG	Leucocytose Prolifération lymphocytaire	Taux de survie + Réponse à l'infection+ Diversité du microbiote +	(38,75,76)
<b>Eucalyptus</b>	Eucalyptol = 1,8 cinéole	In vivo : Oi, Ro	+ IgA, IgM	Stimulation de la phagocytose	Rétablissement de l'immunité	(44,48,66)
<b>Ajowan</b>	Thymol a-Pinene p-Cymene	In vivo : Oi, Ro	+ anticorps (viraux et srbc)	/	/	(50,101)

<b>Copaiba</b>	b-caryophyllène	In vivo : Ro In vitro : Neurones Hépatocytes		Stimulation de la voie JAK/STAT	/	(86,87,111)
<b>Curcuma</b>	fraction poly-saccharidique	In vitro : Macrophages spléniques Splénocytes Hépatocytes	+ IL2, IL6, IL12, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$	Stimulation de la voie JAK/STAT	Prolifération cellulaire	(84,87)
<b>Ginseng</b>		In vivo : Ro	+TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$	- sécrétion de nitrites	Réponse à l'infection +	(78)
<b>Massoia (écorce)</b>	cinnamal-déhyde	In vivo : Ro In vitro : macrophages	/	/	Phagocytose +	(24,67)
<b>Fenouil</b>		In vivo Oi	+ anticorps viraux	Leucocytose	Stress immunitaire -	(72,75,115)
<b>Oliveria decumbens</b>	Thymol Carvacrol p-Cymene g-Terpinene	In vivo : Poi, Ro	+ TNF $\alpha$ , IL2, INF $\gamma$ -IL1b, IL6, IL10, TGF $\beta$	/	Taille des tumeurs et de la rate - Réponse à l'infection +	(62, 104)
<b>Lavande</b>	linalyl acétate	In vivo : Oi, Ho In vitro : macrophages humains	+ IL1, TNF $\alpha$ +TGF $\beta$ (foie et rate) +IgA salivaires - Cortisol basal	/	Infiltration lymphoplasmocytaire Phagocytose +	(37, 52, 55)
<b>Citronnelle</b>		In vivo : Oi	/	Stimulation de la phagocytose	Taux de survie +	(51)

<b>Anethe</b> <i>Ducrosia</i> <i>anethifolia</i>		In vivo : Poi	+ cytokines pro-inf (rate et rein)	Leucocytose	/	(61)
<b>Chêne</b>	diethyl- phthalate a-terpineol linalool	In vivo : Oi	+ anticorps viraux	Leucocytose	Stress immunitaire -	(75)
<b>Margousier</b>		In vivo : Ro	/	Prolifération lymphocytaire Stimulation macrophages	/	(25)
<b>Gingembre</b>	Zerumbone	In vivo : Ro	Rétablissement des taux d'anticorps	/	Rétablissement de l'immunité humorale	(113)
<b>Encens</b> <i>Frankincense</i> <i>Oi</i>	Duva-3,9,13- trien-1,5α- diol-1-acetate Octyl acetate	In vitro lymphocytes	/	Prolifération lymphocytaire	/	(81)
<b>Niaouli</b>	1,8-cineole	Ex vivo LT et macrophages de souris	+ INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL12	Prolifération lymphocytaire T Stimulation des macrophages	Immunité cellulaire +	(83)

**Légende :**

Ro = Rongeurs, PC = Porc, BV = Bovins, OV = Ovins CP = Caprins, Oi = Oiseaux, Poi = Poissons

+ = Augmentation de production ; - = Diminution de production

LB = Lymphocytes B : LT = Lymphocytes T

**Tableau 5 : Effets immunosuppresseurs des huiles essentielles**

<b>Huile essentielle</b>	<b>Principe actif</b>	<b>Type d'études réalisées</b>	<b>Effets moléculaires</b>	<b>Effets cellulaires</b>	<b>Effets cliniques</b>	<b>Source(s)</b>
<b>Tea Tree</b>	terpinène-4-ol	In vitro : Neutrophiles Monocytes  In vivo : Oi, Ro, Ho	- IL8, TNF $\alpha$ , IL1b, INF $\gamma$ - IL1, IL4, IL6 - IL10 - CRP, SAA - IgM, IgA, IgE	- phagocytose - nombre de leucocytes péritonéaux	Signes cliniques - : nécrose et épaissement cutané, œdème, papules iatrogènes	(36, 68, 84–86, 96, 107, 117)
<b>Eucalyptus</b>	Eucalyptol = cinéole	In vivo : Rongeurs, Ho	- IL4, IL6, TNF $\alpha$ , NF $\kappa$ B	- infiltration neutrophilique - sécrétion mucosale bronchique	Signes cliniques - : œdème et bronchoconstriction iatrogènes	(104–106, 121)
<b>Gingembre</b>	zerumbone	In vitro : Neutrophiles humains	- expression de CD18	- migration cellulaire, - phagocytose	/	(92, 93)
<b>Clou de girofle</b>	eugénol	In vitro : Neutrophiles humains	/	- Phagocytose	/	(94)
<b>Menthe</b>	menthol	In vivo : Ro	- IgE	- Eosinophiles, - Neutrophiles	Signes cliniques - : effet anti-inflammatoire	(102, 111)
<b>Copaiba</b>		In vitro : splénocytes	- NO, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL17	- infiltration neutrophilique	Signes cliniques - : œdème iatrogène	(111, 116)



		In vivo : Ro	- H2O2			
<b>Thym rouge</b>	Carvacrol, Thymol	In vitro : Neutrophiles humains		- Phagocytose	/	(94)
<b>Thym</b>		In vitro : microglies de BV In vivo : Ro, Poi	- IgE - expression IL6, TNF $\alpha$	- Mastocytes dégranulant - Infiltration neutrophilique	Signes cliniques - : épaisseur cutanée	(18, 87, 97)
<b>Curcuma</b>	fraction poly- saccharidique	In vitro : Macrophages spléniques Splénocytes	- PGE2 - IL12 + IL10	/	/	(84)
<b>Lavande</b>	linalyl acétate	In vivo : Ro	- IgE	- Mastocytes dégranulant	Signes cliniques - : épaisseur cutanée	(23)
<b>Clou de palmarosa, Estragon</b>		In vitro : Neutrophiles humains		- Phagocytose	/	(94)
<b>Patchouli</b>		In vivo : Ro	- TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL13, NF $\kappa$ B	_ infiltration inflammatoire	Signes cliniques - : abcès buccaux, diarrhée, anorexie	(99, 100)

**Légende :**

Ro = Rongeurs, PC = Porc, BV = Bovins, OV = Ovins CP = Caprins, Oi = Oiseaux, Poi = Poissons

+ = Augmentation de production ; - = Diminution de production

LB = Lymphocytes B : LT = Lymphocytes T

On remarque ainsi qu'une huile essentielle peut avoir des effets différents selon l'étude réalisée, du fait de l'origine des plantes utilisées pour leur fabrication mais aussi de la situation physio-pathologique dans laquelle elles sont employées. De plus, certaines études présentent des résultats contradictoires quant aux effets observés mais aussi concernant le caractère dose-dépendant des observations.

Un certain nombre d'études ont par ailleurs montré une absence d'effets immunomodulateurs *in vivo* des huiles essentielles voire même parfois des effets délétères pour les animaux (27, 28, 35, 39, 53–57) . Leur usage doit donc être raisonné car les principes actifs ne sont pas toujours anodins pour l'organisme, et des études complémentaires concernant le choix des différentes HE utilisées dans les mélanges ainsi que des voies d'administrations de l'HE de thym seraient utiles afin d'obtenir des résultats reproductibles, notamment en aviculture.

Des tendances se dégagent tout de même : les huiles essentielles de thym, de cannelle et d'origan, quel que soit le chémotype employé, présentent souvent des effets immunostimulant *in vivo* en situation physiologiques (29, 31, 33, 34, 37, 38, 40–45, 47, 49, 58–60). De plus, dans de nombreuses études où elles ont été substituées aux antibiotiques, aussi utilisés en tant que facteurs de croissance, aucun effet délétère majeur sur la croissance des animaux (gain de poids, ratio de conversion alimentaire) n'a été observé : ces trois huiles essentielles semblent présenter un intérêt non négligeable en élevage, notamment en prophylaxie. Ces effets ont été observés sur de nombreuses espèces (porcs, rongeurs, volailles, poissons) et coïncident la plupart du temps avec une stimulation du système immunitaire objectivée par une augmentation du nombre de leucocytes et de l'activité des phagocytes en lien avec une augmentation de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'avec l'augmentation des immunoglobulines A, G et M.

En présence de pathologies, notamment infectieuses, les huiles essentielles de menthe poivrée, anis, ail, ginseng et d'*Oliveira* semblent quant à elles apporter un soutien immunitaire permettant une meilleure lutte de l'organisme face au phénomène infectieux (72, 74–76, 78). Cette résistance est parfois apportée par les propriétés anti-infectieuses des huiles essentielles utilisées, mais est aussi consécutive à l'augmentation de sécrétion des immunoglobulines et cytokines pro-inflammatoires. Par ailleurs, lorsque l'infection est correctement régulée par l'ajout des huiles essentielles, c'est au contraire une diminution des

cytokines pro-inflammatoires qui est observée, ce qui évite les dommages tissulaires consécutifs à l'emballement de la réaction inflammatoire.

Les huiles essentielles de clou de girofle, d'agrumes, de rose-marie et de curcuma semblent elles-aussi avoir des effets immunostimulant, toutefois ceux-ci ont majoritairement été observés in vitro : des études in vivo supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ces effets et définir une posologie adéquate (29, 36, 63, 77, 79, 81).

Enfin concernant les effets stimulant de l'immunité, il semblerait que les huiles essentielles d'eucalyptus, de menthe et de gingembre ont permis un rétablissement de l'immunité lorsque des phénomènes immunosuppresseur avait préalablement été mis en place : ces huiles essentielles pourraient ainsi entrer dans les traitement des maladies immunodépressives (66, 112, 113).

Des études ont également démontré les effets immunosuppresseurs des huiles essentielles. On retrouve notamment l'huile essentielle de TeaTree, dont les études in vitro et in vivo ont prouvé son action inhibitrice de la phagocytose et de la prolifération leucocytaire via la diminution de sécrétion de toutes les cytokines pro-inflammatoires (51, 79, 94–96, 118, 121). Ces effets permettent cliniquement une diminution des symptômes inflammatoires induits de manière iatrogène. Les études se contredisent cependant sur le rôle que joue le terpinene-4-ol sur ces effets. Un lien entre l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est également évoqué (104)

L'huile essentielle d'eucalyptus présente aussi des effets immunosuppresseurs marqués, particulièrement lors d'inflammation de l'arbre respiratoire. Une réduction de l'infiltration neutrophilique et des sécrétions bronchiques, permise par la réduction de sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires permet une réduction des signes cliniques respiratoires induits de différentes manières (105–107, 122).

Les huiles essentielles de thym, lavande et menthe inhibent la sécrétion d'immunoglobulines E lors de situation d'hypersensibilité, réduisant les conséquences cliniques de dégranulation des éosinophiles et mastocytes (23, 103). Leur utilisation semble ainsi intéressante dans les phénomènes d'allergies et d'hypersensibilités. Toutefois, les principes actifs majeurs de ces huiles essentielles étant différents, il serait pertinent d'étudier les effets d'un mélange de ces trois produits afin d'observer ou non une synergie, ce qui permettrait de réduire les doses utilisées et donc les potentiels effets secondaires.

Enfin, dans une grande partie des travaux analysés, les huiles essentielles ont été administrées oralement et ont entraîné de ce fait des changements du microbiote. Ces changements se traduisent notamment par la réduction des populations d'*Escherichia coli* au profit de lactobacilles et autres bactéries permettant une meilleure digestion : ils auraient un effet bénéfique sur la santé et permettraient de meilleurs rendements, sans que l'on sache à ce jour si une relation peut être faite avec leurs effets sur le système immunitaire.

## **B) Limites**

Nous venons de présenter une synthèse des études dans lesquelles les effets immunomodulateurs des huiles essentielles sont la plupart du temps significatifs. Toutefois, interpréter les résultats observés dans leur globalité afin de dégager des certitudes sur les effets immunomodulateurs des huiles essentielles s'avère délicat, pour différentes raisons.

Tout d'abord, les huiles essentielles employées dans les études n'ont pas toutes été analysées avec précision afin d'en connaître la composition précise. En effet nous avons vu que la composition d'une huile essentielle variait selon l'origine des matières premières (espèces de plante, lieu récolte, ...) et selon leur mode d'extraction : c'est la notion de chémotype. Or, lors de la présentation des effets d'une huile essentielle provenant d'une même plante, le chémotype varie selon les études. Tandis que certaines études présentent des huiles essentielles issues du commerce sans en analyser précisément la composition (38, 60), d'autres en présentaient la composition précise en principes actifs (116). Enfin, d'autres études employaient directement les principes actifs pour en étudier les effets : ce type de travail isolé est intéressant pour essayer de connaître les mécanismes immunomodulateurs impliquant les effets des huiles essentielles, mais ne permet pas de s'assurer d'un effet in vivo d'une huile essentielle qui se compose de nombreux autres principes actifs dont la proportion varie fortement selon le chémotype employé (86).

Un autre obstacle à l'interprétation des résultats présentés dans les études est l'utilisation de mélanges d'huiles essentielles, employés lors de supplémentation in vivo notamment. Ces études apportent la plupart du temps des résultats exploitables car des effets immunomodulateurs significatifs ont été obtenus, permettant de proposer un produit prêt à l'emploi contenant de nombreux principes actifs, ce qui reste la finalité de tout traitement médical. Toutefois, le fait de mélanger des huiles essentielles ajoute un paramètre

d'incertitude supplémentaire à la compositions de l'additif utilisé, réduisant la possibilité d'associer un principe actif ou une huile essentielle à un effet observé donné.

De plus, les modalités d'utilisation des huiles essentielles varient beaucoup selon les études : même si certaines variables sont semblables dans plusieurs articles (âges des animaux, voies d'administrations, méthodes d'immunisation iatrogène), d'autres paramètres en plus de la composition des huiles employées sont très variables. La posologie diffère particulièrement d'une étude à une autre: en effet, les doses employées in vivo s'étalent de 10 (29) à 20000 mg/kg d'aliment (58, 71). Il en est de même pour les durées de traitement et d'observation des effets recherchés, allant de 3 jours (79, 110) à six mois (107). Aucun protocole ne semble faire consensus, ce qui ne permet pas de comparer efficacement les huiles essentielles entre-elles, ni d'obtenir les paramètres pharmacocinétiques des principes actifs des HE, qui sont systématiquement évalués pour des médicaments. Ainsi aucune conclusion sur l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des huiles essentielles et de leurs principes actifs ne sera obtenue dans cette thèse. On peut facilement supposer que l'absorption des HE varie d'autant plus dans les études in vivo que les espèces et les voies d'administration sont différentes : les HE sont parfois administrées localement (application cutanée, eau de baignade) ou de manière systémique (voie orale). La multitudes d'espèces intervenant dans les études modifie aussi les caractéristiques pharmacocinétiques des huiles essentielles : les ruminants présentent par exemple un système digestif très différents des monogastriques, modifiant probablement l'absorption des huiles essentielles et de leurs principes actifs. Aucune étude ne semble par ailleurs faire état des effets immunomodulateurs des huiles essentielles sur les carnivores domestiques, ce qui est regrettable car c'est sur ces espèces que la demande d'emploi est la plus forte, les propriétaires d'animaux de compagnie souhaitant parfois avoir recours aux médecines alternatives.

Les paramètres évalués in vivo ou in vitro afin de juger des effets immunomodulateurs varient également d'une étude à l'autre ce qui ne permet pas toujours de faire concorder les résultats obtenus dans différents travaux. Cependant on retrouve tout de même des similitudes dans le choix des paramètres évalués, notamment pour l'activité de la phagocytose in vitro, le comptage des population des leucocytes et le dosages des immunoglobulines in vivo. Ainsi cette variabilité reste acceptable et le nombre relativement important d'études permet souvent de comparer les effets qu'ont les huiles essentielles sur un paramètre donné de l'immunité.

Enfin, comme décrit en début de ce travail, les effets strictement anti-inflammatoires des huiles essentielles ainsi que l'innocuité de celles-ci n'ont pas été abordées, pour les raisons citées préalablement. Il serait intéressant de rechercher si les huiles essentielles ne sont pas toxiques aux doses employées dans les études avant d'envisager leur prescription aux animaux. Leur utilisation en médecine ou en élevage serait ainsi limitée si les effets non recherchés étaient supérieurs aux effets recherchés aux doses auxquelles une immunomodulation est obtenue, d'autant plus que dans certaines études des effets secondaires non négligeables ont été observés. La toxicité consécutive aux résidus d'huiles essentielles employées en élevage n'a pas non plus été abordée. Qu'elle concerne l'environnement ou bien le consommateur de produits issus de ces élevages, son questionnement semble indissociable de l'utilisation réglementée des huiles essentielles en élevage. Les limites maximales de résidus (LMR) sont obtenues au niveau européen. Il en existe pour 21 huiles essentielles. A partir de celles-ci, seulement deux spécialités avec autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été développées à ce jour en France. Il s'agit d'un spray cicatrisant contenant les HE de lavande, romarin, thym et cyprès, et une plaquette d'apiculture destinée à la lutte contre *Varroa destructor*, qui contient de l'HE d'eucalyptus ainsi que du thymol et du lévomenthol, les principes actifs des HE de thym et de menthe. L'utilisation d'huiles essentielles comme médicaments immunomodulateurs en élevage n'est donc pas d'actualité. Concernant les animaux de compagnie, la réalisation de préparations extemporanées contenant des huiles essentielles doit obéir au principe de la cascade thérapeutique, et donc n'être réalisable qu'en cas d'indisponibilité ou d'absence d'une spécialité dont l'indication correspond à la pathologie que l'on souhaite traiter. Cette situation semble alors peu probable lorsqu'une immunosuppression est recherchée, compte tenu de la multitude de spécialités immunosuppressives disponibles sur le marché.

### **C) Conclusion**

Les huiles essentielles sont des substances encadrées dans leur définition et leur fabrication. Pour autant, la composition d'une huile essentielle d'une même plante varie sensiblement selon le mode d'extraction et surtout l'origine de la plante.

A ce jour, les études sur les effets immunomodulateurs des huiles essentielles présentent pour la plupart d'entre elles des effets significatifs stimulants ou inhibiteurs de l'immunité.

Certains résultats sont encourageants in vivo : certaines huiles essentielles telles que celles issues du thym, de la cannelle et de l'origan par exemple présentent des effets immunomodulateurs permettant une meilleure résistance aux maladies infectieuses chez les animaux d'élevage. Cependant les études présentant ces effets n'ont pas pris confirmé l'innocuité des huiles essentielles aux doses employées, d'autant qu'aucun protocole thérapeutique ne semble faire l'unanimité : même si des additifs contenant des huiles essentielles sont déjà commercialisés, leur utilisation à grande échelle aux doses conseillées par le fabricant paraît à ce jour assez risquée et à la limite de la légalité en France.

D'autres huiles essentielles telles que celles de Tea Tree et d'eucalyptus semblent quant à elles immunosuppressives et pourraient être utilisées en temps que traitement complémentaires lors de phénomènes inflammatoires néfastes. Toutefois elles ont principalement été étudiées in vitro, ainsi leur efficacité in vivo reste à confirmer dans d'autres travaux.

De plus aucune étude ne fait mention de l'usage des huiles essentielles à visée immunomodulatrice chez les carnivores domestiques, qui représentent une part non négligeable des patients atteints de maladies immunitaires en pratique vétérinaire. Aucun résultat immunomodulateur certain ne peut donc être attendu lors de l'utilisation d'huiles essentielles en médecine canine et féline.

## Bibliographie :

1. France [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Observatoire des parcours de soins des Français - Thème 3 : Les Français et les médecines douces. Disponible sur: [https://harris-interactive.fr/opinion\\_polls/observatoire-des-parcours-de-soins-des-francais-theme-3-les-francais-et-les-medecines-douces/](https://harris-interactive.fr/opinion_polls/observatoire-des-parcours-de-soins-des-francais-theme-3-les-francais-et-les-medecines-douces/)
2. Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. *BMJ*. 4 nov 2000;321(7269):1133.
3. Organisation mondiale de la Santé O. Stratégie de l’OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2013. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/443545/retrieve.pdf>
4. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Anses. (2022). Etat des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires et proposition d'une méthodologie d'évaluation des risques pour la santé humaine (saisine 2020- SA-0083). Maisons-Alfort : Anses, 284 p. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2020SA0083Ra.pdf>
5. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0066 du 18/03/2016 [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/objJV-fFliz-cBgOds9G1CD-JISfnoT3znwRixUsakfQ=/JOE\\_TEXTE.pdf](https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/objJV-fFliz-cBgOds9G1CD-JISfnoT3znwRixUsakfQ=/JOE_TEXTE.pdf)
6. [Règlement (CE) n° 1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 - Recherche Google [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1950-20130216&from=EN.pdf>
7. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *J Clin Gastroenterol*. oct 2001;33(4):289.
8. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. nov 2017;39(11):2216-29.
9. Dubois A. Effets anti-inflammatoires des huiles essentielles en médecine vétérinaire : étude bibliographique. Toulouse; 2023.
10. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *The Lancet*. 2 juin 2001;357(9270):1777-89.
11. Yang Y, Bazhin AV, Werner J, Karakhanova S. Reactive oxygen species in the immune system. *Int Rev Immunol*. juin 2013;32(3):249-70.
12. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement - a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. sept 2010;11(9):785-97.
13. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods*. 1 juin 2021;493:113036.
14. Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum*. déc 1997;40(12):2105-15.
15. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45(2):27-37.



16. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. European Pharmacopoeia, 10th ed.; Council of Europe: Strasbourg, France, 2019; Volume I, ISBN 978-92-871-8912-7. - Recherche Google [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/508063535/European-Pharmacopoeia-10-0>
17. RÈGLEMENT (UE) No 37/2010 DE LA COMMISSION du 22 décembre 2009 - Recherche Google [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/reglement%2037-2010.pdf>
18. El Asbahani A, Miladi K, Badri W, Sala M, Aït Addi EH, Casabianca H, et al. Essential oils: from extraction to encapsulation. *Int J Pharm.* 10 avr 2015;483(1-2):220-43.
19. Masango P. Cleaner production of essential oils by steam distillation. *J Clean Prod.* 1 juin 2005;13(8):833-9.
20. Ferhat MA, Meklati BY, Chemat F. Comparison of different isolation methods of essential oil from Citrus fruits: cold pressing, hydrodistillation and microwave 'dry' distillation. *Flavour Fragr J.* 2007;22(6):494-504.
21. Vinatoru M. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. *Ultrason Sonochem.* juill 2001;8(3):303-13.
22. Thompson JD, Chalchat JC, Michet A, Linhart YB, Ehlers B. Qualitative and quantitative variation in monoterpene co-occurrence and composition in the essential oil of *Thymus vulgaris* chemotypes. *J Chem Ecol.* avr 2003;29(4):859-80.
23. Seo YM, Jeong SH. [Effects of Blending Oil of Lavender and Thyme on Oxidative Stress, Immunity, and Skin Condition in Atopic Dermatitis Induced Mice]. *J Korean Acad Nurs.* juin 2015;45(3):367-77.
24. Hertiani T, Yuswanto A, Utami Tunjung Pratiwi S, Muthma'innah Mashar H. Effect of *Massoia* (*Massoia aromatica* Becc.) Bark on the Phagocytic Activity of Wistar Rat Macrophages. *Sci Pharm.* juin 2018;86(2):19.
25. SaiRam M, Sharma SK, Ilavazhagan G, Kumar D, Selvamurthy W. Immunomodulatory effects of NIM-76, a volatile fraction from Neem oil. *J Ethnopharmacol.* 1 janv 1997;55(2):133-9.
26. Wang L, Zhang Y, Fan G, Ren JN, Zhang LL, Pan SY. Effects of orange essential oil on intestinal microflora in mice. *J Sci Food Agric.* 2019;99(8):4019-28.
27. El-Gindy YM, Zahran SM, Ahmed MAR, Salem AZM, Misbah TR. Influence of dietary supplementation of clove and rosemary essential oils or their combination on growth performance, immunity status, and blood antioxidant of growing rabbits. *Trop Anim Health Prod.* 25 sept 2021;53(5):482.
28. Gonçalves Dias FG, Jorge AT, de Freitas Pereira L, Furtado RA, Ambrósio SR, Bastos JK, et al. Use of *Copaifera multijuga* for acute corneal repair after chemical injury: A clinical, histopathological and toxicogenetic study. *Biomed Pharmacother.* 1 déc 2017;96:1193-8.
29. Li P, Piao X, Ru Y, Han X, Xue L, Zhang H. Effects of Adding Essential Oil to the Diet of Weaned Pigs on Performance, Nutrient Utilization, Immune Response and Intestinal Health. *Asian-Australas J Anim Sci.* nov 2012;25(11):1617-26.
30. Li SY, Ru YJ, Liu M, Xu B, Péron A, Shi XG. effect of essential oils on performance, immunity

and gut microbial population in weaner pigs. *Livest Sci* [Internet]. 2012 [cité 18 oct 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2012.01.005>

31. Zeng Z, Xu X, Zhang Q, Li P, Zhao P, Li Q, et al. Effects of essential oil supplementation of a low-energy diet on performance, intestinal morphology and microflora, immune properties and antioxidant activities in weaned pigs. *Anim Sci J*. 2014;86(3):279-85.
32. Li SY, Ru YJ, Liu M, Xu B, Péron A, Shi XG. The effect of essential oils on performance, immunity and gut microbial population in weaner pigs. *Livest Sci*. 1 mai 2012;145(1):119-23.
33. Su G, Zhou X, Wang Y, Chen D, Chen G, Li Y, et al. Effects of plant essential oil supplementation on growth performance, immune function and antioxidant activities in weaned pigs. *Lipids Health Dis*. 15 juin 2018;17(1):139.
34. Cho JH, Chen YJ, Min BJ, Kim HJ, Kwon OS, Shon KS, et al. Effects of Essential Oils Supplementation on Growth Performance, IgG Concentration and Fecal Noxious Gas Concentration of Weaned Pigs. *Asian-Australas J Anim Sci*. 6 déc 2005;19(1):80-5.
35. Ariza-Nieto C, Bandrick M, Baidoo SK, Anil L, Molitor TW, Hathaway MR. Effect of dietary supplementation of oregano essential oils to sows on colostrum and milk composition, growth pattern and immune status of suckling pigs. *J Anim Sci*. avr 2011;89(4):1079-89.
36. Smeti S, Joy M, Hajji H, Alabart JL, Muñoz F, Mahouachi M, et al. Effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oils supplementation on digestion, colostrum production of dairy ewes and lamb mortality and growth. *Anim Sci J Nihon Chikusan Gakkaiho*. juill 2015;86(7):679-88.
37. El-Azrak KEDM, Morsy AS, Soltan YA, Hashem NM, Sallam SMA. Impact of specific essential oils blend on milk production, serum biochemical parameters and kid performance of goats. *Anim Biotechnol*. nov 2022;33(6):1344-52.
38. Palhares Campolina J, Gesteira Coelho S, Belli AL, Samarini Machado F, R Pereira LG, R Tomich T, et al. Effects of a blend of essential oils in milk replacer on performance, rumen fermentation, blood parameters, and health scores of dairy heifers. *PloS One*. 2021;16(3):e0231068.
39. Yang WZ, Benchaar C, Ametaj BN, Chaves AV, He ML, McAllister TA. Effects of Garlic and Juniper Berry Essential Oils on Ruminal Fermentation and on the Site and Extent of Digestion in Lactating Cows<sup>1</sup>. *J Dairy Sci*. 1 déc 2007;90(12):5671-81.
40. Pereira EPV, van Tilburg MF, Florean EOPT, Guedes MIF. Egg yolk antibodies (IgY) and their applications in human and veterinary health: A review. *Int Immunopharmacol*. août 2019;73:293-303.
41. Nouri A. Chitosan nano-encapsulation improves the effects of mint, thyme, and cinnamon essential oils in broiler chickens. *Br Poult Sci*. oct 2019;60(5):530-8.
42. Hosseini SA, Meimandipour A. Feeding broilers with thyme essential oil loaded in chitosan nanoparticles: an efficient strategy for successful delivery. *Br Poult Sci*. déc 2018;59(6):669-78.
43. Sanja Popović, N. Puvača, Ljiljana Kostadinović, Natalija Džinić, Jasna Bošnjak, M. Vasiljević, et al. Effects of dietary essential oils on productive performance, blood lipid profile, enzyme activity and immunological response of broiler chickens [Internet]. Verlag Eugen Ulmer; 2019 [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: [http://www.european-poultry-science.com/artikel.dtl/ROJ\\_VIEWJUMP?DOI=10.1399/eps.2016.146.CORR](http://www.european-poultry-science.com/artikel.dtl/ROJ_VIEWJUMP?DOI=10.1399/eps.2016.146.CORR)

44. Hesabi Nameghi A, Edalatian O, Bakhshalinejad R. Effects of a blend of thyme, peppermint and eucalyptus essential oils on growth performance, serum lipid and hepatic enzyme indices, immune response and ileal morphology and microflora in broilers. *J Anim Physiol Anim Nutr.* sept 2019;103(5):1388-98.
45. Li Y, Jin L, Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *BioMed Res Int.* 2020;2020:2032057.
46. Su G, Wang L, Zhou X, Wu X, Chen D, Yu B, et al. Effects of essential oil on growth performance, digestibility, immunity, and intestinal health in broilers. *Poult Sci.* août 2021;100(8):101242.
47. Ruan D, Fan Q, Fouad AM, Sun Y, Huang S, Wu A, et al. Effects of dietary oregano essential oil supplementation on growth performance, intestinal antioxidative capacity, immunity, and intestinal microbiota in yellow-feathered chickens. *J Anim Sci.* 1 févr 2021;99(2):skab033.
48. Farhadi D, Karimi A, Sadeghi G, Sheikhahmadi A, Habibian M, Raei A, et al. Effects of using eucalyptus (*Eucalyptus globulus* L.) leaf powder and its essential oil on growth performance and immune response of broiler chickens. *Iran J Vet Res.* 2017;18(1):60-2.
49. Abo Ghanima MM, Elsadek MF, Taha AE, Abd El-Hack ME, Alagawany M, Ahmed BM, et al. Effect of Housing System and Rosemary and Cinnamon Essential Oils on Layers Performance, Egg Quality, Haematological Traits, Blood Chemistry, Immunity, and Antioxidant. *Anim Open Access J MDPI.* 4 févr 2020;10(2):245.
50. Chowdhury S, Mandal GP, Patra AK, Kumar P, Samanta I, Pradhan S, et al. Different essential oils in diets of broiler chickens: 2. Gut microbes and morphology, immune response, and some blood profile and antioxidant enzymes. *Anim Feed Sci Technol.* 1 févr 2018;236:39-47.
51. Abo Ghanima MM, Swelum AA, Shukry M, Ibrahim SA, Abd El-Hack ME, Khafaga AF, et al. Impacts of tea tree or lemongrass essential oils supplementation on growth, immunity, carcass traits, and blood biochemical parameters of broilers reared under different stocking densities. *Poult Sci.* nov 2021;100(11):101443.
52. Amer SA, Abdel-Wareth AAA, Gouda A, Saleh GK, Nassar AH, Sherief WRIA, et al. Impact of Dietary Lavender Essential Oil on the Growth and Fatty Acid Profile of Breast Muscles, Antioxidant Activity, and Inflammatory Responses in Broiler Chickens. *Antioxid Basel Switz.* 13 sept 2022;11(9):1798.
53. Basmacioğlu Malayoğlu H, Baysal S, Misirlioğlu Z, Polat M, Yılmaz H, Turan N. Effects of oregano essential oil with or without feed enzymes on growth performance, digestive enzyme, nutrient digestibility, lipid metabolism and immune response of broilers fed on wheat-soybean meal diets. *Br Poult Sci.* févr 2010;51(1):67-80.
54. Bozkurt M, Küçükylmaz K, Uğur Çatli A, Özyildiz Z, Çinar M, Çabuk M, et al. Influences of an essential oil mixture supplementation to corn versus wheat-based practical diets on growth, organ size, intestinal morphology and immune response of male and female broilers. *Ital J Anim Sci.* 1 janv 2012;11(3):e54.
55. Hong JC, Steiner T, Aufy A, Lien TF. Effects of supplemental essential oil on growth performance, lipid metabolites and immunity, intestinal characteristics, microbiota and carcass traits in broilers. *Livest Sci.* 1 avr 2012;144(3):253-62.
56. Ghiasvand AR, Khatibjoo A, Mohammadi Y, Akbari Gharaei M, Shirzadi H. Effect of fennel

essential oil on performance, serum biochemistry, immunity, ileum morphology and microbial population, and meat quality of broiler chickens fed corn or wheat-based diet. *Br Poult Sci.* 2021;62(4):562-72.

57. Oladokun S, Maclsaac J, Rathgeber B, Adewole D. Essential Oil Delivery Route: Effect on Broiler Chicken's Growth Performance, Blood Biochemistry, Intestinal Morphology, Immune, and Antioxidant Status. *Anim Open Access J MDPI.* 26 nov 2021;11(12):3386.
58. Yousefi M, Ghafarifarsani H, Hoseini SM, Hoseinifar SH, Abtahi B, Vatnikov YA, et al. Effects of dietary thyme essential oil and prebiotic administration on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) welfare and performance. *Fish Shellfish Immunol.* janv 2022;120:737-44.
59. Amer SA, Metwally AE, Ahmed SAA. The influence of dietary supplementation of cinnamaldehyde and thymol on the growth performance, immunity and antioxidant status of monosex Nile tilapia fingerlings (*Oreochromis niloticus*). *Egypt J Aquat Res.* 1 sept 2018;44(3):251-6.
60. Ran C, Hu J, Liu W, Liu Z, He S, Dan BCT, et al. Thymol and Carvacrol Affect Hybrid Tilapia through the Combination of Direct Stimulation and an Intestinal Microbiota-Mediated Effect: Insights from a Germ-Free Zebrafish Model. *J Nutr.* 1 mai 2016;146(5):1132-40.
61. Vazirzadeh A, Dehghan F, Kazemeini R. Changes in growth, blood immune parameters and expression of immune related genes in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in response to diet supplemented with *Ducrosia anethifolia* essential oil. *Fish Shellfish Immunol.* 1 oct 2017;69:164-72.
62. Acar Ü, Kesbiç OS, Yılmaz S, İnanan BE, Zemheri-Navruz F, Terzi F, et al. Effects of Essential Oil Derived from the Bitter Orange (*Citrus aurantium*) on Growth Performance, Histology and Gene Expression Levels in Common Carp Juveniles (*Cyprinus carpio*). *Anim Open Access J MDPI.* 17 mai 2021;11(5):1431.
63. Tullio V, Mandras N, Allizond V, Nostro A, Roana J, Merlino C, et al. Positive interaction of thyme (red) essential oil with human polymorphonuclear granulocytes in eradicating intracellular *Candida albicans*. *Planta Med.* oct 2012;78(15):1633-5.
64. Rodrigues KA da F, Amorim LV, Dias CN, Moraes DFC, Carneiro SMP, Carvalho FA de A. *Syzygium cumini* (L.) Skeels essential oil and its major constituent  $\alpha$ -pinene exhibit anti-Leishmania activity through immunomodulation in vitro. *J Ethnopharmacol.* 3 févr 2015;160:32-40.
65. Giovannini D, Gismondi A, Basso A, Canuti L, Braglia R, Canini A, et al. *Lavandula angustifolia* Mill. Essential Oil Exerts Antibacterial and Anti-Inflammatory Effect in Macrophage Mediated Immune Response to *Staphylococcus aureus*. *Immunol Invest.* 2 janv 2016;45(1):11-28.
66. Serafino A, Sinibaldi Vallebona P, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M, et al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunol.* 18 avr 2008;9:17.
67. Hertiani T, Pratiwi SUT, Yuswanto A, Permanasari P. Potency of Massoia bark in combating immunosuppressed-related infection. *Pharmacogn Mag.* 4 janv 2016;12(46):363.
68. Quintero WL, Moreno EM, Pinto SML, Sanabria SM, Stashenko E, García LT. Immunomodulatory, trypanocide, and antioxidant properties of essential oil fractions of *Lippia alba* (Verbenaceae). *BMC Complement Med Ther.* 2 juill 2021;21(1):187.

69. Mahboub HH, Tartor YH. Carvacrol essential oil stimulates growth performance, immune response, and tolerance of Nile tilapia to *Cryptococcus uniguttulatus* infection. *Dis Aquat Organ*. 17 sept 2020;141:1-14.
70. Estaiano de Rezende RA, Soares MP, Sampaio FG, Cardoso IL, Ishikawa MM, Lima Dallago BS, et al. Phytobiotics blend as a dietary supplement for Nile tilapia health improvement. *Fish Shellfish Immunol*. juill 2021;114:293-300.
71. Abdel-Latif HMR, Abdel-Tawwab M, Khafaga AF, Dawood MAO. Dietary origanum essential oil improved antioxidative status, immune-related genes, and resistance of common carp (*Cyprinus carpio* L.) to *Aeromonas hydrophila* infection. *Fish Shellfish Immunol*. 1 sept 2020;104:1-7.
72. Vazirzadeh A, Jalali S, Farhadi A. Antibacterial activity of *Oliveria decumbens* against *Streptococcus iniae* in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) and its effects on serum and mucosal immunity and antioxidant status. *Fish Shellfish Immunol*. 1 nov 2019;94:407-16.
73. Polednik KM, Koch AC, Felzien LK. Effects of Essential Oil from *Thymus vulgaris* on Viability and Inflammation in Zebrafish Embryos. *Zebrafish*. août 2018;15(4):361-71.
74. Chang LY, Di KQ, Xu J, Chen YF, Xi JZ, Wang DH, et al. Effect of natural garlic essential oil on chickens with artificially infected *Eimeria tenella*. *Vet Parasitol*. déc 2021;300:109614.
75. Wati T, Ghosh TK, Syed B, Haldar S. Comparative efficacy of a phytogenic feed additive and an antibiotic growth promoter on production performance, caecal microbial population and humoral immune response of broiler chickens inoculated with enteric pathogens. *Anim Nutr*. 1 sept 2015;1(3):213-9.
76. Ahmed ST, Hossain ME, Kim GM, Hwang JA, Ji H, Yang CJ. Effects of Resveratrol and Essential Oils on Growth Performance, Immunity, Digestibility and Fecal Microbial Shedding in Challenged Piglets. *Asian-Australas J Anim Sci*. mai 2013;26(5):683-90.
77. Ismail HTH. The ameliorative efficacy of *Thymus vulgaris* essential oil against *Escherichia coli* O157:H7-induced hematological alterations, hepatorenal dysfunction and immune-inflammatory disturbances in experimentally infected rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. juin 2022;29(27):41476-91.
78. Reyes AWB, Hop HT, Arayan LT, Huy TXN, Park SJ, Kim KD, et al. The host immune enhancing agent Korean red ginseng oil successfully attenuates *Brucella abortus* infection in a murine model. *J Ethnopharmacol*. 23 févr 2017;198:5-14.
79. Baldissera MD, Da Silva AS, Oliveira CB, Vaucher RA, Santos RCV, Duarte T, et al. Effect of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on the longevity and immune response of rats infected by *Trypanosoma evansi*. *Res Vet Sci*. juin 2014;96(3):501-6.
80. Schepetkin IA, Kirpotina LN, Khlebnikov AI, Balasubramanian N, Quinn MT. Neutrophil Immunomodulatory Activity of Natural Organosulfur Compounds. *Mol Basel Switz*. 10 mai 2019;24(9):E1809.
81. Mikhaeil BR, Maatooq GT, Badria FA, Amer MMA. Chemistry and immunomodulatory activity of frankincense oil. *Z Naturforschung C J Biosci*. avr 2003;58(3-4):230-8.
82. Krifa M, El Mekdad H, Bentouati N, Pizzi A, Ghedira K, Hammami M, et al. Immunomodulatory and anticancer effects of *Pituranthos tortuosus* essential oil. *Tumor Biol*. 1 juill 2015;36(7):5165-70.

83. Nam SY, Chang MH, Do JS, Seo HJ, Oh HK. Essential Oil of Niaouli Preferentially Potentiates Antigen-Specific Cellular Immunity and Cytokine Production by Macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1 sept 2008;30(3):459-74.
84. Chandrasekaran CV, Sundarajan K, Edwin JR, Gururaja GM, Mundkinajeddu D, Agarwal A. Immune-stimulatory and anti-inflammatory activities of *Curcuma longa* extract and its polysaccharide fraction. *Pharmacogn Res.* avr 2013;5(2):71-9.
85. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311-28.
86. Urasaki Y, Beaumont C, Workman M, Talbot JN, Hill DK, Le TT. Fast-Acting and Receptor-Mediated Regulation of Neuronal Signaling Pathways by Copaiba Essential Oil. *Int J Mol Sci.* 25 mars 2020;21(7):E2259.
87. Urasaki Y, Le TT. Differentiation of Essential Oils Using Nanofluidic Protein Post-Translational Modification Profiling. *Molecules.* janv 2019;24(13):2383.
88. Dibazar SP, Fateh S, Daneshmandi S. Clove (*Syzygium aromaticum*) ingredients affect lymphocyte subtypes expansion and cytokine profile responses: An in vitro evaluation. *J Food Drug Anal.* 1 déc 2014;22(4):448-54.
89. Yousofi A, Daneshmandi S, Soleimani N, Bagheri K, Karimi MH. Immunomodulatory effect of Parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil on immune cells: mitogen-activated splenocytes and peritoneal macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* avr 2012;34(2):303-8.
90. Aldahlawi AM, Alzahrani AT, Elshal MF. Evaluation of immunomodulatory effects of *Boswellia sacra* essential oil on T-cells and dendritic cells. *BMC Complement Med Ther.* 19 nov 2020;20(1):352.
91. Chen HC, Chang WT, Hseu YC, Chen HY, Chuang CH, Lin CC, et al. Immunosuppressive Effect of *Litsea cubeba* L. Essential Oil on Dendritic Cell and Contact Hypersensitivity Responses. *Int J Mol Sci.* 12 août 2016;17(8):E1319.
92. Chen CH, Chen HC, Chang WT, Lee MS, Liu YC, Lin MK. *Magnoliae Flos* Essential Oil as an Immunosuppressant in Dendritic Cell Activation and Contact Hypersensitivity Responses. *Am J Chin Med.* 2020;48(3):597-613.
93. Akhtar NMY, Jantan I, Arshad L, Haque MA. Standardized ethanol extract, essential oil and zerumbone of *Zingiber zerumbet* rhizome suppress phagocytic activity of human neutrophils. *BMC Complement Altern Med.* 21 nov 2019;19(1):331.
94. Pérez-Rosés R, Risco E, Vila R, Peñalver P, Cañigueral S. Effect of some essential oils on phagocytosis and complement system activity. *J Agric Food Chem.* 11 févr 2015;63(5):1496-504.
95. Ramage G, Milligan S, Lappin DF, Sherry L, Sweeney P, Williams C, et al. Antifungal, cytotoxic, and immunomodulatory properties of tea tree oil and its derivative components: potential role in management of oral candidosis in cancer patients. *Front Microbiol.* 2012;3:220.
96. Hart PH, Brand C, Carson CF, Riley TV, Prager RH, Finlay-Jones JJ. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* nov 2000;49(11):619-26.

97. Horváth G, Horváth A, Reichert G, Böszörményi A, Sipos K, Pandur E. Three chemotypes of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and their main compounds affect differently the IL-6 and TNF $\alpha$  cytokine secretions of BV-2 microglia by modulating the NF- $\kappa$ B and C/EBP $\beta$  signalling pathways. *BMC Complement Med Ther.* 22 mai 2021;21(1):148.
98. Sato M, Sano H, Iwaki D, Kudo K, Konishi M, Takahashi H, et al. Direct binding of Toll-like receptor 2 to zymosan, and zymosan-induced NF-kappa B activation and TNF-alpha secretion are down-regulated by lung collectin surfactant protein A. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 juill 2003;171(1):417-25.
99. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* mai 2008;42(2):145-51.
100. McAllister EJ, Apgar JR, Leung CR, Rickert RC, Jellusova J. New methods to analyze B cell immune responses to the thymus dependent antigen sheep red blood cells. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 oct 2017;199(8):2998-3003.
101. Sonar PK, Singh R, Saraf SK. Phytochemical, chromatographic and spectroscopic investigation of *Carum copticum* seeds and their potential as immunomodulatory agents. *Pharm Biol.* 3 mars 2016;54(3):494-502.
102. Chang SH, Choi Y, Park JA, Jung DS, Shin J, Yang JH, et al. Anti-inflammatory effects of BT-201, an n-butanol extract of *Panax notoginseng*, observed in vitro and in a collagen-induced arthritis model. *Clin Nutr Edinb Scotl.* déc 2007;26(6):785-91.
103. Sharma S, Rasal VP, Patil PA, Joshi RK. *Mentha arvensis* essential oil suppressed airway changes induced by histamine and ovalbumin in experimental animals. *Nat Prod Res.* févr 2018;32(4):468-72.
104. Golab M, Skwarlo-Sonta K. Mechanisms involved in the anti-inflammatory action of inhaled tea tree oil in mice. *Exp Biol Med Maywood NJ.* mars 2007;232(3):420-6.
105. Sadlon AE, Lamson DW. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Altern Med Rev J Clin Ther.* avr 2010;15(1):33-47.
106. Lu X qin, Tang F di, Wang Y, Zhao T, Bian R lian. [Effect of Eucalyptus globulus oil on lipopolysaccharide-induced chronic bronchitis and mucin hypersecretion in rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica.* févr 2004;29(2):168-71.
107. Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res.* 22 juill 2009;10:69.
108. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother.* sept 2016;17(13):1801-7.
109. Gan Y, Ai G, Wu J, Luo H, Chen L, Huang Q, et al. Patchouli oil ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats via protecting intestinal barrier and regulating water transport. *J Ethnopharmacol.* 25 mars 2020;250:112519.
110. Tanideh N, Davarmanesh M, Andisheh-Tadbir A, Ranjbar Z, Mehriar P, Koohi-Hosseiniabadi O. Healing acceleration of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with *Pistacia atlantica* (bene) essential oil in hamsters. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* oct 2017;46(9):725-30.

111. Lucca LG, de Matos SP, Kreutz T, Teixeira HF, Veiga VF, de Araújo BV, et al. Anti-inflammatory Effect from a Hydrogel Containing Nanoemulsified Copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne). *AAPS PharmSciTech*. 1 févr 2018;19(2):522-30.
112. Dawood MAO, El-Salam Metwally A, Elkomy AH, Gewaily MS, Abdo SE, Abdel-Razek MAS, et al. The impact of menthol essential oil against inflammation, immunosuppression, and histopathological alterations induced by chlorpyrifos in Nile tilapia. *Fish Shellfish Immunol*. juill 2020;102:316-25.
113. Carrasco FR, Schmidt G, Romero AL, Sartoretto JL, Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA, et al. Immunomodulatory activity of *Zingiber officinale* Roscoe, *Salvia officinalis* L. and *Syzygium aromaticum* L. essential oils: evidence for humor- and cell-mediated responses. *J Pharm Pharmacol*. juill 2009;61(7):961-7.
114. da Silva SL, Figueiredo PMS, Yano T. Chemotherapeutic potential of the volatile oils from *Zanthoxylum rhoifolium* Lam leaves. *Eur J Pharmacol*. 8 déc 2007;576(1-3):180-8.
115. Jamali T, Kavooosi G, Ardestani SK. In-vitro and in-vivo anti-breast cancer activity of OEO (*Oliveria decumbens* vent essential oil) through promoting the apoptosis and immunomodulatory effects. *J Ethnopharmacol*. 10 févr 2020;248:112313.
116. Dias DS, Fontes LBA, Crotti AEM, Aarestrup BJV, Aarestrup FM, Da Silva Filho AA, et al. Copaiba Oil Suppresses Inflammatory Cytokines in Splenocytes of C57Bl/6 Mice Induced with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). *Molecules*. août 2014;19(8):12814-26.
117. Alberti TB, Marcon R, Bicca MA, Raposo NRB, Calixto JB, Dutra RC. Essential oil from *Pterodon emarginatus* seeds ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating Th1/Treg cell balance. *J Ethnopharmacol*. 8 août 2014;155(1):485-94.
118. Brand C, Grimbaldston MA, Gamble JR, Drew J, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Tea tree oil reduces the swelling associated with the efferent phase of a contact hypersensitivity response. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. mai 2002;51(5):236-44.
119. Qu SS, Zhang Y, Ren JN, Yang SZ, Li X, Fan G, et al. Effect of different ways of ingesting orange essential oil on blood immune index and intestinal microflora in mice. *J Sci Food Agric*. 15 janv 2023;103(1):380-8.
120. Chen PJ, Chou CC, Yang L, Tsai YL, Chang YC, Liaw JJ. Effects of Aromatherapy Massage on Pregnant Women's Stress and Immune Function: A Longitudinal, Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med N Y N*. oct 2017;23(10):778-86.
121. Brand C, Townley SL, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Tea tree oil reduces histamine-induced oedema in murine ears. *Inflamm Res*. 1 juin 2002;51(6):283-9.
122. Silva J, Abebe W, Sousa SM, Duarte VG, Machado MIL, Matos FJA. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. *J Ethnopharmacol*. déc 2003;89(2-3):277-83.



## VIVIERS Paul

### Effets immunomodulateurs des huiles essentielles en médecine vétérinaire : étude bibliographique

#### Résumé :

L'engouement pour les huiles essentielles en médecine vétérinaire comme alternative thérapeutique est croissant. De nombreuses propriétés leur sont prêtées et notamment des effets immunomodulateurs. Nous avons dans ce travail synthétisé les documents bibliographiques disponibles concernant les effets immunomodulateurs des huiles essentielles mesurés chez les animaux ou au cours d'études in vitro.

Cette analyse a montré une grande variabilité de résultats, fonctions du type d'étude (espèce animale, posologie, voie d'administration) et du type d'huiles essentielles utilisées. Certains effets semblent toutefois confirmés dans plusieurs études. Ainsi certaines huiles essentielles telles que celles de thym, de cannelle et d'origan présentent des effets immunostimulants pouvant notamment permettre une meilleure résistance aux infections chez les animaux d'élevage, améliorant leur santé et donc leur productivité tout en réduisant l'utilisation d'antibiotiques. A l'inverse, d'autres huiles essentielles telles que celles de *Tea Tree* et d'eucalyptus présentent des effets immunosuppresseurs pouvant aider au traitement des pathologies inflammatoires et auto-immunes telles que les phénomènes d'hypersensibilité, et ainsi permettre de réduire les traitements de longue durée des immunosuppresseurs classiques, dont les effets secondaires sont non négligeables au long cours. Il est toutefois important de souligner que très peu d'études concernant l'innocuité des huiles essentielles sont disponibles, ce qui limite les possibilités de leur prescription.

Mots-clés : Huiles essentielles, immunomodulation, immunostimulation, immunosuppression

### Immunomodulatory effects of essential oils in veterinary medicine : a review

#### Abstract

The enthusiasm for essential oils in veterinary medicine as a therapeutic alternative is growing. Many properties are lent to them, particularly immunomodulatory effects. In this work, we have synthesized the available bibliographical documents concerning the immunomodulatory effects of essential oils measured in animals or in in vitro studies. This analysis presents a great variability in results, depending on the type of study (animal species, dosage, route of administration) and the type of essential oils used. However, some effects seem to be confirmed in several studies. Thus certain essential oils such as those of thyme, cinnamon and oregano have immunostimulant effects which can allow a better resistance to infections in farm animals, improving their health and therefore their productivity while reducing the use of antibiotics. Conversely, other essential oils such as those of *Tea Tree* and eucalyptus have immunosuppressive effects that can help in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases such as hypersensitivity phenomena, and thus make it possible to reduce long-term use of conventional immunosuppressants whose side effects are real. However, it is important to emphasize that very few studies concerning the safety of essential oils are available, which limits the possibilities of their prescription.

Key words: Essential oil, immunomodulation, immunostimulation, immunosuppression