



**HAL**  
open science

# Les effets anti-inflammatoires des huiles essentielles en médecine vétérinaire : étude bibliographique

Alexandre Dubois

► **To cite this version:**

Alexandre Dubois. Les effets anti-inflammatoires des huiles essentielles en médecine vétérinaire : étude bibliographique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04430984

**HAL Id: dumas-04430984**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04430984>**

Submitted on 1 Feb 2024

**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 ANTI-INFLAMMATOIRES 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*

**DUBOIS Alexandre, Guy,**

**Jean**

**Directeur de thèse : M. Gilles FOUCRAS**

---

**JURY**

PRESIDENT :  
**M. Philippe GUERRE**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Gilles FOUCRAS**  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

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



# EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES 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*

**DUBOIS Alexandre, Guy, Jean**

Né le 27/07/1998 à DAX (40)

**Directeur de thèse : M. Gilles FOUCRAS**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Philippe GUERRE**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Gilles FOUCRAS**  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

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



**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

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

**Directeur : Professeur Pierre SANS**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- 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**

- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- 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*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

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

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*

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*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*

### **MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*  
Mme **BOHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*  
M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*  
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*  
M. **FUSADE-BOYER**, *Microbiologie et infectiologie*  
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. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*  
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

### **INGENIEURS DE RE- CHERCHE**

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 **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*  
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*  
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 **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*  
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*  
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*  
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*  
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

## REMERCIEMENTS

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

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse en Pharmacologie et Toxicologie

Qui m'a encadré tout au long de la réalisation de ce travail de thèse,  
Très sincères remerciements

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

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse en pathologie des ruminants

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,  
Hommages respectueux.

### **A Madame la Docteur Nathalie PRIYMENKO,**

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse en Alimentation animale

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse  
Sincères remerciements.



# SOMMAIRE

<b>MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE</b> .....	5
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	11
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	12
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	13
<b>PREAMBULE</b> .....	14
<b>PARTIE I : INTRODUCTION</b> .....	15
<b>1.1 L'aromathérapie</b> .....	15
1.1.1 Définitions.....	15
1.1.2 Les méthodes d'extraction des huiles essentielles .....	15
1.1.3 La composition chimique des huiles essentielles .....	16
1.1.4 La législation liée aux huiles essentielles.....	18
<b>1.2 La réponse inflammatoire</b> .....	19
1.2.1 L'initiation de la réponse inflammatoire .....	19
1.2.2 La mise en place des signes cardinaux de l'inflammation .....	23
1.2.3 Les remaniements tissulaires associés.....	25
1.2.4 La dégranulation mastocytaire .....	27
1.2.5 Le stress oxydatif .....	28
<b>1.3 Les anti-inflammatoires et antioxydants allopathiques</b> .....	28
1.3.1 Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.....	28
1.3.2 Les glucocorticoïdes.....	29
1.3.3 Les antioxydants .....	30
<b>PARTIE II : LES MODELES D'ETUDE</b> .....	31
<b>2.1 Les modèles associés aux signes cardinaux de l'inflammation</b> .....	31
2.1.1 Les modèles d'étude de l'œdème .....	31
2.1.2 Le modèle d'étude de la douleur .....	33
2.1.3 Le modèle d'étude de la fièvre.....	33
<b>2.2 Le modèle du granulome induit au pellet de coton</b> .....	34
<b>2.3 Les modèles de dégranulation mastocytaire</b> .....	34
2.3.1 Le modèle in-vitro.....	34
2.3.2 Le modèle in-vivo.....	35
<b>2.4 Les modèles d'étude du stress oxydatif</b> .....	35
2.4.1 In vitro : la quantification du pouvoir anti-oxydant via le DPPH .....	35
2.4.2 Les modèles in-vivo .....	36
<b>PARTIE III :</b> .....	38

<b>LES INTERACTIONS DES HUILES ESSENTIELLES AVEC L'INFLAMMATION</b> .....	38
<b>3.1 Les interactions avec les signes cardinaux de l'inflammation</b> .....	38
3.1.1 Les interactions avec la formation de l'œdème .....	38
3.1.2 Les résultats concernant l'effet analgésique des huiles essentielles.....	41
3.1.3 Les interactions avec la fièvre .....	43
<b>3.2 Les interactions avec le granulome</b> .....	44
<b>3.3 Interaction des huiles essentielles avec la dégranulation mastocytaire</b> .....	46
3.3.1 Les résultats in-vitro .....	46
3.3.2 Les résultats in-vivo .....	47
<b>3.4 L'effet des huiles essentielles sur le stress oxydatif</b> .....	48
3.4.1 Les résultats in-vitro .....	48
3.4.2 Les études in-vivo .....	49
<b>3.5 Les études cliniques disponibles</b> .....	51
3.5.1 Les études cliniques concernant les petits animaux de compagnie .....	51
3.5.2 Les études cliniques concernant les animaux de production .....	52
<b>PARTIE IV : LES MECANISMES MIS EN ŒUVRE</b> .....	55
4.1 Les interactions avec les interleukines au niveau local et systémique.....	55
4.2 Les interactions des huiles essentielles avec la voie des COX.....	56
4.3 Les interactions avec les facteurs permettant la diapédèse .....	57
4.4 Un mode d'action analgésique multimodal.....	57
<b>PARTIE V : LIMITES DE L'ETUDE</b> .....	60
5.1 La diversité d'huiles essentielles .....	60
5.2 La multitude de facteurs pré-analytiques.....	62
5.3 La toxicité et les Limites Maximales de Résidus (LMR) .....	62
5.4 La voie d'administration.....	64
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	67
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	68

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : *Méthodes d'extraction des huiles essentielles*

**Tableau 2** : *Principaux composés des huiles essentielles et propriétés anti-inflammatoires*

**Tableau 3** : *Résultats des principales études consacrées à l'effet inhibiteur de l'œdème des huiles essentielles*

**Tableau 4** : *Résultats des principales études consacrées à l'effet analgésique des huiles essentielles*

**Tableau 5** : *Résultats des principales études consacrées à l'effet antipyrétique des huiles essentielles*

**Tableau 6** : *Résultats des principales études sur le modèle du granulome*

**Tableau 7** : *Inhibition de la dégranulation mastocytaire par les huiles essentielles*

**Tableau 8** : *Effets anti-oxydants des huiles essentielles*

**Tableau 9** : *Principales études cliniques concernant des huiles essentielles en médecine*

**Tableau 10** : *Principales huiles essentielles et effets anti-inflammatoires*

**Tableau 11** : *Intervalles des doses d'huiles essentielles employées selon les modèles*

**Tableau 12** : *Résultats obtenus avec les huiles essentielles issues de divers extraits*

**Tableau 13** : *Données toxicologiques disponibles pour quelques huiles essentielles*

**Tableau 14** : *Voies d'administration utilisées par les principales études in-vivo*

# LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** *Modes d'initiation de l'inflammation*

**Figure 2 :** *Principales voies métaboliques de l'acide arachidonique*

**Figure 3 :** *Processus de mise en place des signes cardinaux de l'inflammation*

**Figure 4 :** *Structure du granulome*

**Figure 5 :** *Mode d'action des glucocorticoïdes et des anti-inflammatoires non-stéroïdiens*

**Figure 6 :** *Principales interactions entre les huiles essentielles et les effecteurs de la réponse inflammatoire aiguë*

**Figure 7 :** *Principales interactions entre les huiles essentielles et les effecteurs de la réponse inflammatoire chronique*

**Figure 8 :** *Limites majeures concernant l'utilisation des huiles essentielles*

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : acide désoxyribo-nucléique  
**AINS** : anti-inflammatoire non-stéroïdiens  
**CLR** : récepteur à lectine C  
**COX** : cyclo-oxygénase  
**DFNB** : 2,4 dinitro-1-fluorobenzene  
**DNP** : 2,4-dinitrophénol  
**DPPH** : 2.2-diphényl 1-pyrcrilhydrazyle  
**IL** : interleukine  
**Ig** : immunoglobuline  
**I.M** : intra-musculaire  
**I.P**: intra-péritonéal  
**LMR** : limites maximales de résidus  
**LPS** : lipopolysaccharide  
**MDA** : malondialdéhyde  
**NF-KB** : nuclear factor kappa B  
**NO** : oxide nitrique  
**PAMP** : pathogen associated molecular patterns  
**PGE** : prostaglandines E  
**PGI** : prostaglandines I  
**P.O** : per-os  
**PRR** : pattern recognition receptor  
**ROS** : reactive oxygen species  
**S.C** : sous-cutanée  
**TAS** : total anti-oxydant status  
**TLR4** : toll like receptor 4  
**TNF**: tumor necrosis factor  
**TPA** : 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate  
**TXA2** : thromboxane A2  
**VCAM** : vascular cell adhesion molecule

## PREAMBULE

---

L'aromathérapie représente une médecine alternative de plus en plus populaire. Les huiles essentielles possèdent des vertus thérapeutiques notables progressivement exploitées par la médecine. Il en existe à l'heure actuelle environ 3000 et de nombreux effets restent à déterminer (Aziz et al. 2018). Les huiles essentielles constituent donc un axe de recherche important et les connaissances sur leurs propriétés s'accroissent rapidement.

La réaction inflammatoire correspond à la réponse de l'organisme à une agression endogène ou exogène de ses tissus. Elle peut être d'une intensité ou d'une durée inadaptée au stimulus et devenir néfaste pour l'organisme (Kodydkova et al. 2013). Plusieurs pathologies peuvent également résulter de processus inflammatoires chroniques telle que l'arthrose par exemple. L'importance clinique de ces processus est majeure. A l'heure actuelle, ces pathologies sont essentiellement traitées à l'aide d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, de glucocorticoïdes ou d'immunomodulateurs. De manière générale, ces molécules possèdent des effets secondaires importants et leur utilisation nécessite de prendre en compte les risques associés. Dans cette mesure, disposer de traitements possédant des effets anti-inflammatoires similaires et des effets secondaires moindres seraient une avancée majeure en médecine vétérinaire.

L'objectif de cette thèse est donc de déterminer si, au vu des connaissances actuelles, l'aromathérapie est en mesure de fournir une alternative à l'usage des anti-inflammatoires allopathiques.

# PARTIE I : INTRODUCTION

---

Cette partie a pour but d'évoquer brièvement les connaissances scientifiques et techniques nécessaires à la compréhension de la suite de la thèse. L'objectif n'est pas de fournir une étude exhaustive des huiles essentielles ou de la réponse inflammatoire.

## 1.1 L'aromathérapie

### 1.1.1 Définitions

Définition de l'aromathérapie : L'aromathérapie constitue une sous-division de la phytothérapie. Elle consiste en l'étude, à des fins thérapeutiques, de composés liquides extraits de plantes appelés « huiles essentielles » (May, 2014).

Définition d'une huile essentielle : Il s'agit d'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 de sa composition. (Commission de la Pharmacopée européenne, 2008).

Les huiles essentielles sont donc des complexes naturels de molécules plus ou moins volatiles, biosynthétisées par des plantes odorantes dites aromatiques. Elles sont formées comme métabolites secondaires, dans un ou plusieurs des organes producteurs que l'on appelle poche à essence. Plusieurs parties de la plante peuvent permettre l'extraction d'une huile essentielle : le bois, la feuille, la branche, la racine, la tige, l'écorce, le zeste, ou encore la fleur et le fruit. Toutes ces huiles essentielles formées possèdent une composition unique (Elhouiti et al. 2017).

### 1.1.2 Les méthodes d'extraction des huiles essentielles

On retrouve diverses méthodes d'obtention des huiles essentielles détaillées-ci après dans le **Tableau 1**.

	<b>Hydrodistillation</b>	<b>Extraction mécanique à froid</b>	<b>Extraction CO2 supercritique</b>
<i>Fréquence d'utilisation</i>	Elevée	Faible	Faible à modérée
<i>Altération des composés</i>	Modérée	Faible	Faible
<i>Chauffage</i>	Présent	Absent	Absent

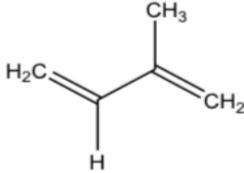
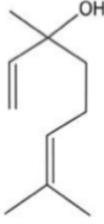
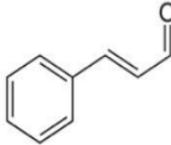
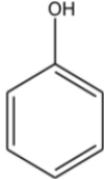
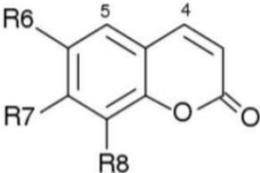
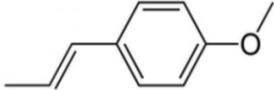
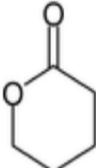
**Tableau 1 : Méthodes d'extraction des huiles essentielles**  
(d'après Rubiolo et al. 2010)

On retrouve également des procédés d'extraction plus anecdotiques à l'aide de solvants spécifiques ou de phases lipidiques. Cependant ceux-ci sont essentiellement utilisés dans le milieu cosmétique et ne rentrent pas dans le cadre de cet exposé. Concernant l'hydrodistillation, qui représente la principale méthode de distillation, la plante est soumise à l'action de la vapeur d'eau qui permet d'entraîner les molécules aromatiques. Les molécules présentes dans la phase gazeuse sont ensuite refroidies et condensées dans un serpentin pour retourner à l'état liquide. L'huile essentielle est ensuite séparée de l'eau de condensation grâce à sa densité (Aziz et al. 2018).

Il est à noter que la méthode employée pour l'extraction de l'huile essentielle possède un impact important sur sa qualité et sa composition. En effet, selon les conditions appliquées au distillat, certains composés peuvent être plus ou moins dégradés (Elhouiti et al. 2017). Les terpènes sont en effet particulièrement sensibles aux conditions de distillation appliquées. Leur présence relative au sein du distillat est donc fortement tributaire des paramètres techniques employés. De plus, à la différence d'un médicament allopathique, les huiles essentielles ne possèdent pas un unique principe actif mais une multitude de composés. Leur mode d'extraction est donc particulièrement complexe à standardiser de manière à obtenir un produit final reproductible (Rubiolo et al. 2010).

### **1.1.3 La composition chimique des huiles essentielles**

La composition chimique d'une huile essentielle est très complexe et soumise à de nombreuses variables (espèce, stade de développement de la plante, méthode d'extraction...). On estime qu'une huile essentielle peut contenir jusqu'à 300 molécules différentes, cependant la plupart en comporte entre 20 et 60 (Raut et Karuppaiyl 2014).

Composé retrouvé	Structure	Effet anti-inflammatoire	Source
Les composés terpéniques		Présent	(Juergens 2014), (Santos et Rao 2000)
Les alcools	 Linalol	Valence analgésique (menthol par exemple)	(Kamatou et al. 2013)
Les aldéhydes	 Cinnamaldéhyde	Présent	(Chen et al. 2022)
Les composés phénoliques		Non démontré	/
Les coumarines		Présent	(Choi et al. 2022)
Les éthers		Non-démontré	/
Les lactones		Présent	(Paço et al. 2022)

**Tableau 2 :** Principaux composés des huiles essentielles et propriétés anti-inflammatoires

En termes de proportion, les terpènes représentent la grande majorité des composés. Il en existe plus de 3000, les combinaisons possibles étant très nombreuses, elles varient souvent d'une plante à l'autre. Ils se divisent en plusieurs familles selon la

longueur de leur chaîne : monoterpènes, diterpènes, sesquiterpènes... Ils sont responsables d'un grand nombre de propriétés des huiles essentielles. Dans le cadre cette étude, les autres familles de composés sont néanmoins également importantes puisque, comme mentionné dans le **Tableau 2** ci-dessus, pour de nombreuses classes de composés, certains possèdent des propriétés anti-inflammatoires.

#### **1.1.4 La législation liée aux huiles essentielles**

Il n'existe à l'heure actuelle pas de réglementation unique applicable à l'ensemble des huiles essentielles en France, mais une multitude de réglementations selon l'usage auquel elles sont destinées. Ainsi, une huile essentielle peut être commercialisée seule ou incorporée, sous une multitude de statuts différents : médicament, additif alimentaire, complément alimentaire, produit cosmétique, biocide... Selon son statut l'huile essentielle peut être dans le monopole des pharmaciens, d'autres sont en vente libre dans de nombreux commerces. Seuls les statuts rencontrés ci-après dans le corps de la thèse seront développés.

##### **1.1.4.1 Les huiles essentielles sous le monopole pharmaceutique**

Certaines huiles essentielles, issues de plantes vénéneuses, présentent une toxicité importante. Pour cette raison, selon le décret n°2007-1198 du 3 août 2007, elles sont réservées au monopôle pharmaceutique. On retrouve donc 16 huiles essentielles classées sur la liste I des substances vénéneuses depuis le 9 juillet 2015, telles que Grande Absinthe (*Artemisia absinthium*) par exemple.

##### **1.1.4.2 Les huiles essentielles utilisées comme principe actif d'un médicament**

Les médicaments à base de plantes, c'est-à-dire les médicaments « dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes, ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » peuvent être dispensés d'AMM et être soumis à une simple obligation d'enregistrement auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (« Article L5121-14-1 - Code de la santé publique - Légifrance » s. d.).

En revanche, leur usage à destination des animaux de production est plus réglementé. On retrouve actuellement seulement 21 huiles essentielles pour lesquelles, des LMR

sont définies par l'agence européenne du médicament et celles-ci sont nécessaires à l'obtention ultérieure de l'AMM. Actuellement seules deux spécialités disposent d'une AMM vétérinaire en France à destination des animaux de production.

## **1.2 La réponse inflammatoire**

Afin d'apprécier l'effet anti-inflammatoire d'une substance ou d'en comprendre le mécanisme, il est judicieux de rappeler la physiologie de l'inflammation et les diverses étapes de sa mise en place. Le détail des mécanismes mis en œuvre ne sera pas exhaustif, seuls les mécanismes nécessaires à la compréhension des rôles anti-inflammatoires seront évoqués.

L'inflammation intervient dans le cadre de nombreux stimuli ; traumatique, infectieux, néoplasique, dysimmunitaire... (Zhang et al. 2010). Le stimulus entraîne la synthèse et la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ces effecteurs agissent de manière paracrine et endocrine au sein de l'organisme et entraînent la réponse inflammatoire (Conti et al. 2004). Les cytokines possèdent également un rôle immunitaire majeur, cependant cet aspect-là de la réponse inflammatoire ne sera pas évoqué dans cette étude rétrospective. Elle fait en revanche l'objet d'une thèse vétérinaire (Viviers, 2023). La réponse inflammatoire se caractérise ainsi par 4 signes : la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème. Si le stimulus exogène ou endogène persiste, le processus inflammatoire peut alors évoluer sur le plus long terme et devenir chronique.

### **1.2.1 L'initiation de la réponse inflammatoire**

Il existe plusieurs voies au sein de l'organisme aboutissant à un état pro-inflammatoire. Ces voies sont primordiales lorsque l'on s'intéresse à une thérapeutique anti-inflammatoire puisque ce sont elles qui sont ciblées. Initialement, l'inflammation débute généralement par des lésions cellulaires ou l'entrée d'éléments pro-inflammatoire. Ces dégâts peuvent être provoqués par de multiples stimuli ; trauma, néoplasie, corps étranger, élément infectieux... (Zhang et al. 2010). Les lésions cellulaires peuvent également être générées par un trouble dysimmunitaire, cependant comme signalé précédemment l'immunité ne sera pas abordée dans le cadre de cette thèse. La mort de cellules ou leur souffrance entraîne systématiquement le relargage de multiples médiateurs qui interagissent avec les voies d'initiation de l'inflammation. En effet, en

cas de souffrance cellulaire, les cellules émettent des DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns), aussi appelées alarmines, ces molécules sont par la suite reconnues par les autres cellules et initient l'inflammation.

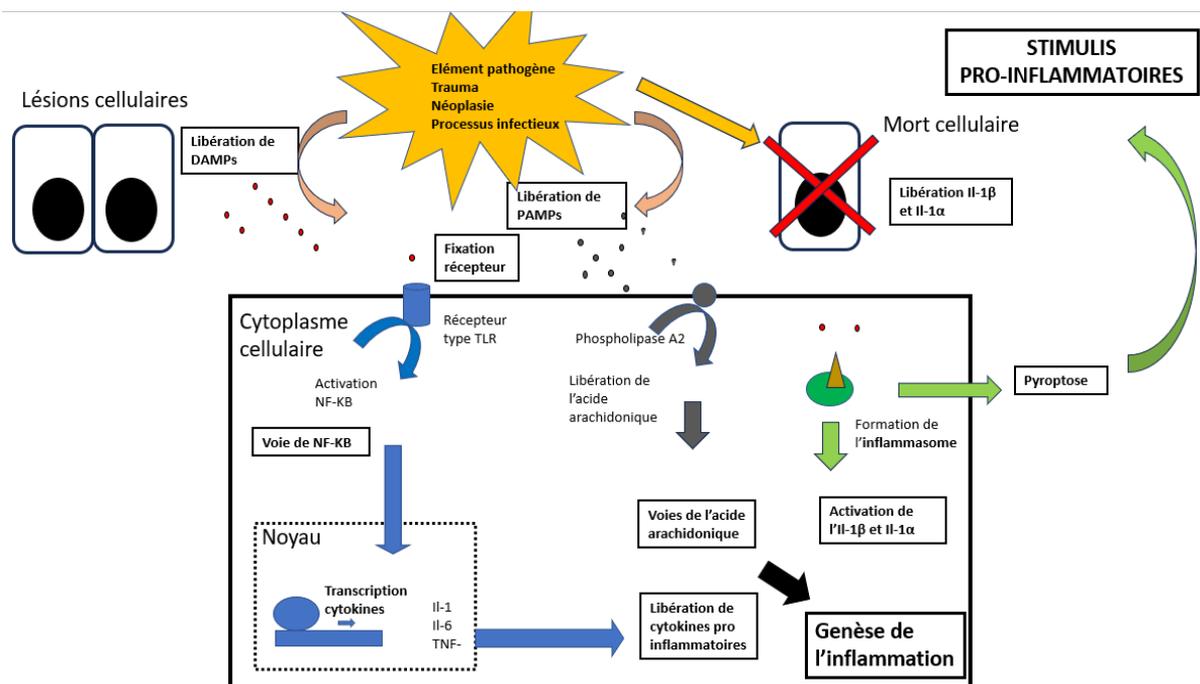


Figure 1 : Modes d'initiation de l'inflammation

### 1.2.1.1 Les récepteurs transmembranaires

La majorité des cellules, à l'exception de celles fortement spécialisées, possèdent des récepteurs extracellulaires nommés PRR (Pattern recognition receptors). Ils correspondent à des protéines transmembranaires capables de reconnaître des motifs protéiques. On peut par exemple citer les récepteurs TLR (toll-like receptors) ou encore les récepteurs à lectine C (CLR) permettant la phagocytose des agents pathogènes (Uribe-Querol et Rosales 2020). Les structures reconnus sont de deux types :

- les DAMPs : molécules libérées par les cellules lésées lors de dommages (Zhang et al. 2010).
- les PAMPs : molécules portées par les agents infectieux.

La formation de ce complexe entre les DAMPs et les PRR permet l'activation du facteur NF-KB. La migration de ce facteur de transcription vers le noyau de multiples cellules permet alors la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles l'interleukine 6, l'interleukine 1 ou encore l'interleukine 31 (Chan et Schroder 2020).

### 1.2.1.2 L'inflammasome

Les DAMPs et les PAMPs précédemment évoqués peuvent également pénétrer au sein du cytoplasme. Avec leur fixation sur des récepteurs intra-cellulaires, la formation d'un inflammasome est ainsi initiée. Il s'agit d'un assemblage de protéines dont la principale est la caspase 1. Cet inflammasome assure ensuite le clivage et donc l'activation de multiples interleukines, à l'image des Il-1 (Chan et Schroder 2020). Selon la nature du PAMP ou du DAMP rencontré, l'inflammasome peut également posséder un rôle pyroptotique. Il entraîne alors la mort programmée de la cellule dans un contexte inflammatoire (Anders 2016). Il libère ainsi une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires (Chan et Schroder 2020).

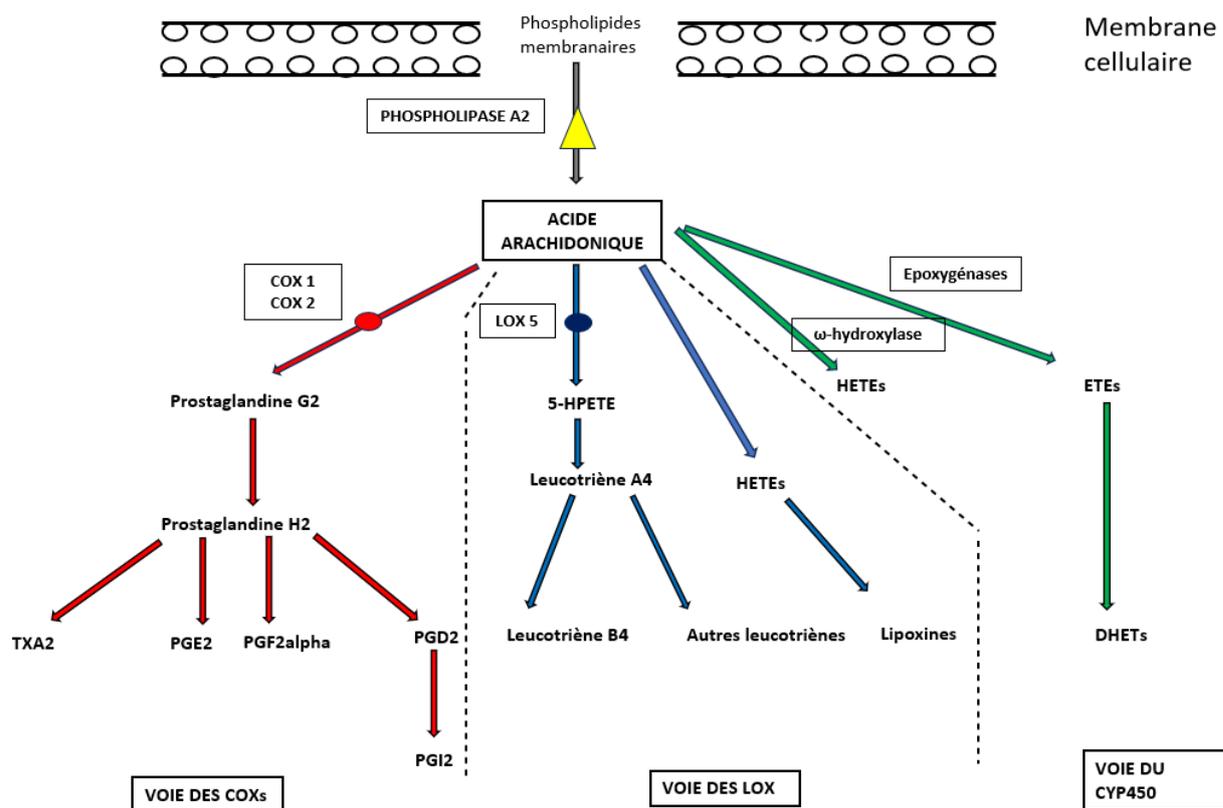
### 1.2.1.3 Les dommages tissulaires

Le dernier mode d'initiation de l'inflammation correspond directement aux dommages tissulaires induits par le stimulus pro-inflammatoire. Le cytoplasme de la majorité des cellules possède multiples interleukines sous forme inactivée. La mort cellulaire entraîne le clivage de ces interleukines et leur libération hors du cytoplasme (Anders 2016). Les interleukines 1 alpha et bêta sont les principales effectrices de cette phase inflammatoire. Une fois libérées, elles peuvent alors agir de manière paracrine et endocrine (Gilman, Berner, et Chang 1987). Elles activent alors à leur tour le facteur NF-KB et la phospholipase A2 (Gronich et al. 1994). Elles initient ainsi la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires et permettent la libération de l'acide arachidonique (Cavalli et al. 2021).

### 1.2.1.4 La cascade de l'acide arachidonique

Au niveau de la membrane cellulaire, les interleukines synthétisées activent par phosphorylation la phospholipase A2. Cette enzyme est particulièrement conservée au cours de l'évolution et se retrouve dans les cellules de la majorité des êtres vivants (Gilman, Berner, et Chang 1987). La phospholipase A2 est capable d'hydrolyser les phospholipides membranaires et entraîne ainsi la libération de l'acide arachidonique (Gronich et al. 1994). L'acide arachidonique peut alors subir trois grandes voies de métabolisation : la voie des cyclooxygénases, la voie des lipoxygénases et la voie du cytochrome P450. Celles-ci sont détaillées ci-après via la **Figure 2**. L'acide arachidonique joue un rôle central dans la réponse inflammatoire et constitue un

précurseur important pour la formation de métabolites pro-inflammatoires (Zeilhofer 2007).



**Figure 2** : Principales voies métaboliques de l'acide arachidonique (d'après Wang et al. 2021)

### A. La voie des cyclo-oxygénases

L'acide arachidonique est initialement métabolisé par les deux isoformes de l'enzyme COX : COX-1 et COX-2. Il est admis que COX-1 correspond à l'isoforme présent chez une majorité de types cellulaires. Elle est responsable de la plus grande production de prostanoides. La production de COX-2 est quant à elle particulièrement soumise à divers médiateurs et en ce sens celle-ci est plutôt impliquée dans les processus inflammatoires. Cependant, la dualité qui existe entre ces enzymes n'est pas binaire et chacune possède un rôle dans la réaction inflammatoire (Wang et al. 2021).

Les principaux métabolites produits sont le thromboxane A2, la prostaglandine I2, la prostaglandine E2, la prostaglandine D2. Dans le syndrome inflammatoire, la majorité des signes observés sont imputables à PGE2 (Zeilhofer 2007). Cependant le thromboxane A2 joue également un rôle anti-agrégant plaquettaire majeur, tandis que celui-ci est contrebalancé par l'effet vasodilatateur de PGI2.

## **B. La voie des lipoxygénases**

La voie des lipoxygénases peut être divisée en deux sous-voies ; la voie des leucotriènes et la voie des lipoxines. Les leucotriènes sont essentiellement synthétisés par les éosinophiles, les basophiles, les mastocytes et les macrophages (Singh et al. 2010). Ils sont divisés en deux groupes, les leucotriènes B4 et « cysteinyl leukotrienes » qui regroupe les LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et les LTE<sub>4</sub>. Concernant leurs effets, les leucotriènes B4 assurent le chimiotactisme des nouveaux effecteurs de manière majeure. Ils permettent également une augmentation de la perméabilité vasculaire et possèdent une action pro-inflammatoire par recrutement de nouveaux effecteurs. Les cysteinyl leukotrienes favorisent quant à eux la contractilité des muscles lisses. Ils sont par exemple susceptibles de générer une bronchoconstriction importante (Elmgreen et al., 1987). La voie des lipoxines est particulièrement impliqués dans certaines maladies inflammatoires chroniques à l'image de la polyarthrite rhumatoïde (Elmgreen, et al., 1987).

## **C. La voie du cytochrome P450**

La voie du cytochrome P450 contient de multiples sous-classes d'enzymes, dont la  $\omega$ -hydroxylase et les époxygénases sont les principales. Les métabolites formés sont des acides hydroxy éicosatétraénoïques (HETEs). Le mieux étudié est probablement l'HETEs-20 et est connu pour avoir des propriétés pro-inflammatoires. En effet une fois formé il est un des substrats de l'enzyme permettant alors de générer des lipoxines (Wang et al. 2021). Les époxydases permettent quant à elle la formation d'acides dihydroxyécosanoïques, substrat métabolisé par la suite en écosanoïdes. Les métabolites formés possèdent de multiples effets cardiovasculaires, à l'image de la vasodilatation, l'angiogenèse, la différenciation cellulaire et la carcinogénèse (Wang et al. 2021)

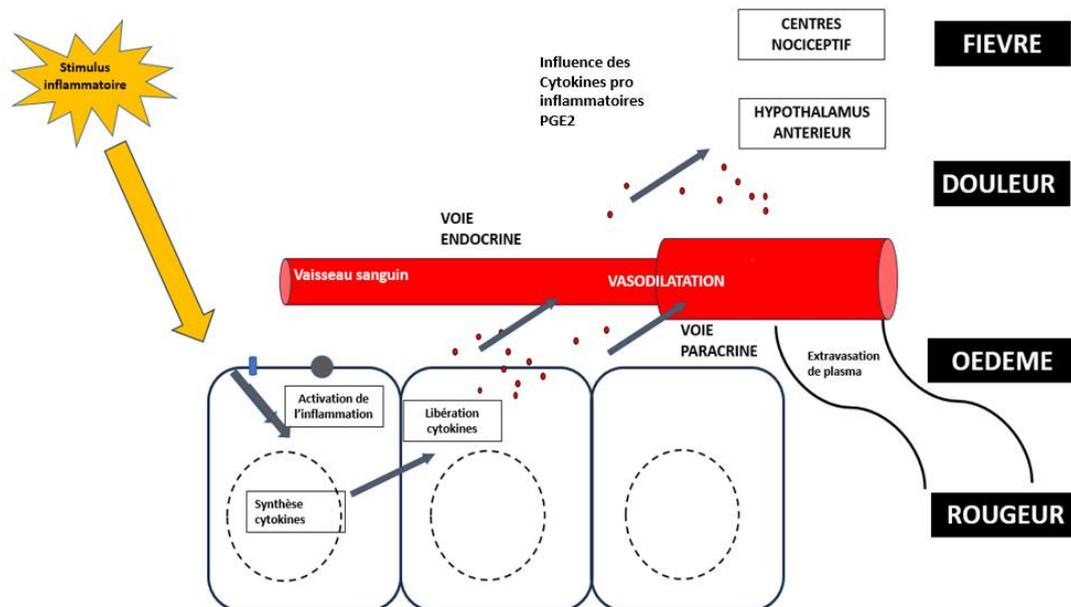
### **1.2.2 La mise en place des signes cardinaux de l'inflammation**

Les voies évoquées précédemment aboutissent à la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ces médiateurs sont responsables des symptômes entraînés par l'inflammation. Ils agissent de manière paracrine et autocrine sur divers organes. L'histamine et les prostaglandines assurent la vasodilatation localement, le flux sanguin est ainsi ralenti et la perméabilité des capillaires est accrue (Sgambellone et

al. 2022). Le chimiotactisme est également permis par les interleukines, notamment l'IL10 qui assure un afflux important de leucocytes. Les leucocytes vont ensuite s'extravaser en adhérant à l'endothélium via des protéines sécrétées telles que VCAM1 par exemple. Ce processus conduit à la formation d'un exsudat ou d'un transsudat modifié (Fruebis et al. 1997).

Les prostaglandines et les leucotriènes sont quant à eux également capables d'agir sur les neurones des fibres nociceptives. Les principaux médiateurs impliqués sont les prostaglandines PGE2 et PGF (Taesotikul et al. 2003). Ces cytokines pro-inflammatoires favorisent le relargage de médiateurs endogènes au sein du système nerveux. Les prostaglandines et les leucotriènes jouent donc un rôle majeur dans le processus nociceptif (Zeilhofer 2007). Il faut également préciser que lors de traumatismes, la douleur inflammatoire est également due à la stimulation directe des fibres nociceptives via les dommages tissulaires initiaux.

L'interleukine 1, l'interleukine 6 et l'interleukine 8 constituent d'importants pyrogènes endogènes. Elles agissent sur la zone pré optique de l'hypothalamus antérieur. Les voies nerveuses afférentes et efférentes ainsi que la circulation sanguine, lui confèrent son rôle de centre d'intégration. Elles peuvent agir de deux manières différentes ; la voie indirecte et la voie directe. Dans la voie indirecte, les cytokines demeurent à l'extérieur de l'encéphale et se fixent au niveau des cellules endothéliales des capillaires fenestrés de la barrière hémato-méningée. Une fois fixées sur ces récepteurs à cytokines, elles entraînent une nouvelle fois la production de PGE2 qui va diffuser de manière paracrine (Ogoina 2011). La voie directe correspond au passage de la barrière hémato-méningée par les cytokines et à leur fixation au niveau des cellules gliales de la zone pré-optique de l'hypothalamus et une fois de plus, de la production de PGE2 (Conti et al. 2004). La PGE2 est la molécule centrale du processus pyrétique, de par sa petite taille, c'est elle qui franchit la barrière hémato-méningée et se fixe au niveau de l'hypothalamus (Conti et al. 2004 ; Steiner et al. 2006).



**Figure 3 :** *Processus de mise en place des signes cardinaux de l'inflammation*

Ces processus sont susceptibles de générer des manifestations cliniques qui sont plus ou moins délétères pour l'organisme. L'œdème génère une congestion plus ou moins importante des tissus adjacents. Il entraîne ainsi des dommages tissulaires contribuant au maintien de l'inflammation. Lors de syndrome fébrile, on observe ainsi de l'anorexie, des somnolences, des céphalées (Ogoina 2011). C'est donc bien la libération des cytokines pro-inflammatoires qui est responsable de la pathophysiologie de l'inflammation.

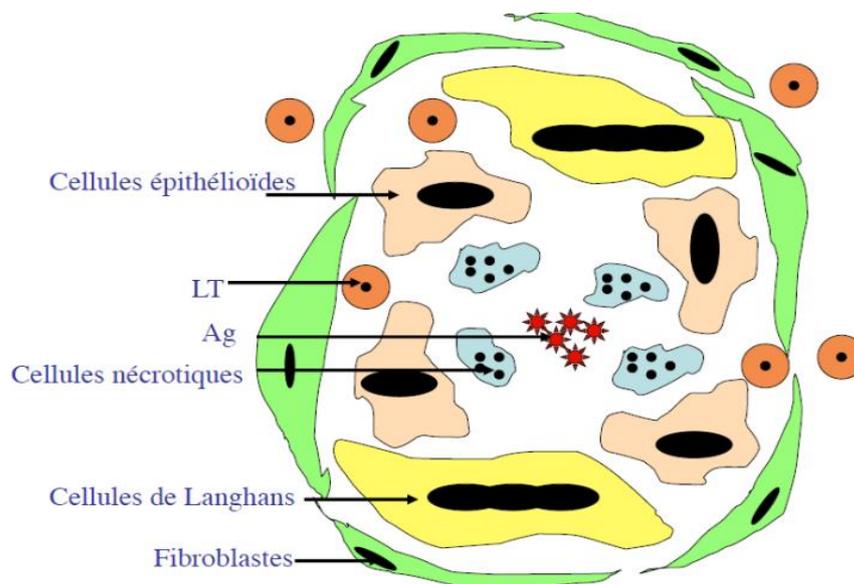
### 1.2.3 Les remaniements tissulaires associés

Lorsque l'inflammation persiste, les concentrations en cytokines demeurent élevées localement. Certaines cytokines induisent alors une différenciation cellulaire importante qui contribue au remaniement du tissu inflammatoire. Ces remodelages tissulaires peuvent être majeures et contribuent au maintien de l'inflammation (Wang, Thomas, et Friedman 2018). Pour aborder ce mécanisme, deux types de remaniement sont abordés ci-après : la granulome et l'athérosclérose.

#### 1.2.3.1 Le granulome

Lors de l'entrée d'un élément pathogène inerte, les dommages cellulaires formées localement génèrent la libération de nombreuses cytokines. L'arrivée de multiples monocytes et lymphocytes sur le site de l'inflammation va être suivie par leur

différenciation. Cette différenciation cellulaire est directement permise par les cytokines telles que le TNF-alpha, l'IFN-γ (Wang, Thomas, et Friedman 2018). Les monocytes changent de phénotypes et deviennent des cellules épithélioïdes. Les fibroblastes sont également activés et forment une coque de collagène. La néoformation ainsi créée est nommée granulome avec, en son centre, le caséum qui piège l'élément pathogène (Warsinske et al. 2017 ; Ganesan et al. 2022). La structure formée est alors profondément éloignée histologiquement du tissu initial.



**Figure 4 :** Schéma structurel du granulome (d'après Williams et Williams 1983)

### 1.2.3.2 L'athérosclérose

L'athérosclérose constitue une maladie inflammatoire chronique où le stress oxydatif joue un rôle majeur, entraînant la modification histologique des artères en épaississant leur intima (Yu et al. 2016). L'athérosclérose débute par l'accumulation de lipoprotéines dans l'espace sous endothélial. La lipoprotéine la plus étudiée est le LDL dont l'accumulation peut être favorisée par un type de mode de vie, l'obésité ou encore un trouble métabolique. Lorsque la quantité de lipoprotéines est particulièrement importante, elles forment des amas nommés athéromes. Le LDL est ensuite amené à être rapidement oxydé au niveau de l'intima des artérioles. Une fois oxydé, il devient reconnaissable par les récepteurs TLR et il constitue ainsi un PAMP. Une fois reconnu, le LDL oxydé déclenche la réaction inflammatoire avec l'activation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et la cascade de l'acide arachidonique. Les cristaux de cholestérol formés appelés athéromes peuvent être phagocytés. Leur entrée dans le cytoplasme est susceptible d'activer l'inflammasome. Ils stimulent alors

une nouvelle voie inflammatoire conduisant le clivage de l'interleukine 1  $\beta$ . Outre l'inflammation l'activation du système immunitaire participe également à l'amplification du phénomène. Les leucocytes attirés localement sont alors capables d'infiltrer les parois des vaisseaux. La libération de nouvelles cytokines et de radicaux oxygénés entraîne alors un épaississement des vaisseaux, aboutissant ainsi à l'athérosclérose (Zhu et al. 2018). L'intima des artères est alors rapidement épaissi par le stress oxydatif, il forme ainsi un nouvel obstacle à l'écoulement laminaire du flux sanguin. L'écoulement turbulent et la sténose artérielle représentent ensuite des facteurs d'entretien et de d'amplification de l'athérosclérose.

#### **1.2.4 La dégranulation mastocytaire**

Les mastocytes sont des cellules immunitaires résidentes de la majeure partie des tissus d'un organisme. Ils possèdent de puissants médiateurs pro-inflammatoires qu'ils sont susceptibles de libérer lors de leur dégranulation. Les principaux sont l'histamine et les Cyst-leucotriènes (Reber, Hernandez, et Galli 2017). La présence de récepteurs à histamine dans de nombreux types cellulaires confère à cette molécule des propriétés vasoactives, de transduction paracrine, et de transduction autocrine. La présence de récepteurs sur les neurones donne également à l'histamine des propriétés multiples sur le système nerveux (Haas, Sergeeva, et Selbach 2008).

Bien que la voie majoritaire d'activation de la dégranulation mastocytaire soit la voie liée aux IgE et au récepteur Fc $\epsilon$ RI, d'autres voies d'activations indépendantes des immunoglobulines E existent (Lyons et Pullen 2020).

Les connaissances concernant ces voies d'activation alternes et non-allergiques demeurent encore limitées, cependant on sait que certains récepteurs sont impliqués. L'activation des mastocytes peut ainsi se réaliser via des signaux paracrine et autocrine grâce à la présence de récepteurs à l'histamine (Lyons et Pullen 2020). D'autres voies d'activation existent notamment grâce au récepteur purinergiques P2X4 ou aux récepteurs à prostanoïdes EP3. Ainsi une stimulation via des prostaglandines est susceptible d'entraîner la libération d'histamine (Yoshida et al. 2019). La formation de l'inflammasome est également capable de générer la libération d'histamine (Bonnekoh et al. 2018). La dégranulation se fait ensuite par une signalisation intracellulaire entraînant la migration des granules avant que leur exocytose ne soit permise de manière calcium dépendante. L'activation du mastocyte conduit également à l'activation du complexe IKK, l'activation de NF-KB et de la phospholipase A2 (Kalesnikoff et Galli 2008). La dégranulation des mastocytes peut alors se manifester

de manière aiguë, elle entraîne alors une myriade de symptômes regroupés sous le nom de réaction anaphylactoïde. Elle peut également être plus chronique, on parle alors de syndrome d'activation mastocytaire. (Valent et al. 2022).

### **1.2.5 Le stress oxydatif**

L'organisme possède de multiples radicaux libres tels que les ROS (reactive oxygen species) ou les RNS (reactive nitrogen species). Ces puissants pro-oxydants sont produits par la mitochondrie via la voie de la phosphorylation oxydative. Leurs rôles sont variés : signalement intra-cellulaire, destruction de pathogènes (Brieger et al. 2012). Les espèces réactives oxygénées et nitrogénées sont ensuite dégradées par des enzymes telles que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase ou encore la glutathion catalase (Meister 1995). Le stress oxydatif intervient lorsque certaines des molécules échappent à cette voie de défense antioxydante (Beckman et Ames 1997). Il correspond donc à un déséquilibre entre les niveaux des pro-oxydants et des anti-oxydants au sein de l'organisme (Raghu et al. 2021). Il peut alors mener à l'oxydation, ou la peroxydation de macromolécules vitales pour les cellules telles que l'ADN, les lipides ou les protéines (Cazzola et al. 2019). Les lésions répétées par le stress oxydatif sont ainsi susceptibles de favoriser la genèse de processus néoplasiques (Barascu et al. 2012).

Les défenses antioxydantes de l'organisme rassemblent de puissants réducteurs ainsi que des systèmes enzymatiques essentiels. Le glutathion correspond à une des molécules les plus étudiées, son rôle au sein de l'homéostasie oxydante du cytoplasme est majeur. Il est contenu dans presque tous les types cellulaires et est le substrat de diverses enzymes comme la glutathion peroxydase ou encore la glutathion catalase (Raghu et al. 2021). On peut citer d'autres antioxydants endogènes majeurs à l'image de la vitamine E. Leurs concentrations intra-cellulaires varient selon de multiples facteurs et des quantités inférieures aux valeurs usuelles sont synonymes de prédispositions au stress oxydatif (Barascu et al. 2012).

## **1.3 Les anti-inflammatoires et antioxydants allopathiques**

### **1.3.1 Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens**

Les AINS sont un groupe formé par des molécules n'ayant pas nécessairement de propriétés chimiques en commun mais regroupées essentiellement selon leur action

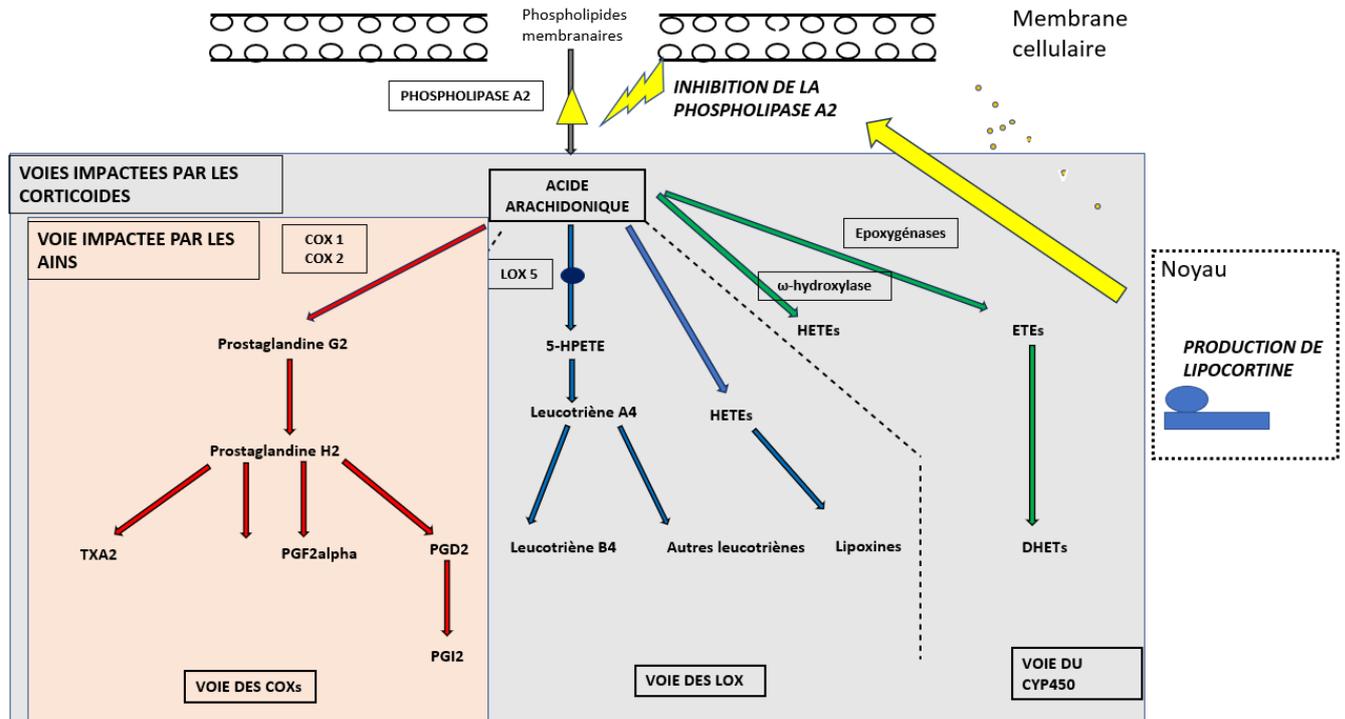
thérapeutique et leur effets secondaires. Il s'agit d'une des classes de médicaments les plus utilisés à travers le monde. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens interfèrent avec la cascade de l'acide arachidonique. Leur mécanisme d'action consiste en l'inhibition des cyclo-oxygénases. Selon le type d'AINS, l'inhibition peut être plus ou moins spécifique d'une des deux cyclo-oxygénases. C'est ainsi tous les métabolites de la voie des cyclo-oxygénases qui sont en quantité moindre.

L'absence des diverses prostaglandines génère ainsi leur action thérapeutique ; anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique. (Bacchi et al. 2012). L'effet thérapeutique est néanmoins toujours modulé par l'aspect plus ou moins sélectif vis-à-vis d'une des cyclo-oxygénases. Par exemple, à faible dose, l'aspirine est sélectif de COX-1, il possède donc un effet plus marqué sur les métabolites de cette enzyme. Il impacte fortement le thromboxane A2 et diminue les agrégats plaquettaires.

### **1.3.2 Les glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes représentent également une classe d'anti-inflammatoires particulièrement importante. La découverte de la cortisone en 1950 par P. Hench, E.C. Kendall et T. Reichstein fit l'objet d'une avancée majeure en thérapeutique et fut d'ailleurs récompensée du prix Nobel de la même année (Burns 2016). Depuis, de nombreux dérivés présentant un même mode d'action mais des propriétés pharmacocinétiques différentes sont présents sur le marché.

Agissant comme des facteurs de transcription, ils permettent la libération de lipocortine, protéine inhibitrice de la phospholipase A2. La production de tous les métabolites de l'acide arachidonique est ainsi stoppée (prostaglandines, leucotriènes...). On notera notamment que contrairement aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les glucocorticoïdes permettent également l'inhibition de la production des leucotriènes (Barnes 2017 ; Vandewalle et al. 2018).



**Figure 5 : Mode d'action des glucocorticoïdes et des AINS**  
( d'après Barnes 2017)

### 1.3.3 Les antioxydants

La N-acétyl cystéine est capable de fournir un effet thérapeutique de type anti-inflammatoire lorsque celui-ci fait suite à un stress oxydatif. Sa pharmacologie est étroitement liée au glutathion. La synthèse de glutathion, antioxydant essentiel, se fait à partir du glutamate, de la cystéine et de glycine. Il a pu être montré que l'administration de cystéine ou de glutamate exogènes possède un effet thérapeutique vis-à-vis du stress oxydatif (Samuni et al. 2013). Cependant la cystéine semble posséder l'effet le plus important. En effet, il s'agit de l'acide aminé limitant à la formation du glutathion, c'est elle qui possède la concentration cytoplasmique la plus faible (Meister 1995). La cystéine est en revanche une molécule qui s'oxyde rapidement en milieu intra-cellulaire en cystéine disulfide, la N-acétyl cystéine est une molécule plus stable. La N- acétyl cystéine possède également la capacité de traverser la bicouche lipidique des membranes cellulaires. Sa biodisponibilité importante et sa pharmacologie font de la N-acétyl cystéine un précurseur du glutathion et donc un antioxydant de choix en clinique.

## **PARTIE II : LES MODELES D'ETUDE**

---

Les symptômes et les diverses étapes de la réaction inflammatoire constituent une cible privilégiée des anti-inflammatoires. Les publications qui s'y intéressent emploient des modèles récurrents et associés à un symptôme ou un élément en particulier.

### **2.1 Les modèles associés aux signes cardinaux de l'inflammation**

La réponse inflammatoire aigue peut-être décrite via ses signes cardinaux représentés par : l'œdème, la douleur, la fièvre et la rougeur (Ricciotti et al. 2011). Ces signes peuvent également être considérés comme des symptômes, par conséquent ils représentent une cible privilégiée des anti-inflammatoires. Afin d'apprécier l'intérêt thérapeutique des huiles essentielles, divers modèles sont utilisés pour reproduire in-vivo ou in-vitro une phase inflammatoire aigüe. Ces modèles sont différents selon le signe cardinal étudié. Ils seront donc d'abord détaillés ci-après avant de présenter les résultats qu'ils permettent d'obtenir.

#### **2.1.1 Les modèles d'étude de l'œdème**

L'œdème correspond à une infiltration de liquide séreux au sein d'un tissu conjonctif, celui-ci accompagne régulièrement le processus inflammatoire aigu. Il entraîne également le signe cardinal de « rougeur » du tissu du fait de la diapédèse qui l'accompagne (Bhattacharya, Das, et Rao 1987). De nombreuses études portent sur la mise en évidence de la capacité des huiles essentielles à réduire la formation d'œdème (Jeena, Liju, et Kuttan 2013 ; Coelho-de-Souza et al. 2021 ; Park et al. 2016). Pour aboutir à cet état œdématié, la technique la plus employée consiste à pratiquer une injection sous-cutanée ou une application locale d'une molécule immunogène. La réaction inflammatoire initiée génère ainsi un œdème assez important pour être quantifié macroscopiquement.

##### **2.1.1.1 Le modèle de l'œdème induit par les carraghénanes**

Les carraghénanes sont des polysaccharides issus d'algues rouges réparties dans les eaux marines froides du Nord de l'Europe. Ils sont particulièrement utilisés afin d'induire des modèles d'inflammation aigue in-vivo et in vitro (Ścieszka et Klewicka 2019). L'administration de carraghénanes entraîne les 4 signes cardinaux de l'inflammation quelques minutes après leur injection sous-cutanée. En effet, ces composés entraînent la libération d'histamine, de radicaux libres oxygénés et de la plupart des cytokines pro-inflammatoires. De par leur structure moléculaire, ils se fixent sur les récepteurs TLR4. Ils entraînent ainsi la genèse du processus inflammatoire via la voie des pathogènes (Myers, Deaver, et Lewandowski 2019). On distingue deux phases dans la formation d'un œdème après l'administration de carraghénanes, la première phase (0-2h) qui fait intervenir la sérotonine, la bradykinine et l'histamine et une seconde phase (2h-5h) principalement due aux prostaglandines et à la libération de radicaux libres (Di Rosa 1972 ; Seibert et al. 1994).

Les carraghénanes sont le plus souvent employés sur des rongeurs où l'injection est réalisée dans un des membres pelviens. L'œdème est maximal environ 5 heures après l'administration à des concentrations de 1% et plus (Winter, Risley, et Nuss 1962). Par conséquent, la majeure partie des études réalisées se concentrent sur la mesure de l'œdème entre 0 et 5 heures post-injection, l'œdème induit est visible macroscopiquement et peut être quantifié à l'aide d'un pied à coulisse.

### **2.1.1.2 Le modèle de l'œdème induit à l'huile de croton**

Le TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) est une autre molécule immunogène couramment employée afin de générer l'œdème. Le TPA ne possède pas le même mode d'action pro-inflammatoire que les carraghénanes. Il s'agit d'un puissant agent irritant qui provoque une réponse inflammatoire essentiellement au niveau de l'épiderme. Le TPA entraîne une surproduction de prostaglandines et de leucotriènes, une unique application locale conduit rapidement à un érythème marqué, un œdème important et une infiltration du tissu par des leucocytes (Stanley et al. 1991).

Le protocole suivi lors de la mise en œuvre de ce modèle est le suivant : 65 µL de solution d'acétone contenant 2% d'huile de croton est appliqué par voie locale sur l'oreille de l'animal. L'huile essentielle ou l'éventuel anti-inflammatoire à tester est généralement appliqué 60 minutes auparavant sur le même site. 6 heures post-application, une biopsie d'un diamètre de 6mm est réalisée, l'œdème induit est ensuite quantifié par sa masse (Silva et al. 2015).

### **2.1.2 Le modèle d'étude de la douleur**

De multiples études se sont employées à mettre en évidence la valence analgésique de certaines huiles essentielles (Silva et al. 2015). Les protocoles employés sont souvent similaires, ils utilisent des souris soumises à un modèle inflammatoire induit par le formalin ou l'acide acétique (Jeena, Liju, et Kuttan 2013). Un score de douleur est attribué par l'observation des animaux. Dans les protocoles utilisant l'acide acétique, l'injection est généralement réalisée par voie intra-péritonéale (I.P) à raison de 10 mL/kg d'acide acétique à 0,6%. Après l'injection, les animaux sont alors placés dans un box individuel permettant l'expression de leurs comportements naturels. La douleur est quantifiée via un score de douleur prenant en compte le nombre de fois où la souris possède un comportement assimilé à une manifestation nociceptive.

Certaines études utilisent quant à elle le formalin 2% afin d'induire la douleur. Globalement, les protocoles employés sont similaires et la capacité analgésique des huiles essentielles est une nouvelle fois basée sur l'analyse de comportements assimilables à de la nociception ; léchage de la zone de l'injection, contractions musculaires... (Silva et al. 2015).

### **2.1.3 Le modèle d'étude de la fièvre**

La fièvre correspond à l'élévation de la température corporelle d'un être vivant par rapport à celle usuellement observée. Elle peut s'accompagner de multiples signes cliniques délétères pour l'organisme et constitue en ce sens une cible privilégiée des anti-inflammatoires (Ogoina 2011). Afin d'étudier les effets de potentiels antipyrétiques, le modèle le plus utilisé est le « Brewer's yeast pyrexia induction ». Le protocole consiste en une injection d'une suspension de levures *Saccharomyces cerevisiae* à des muridés. Cette administration entraîne la production notable de cytokines pro-inflammatoires localement mais aussi au niveau de l'hypothalamus. Cela permet l'installation d'une fièvre durable, dont le schéma de mise en place et de maintien est identique à celui d'une réponse inflammatoire classique (Dangarembizi et al. 2018).

Une première mesure de la température corporelle des rongeurs est généralement réalisée à l'aide d'une sonde rectale avant l'injection de levures afin d'avoir une valeur basale. L'injection est ensuite réalisée par voie intra-musculaire. La température rectale est de nouveau mesurée 24 heures post-injection. Seuls les rongeurs ayant eu

une élévation de la température corporelle d'au moins 0,3 degrés Celsius sont conservés pour la suite du protocole. Une fois cette sélection opérée, le potentiel traitement antipyrétique peut alors être administré aux animaux. La température corporelle est alors suivie à intervalles réguliers afin d'objectiver les effets antipyrétiques (Abdelhameed et al. 2021).

## **2.2 Le modèle du granulome induit au pellet de coton**

Le modèle du granulome induit au pellet de coton est couramment employé pour apprécier les phases exsudatives, transsudatives ou encore prolifératives durant un processus inflammatoire chronique (Williams et Williams 1983). Ce modèle est considéré comme étant l'un des plus fiables pour tester l'efficacité de médicaments anti-inflammatoires sur la phase chronique de l'inflammation, notamment si l'on s'intéresse aux modifications histologiques entraînées. Il consiste en l'introduction par voie sous-cutanée chez un rongeur d'une pastille stérile de coton d'une masse d'environ 40 mg dans la zone interscapulaire ou en région abdominale (Williams et Williams 1983). Celle-ci entraîne alors la formation d'un granulome au niveau du site d'introduction. Il s'accompagne de la migration de macrophages et de monocytes, de la formation d'œdème et de phénomènes d'apoptose des tissus adjacents au morceau de coton (de Melo et al. 2011)(Dzoyem et al. 2017). A l'issue de l'introduction de la pastille de coton, les animaux reçoivent généralement le traitement test durant une semaine avant d'être euthanasiés. Les granulomes prélevés sont ensuite pesés et placés à l'étuve afin de déterminer leur masse sèche. On peut ainsi approcher la quantité d'œdème formé et la masse sèche néoformée liée à l'aspect prolifératif de l'inflammation chronique (de Melo et al. 2011).

## **2.3 Les modèles de dégranulation mastocytaire**

Les modèles d'étude concernant la dégranulation mastocytaire se déclinent de manière in-vitro et in-vivo. Ils sont globalement basés sur les mêmes mécanismes sensibilisation mastocytaire et de mise en présence de l'antigène.

### **2.3.1 Le modèle in-vitro**

Pour étudier les phénomènes de dégranulation mastocytaire in-vitro, des mastocytes issus de moelle osseuse sont cultivés en présence de 2,4-dinitrophénol (DNP) associé

à un anticorps afin d'être sensibilisés. Lorsque l'antigène, le DNP, est à nouveau présenté aux mastocytes, il provoque leur dégranulation. Il est alors possible de suivre le phénomène grâce à des tests ELISA quantifiant l'histamine ou de mesurer les concentrations de  $\beta$  hexosaminidase (Nakamura et al. 2020). Bien que la dégranulation soit ici liée à un processus allergique, le mécanisme global est supposé similaire à celui d'une dégranulation mastocytaire indépendante des IgE (Kalesnikoff et Galli 2008).

### **2.3.2 Le modèle in-vivo**

Le modèle murin d'hypersensibilité cutanée passive est parfois utilisé pour étudier les réactions mastocytaires. Bien qu'il mette en jeu l'hypersensibilité de type 1 par le biais d'une sensibilisation mastocytaire préalable, le mode de dégranulation est similaire à celui observé lors de dégranulation IgE-indépendante. Il consiste donc en la sensibilisation de souris via une injection intra-veineuse du complexe IgE-DNP. Il s'agit d'anticorps monoclonaux du dinitrophényl associés à leur antigène. Une heure avant d'appliquer l'antigène sur l'oreille, les anti-inflammatoires à tester sont appliqués. Une injection de Blue d'Evans est le plus souvent réalisée, ce colorant ayant la capacité de se fixer à l'albumine sérique, il est utilisé pour quantifier sa pénétration au sein de cellules non-viables. Ce protocole permet d'apprécier les dommages tissulaires générés par la dégranulation mastocytaire (Xue et al. 2018). 30 minutes après l'application de l'antigène, les souris sont euthanasiées et les analyses histologiques menées permettent de quantifier l'inflammation en zone auriculaire. Ce modèle a auparavant été testé sur des lignées de souris déficitaires en mastocytes, aucune inflammation n'avait alors été observée appuyant leur implication forte dans cette réponse inflammatoire (Katayama et al. 1990).

## **2.4 Les modèles d'étude du stress oxydatif**

Le stress oxydatif correspond à processus à l'échelle de l'organisme. Il est cependant possible de l'approcher à l'aide d'études in-vitro permettant de quantifier le pouvoir anti-oxydant de diverses molécules.

### **2.4.1 In vitro : la quantification du pouvoir anti-oxydant via le DPPH**

Le test au diphenyl 2 picrylhydrazyl (DPPH) permet de mesurer l'activité antioxydante d'un composé. Le DPPH<sup>+</sup> est un cation radical coloré qui montre un maximum

d'absorption à 517 nm. Les composés anti-oxydants sont capables de transférer un électron au DPPH+, aboutissant au DPPH qui est un composé moins coloré. Avec la réduction du DPPH+, l'absorbance de la solution est diminuée de manière proportionnelle à la capacité antioxydante du composé testé. On est alors en mesure d'établir le pouvoir anti-oxydant du composé testé (Moon et Shibamoto 2009). L'effet anti-oxydant de la substance est exprimé sous la forme d'IC50. Il s'agit de la concentration nécessaire afin de réduire de 50% la quantité initiale de DPPH (Brand-Williams, Cuvelier, et Berset 1995). Selon les études, l'IC50 est exprimée en concentration massique ou volumique de l'huile essentielle, rendant ainsi les comparaisons difficiles. L'effet obtenu grâce à l'huile essentielle est généralement comparé à un anti-oxydant connu comme l'acide 3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2H-1-benzopyran-2-carboxylique aussi appelé trolox. Il s'agit d'un analogue hydrosoluble de la vitamine E, considéré comme étant un puissant anti-oxydant. On exprime ainsi le résultat en unités trolox (Miller et al. 1993). L'éventuel effet anti-oxydant observé in-vitro peut ensuite être corrélé à d'éventuelles actions thérapeutiques exercées sur le stress oxydatif in-vitro.

#### **2.4.2 Les modèles in-vivo**

On peut trouver dans la littérature des études s'intéressant à l'hyperlipidémie afin d'induire un stress oxydatif. Ce type de modèle est susceptible de provoquer une maladie liée à l'apport excessif de matières grasses : l'athérosclérose. En effet, l'athérosclérose constitue une maladie inflammatoire chronique où le stress oxydatif joue un rôle majeur, entraînant la modification histologique des artères en épaississant leur intima (Yu et al. 2016). Les athéromes formés génèrent des dommages au niveau de l'endothélium des vaisseaux, libérant ainsi des cytokines pro-inflammatoires. Le processus étant dégénératif, il perdure et l'inflammation devient chronique. Les leucocytes attirés localement sont alors capables d'infiltrer les parois des vaisseaux. La libération de nouvelles cytokines et de radicaux oxygénés entraîne alors un épaississement des vaisseaux, aboutissant ainsi à l'athérosclérose (Zhu et al. 2018). Les expériences sont généralement menées sur des lapins qui sont plus enclins à développer de l'hyperlipémie. En générant ce phénomène, via des régimes riches en lipides, le modèle d'étude permet alors de s'intéresser au stress oxydatif par l'analyse de divers marqueurs. On peut recenser ainsi le malondialdéhyde (MDA) qui est un des produits finaux de la peroxydation des acides gras polyinsaturés. Il constitue un marqueur d'altération lipidique et donc du stress oxydatif (Ohkawa, Ohishi, et Yagi

1979). Il existe également d'autres modèles utilisant des composés pro-inflammatoires comme le tétrachlorométhane qui sont utilisés dans certaines publications (Rašković et al. 2014).

### **Bilan partie II**

La diversité des modèles d'études présente permet d'approcher expérimentalement une multitude d'aspects cliniques de l'inflammation. Ils constituent cependant pour la plupart des processus de la réponse inflammatoire aigue. Globalement, les modèles permettant de générer un processus inflammatoire chronique sont plus complexes à mettre en œuvre. En effet, pour aboutir à un tel état, le stimulus pro-inflammatoire doit être constant sur une période relativement longue. Néanmoins le mécanisme de mise en place reste similaire à celui des modèles étudiés, seuls les processus de remaniements engendrés seront différents en raison des durées de mise en présence avec le stimulus. Ainsi, les modèles présentés permettent de mener une étude exhaustive des interactions des huiles essentielles avec l'inflammation.

## PARTIE III :

# LES INTERACTIONS DES HUILES ESSENTIELLES AVEC L'INFLAMMATION

---

De nombreuses études se sont intéressées aux capacités anti-inflammatoires des huiles essentielles. Elles peuvent ainsi interagir avec plusieurs étapes de la mise en place de l'inflammation.

### 3.1 Les interactions avec les signes cardinaux de l'inflammation

#### 3.1.1 Les interactions avec la formation de l'œdème

Les résultats obtenus lorsque l'on considère l'inhibition de l'œdème sont composés de valeurs très différentes (cf. **Tableau 3** ci-dessous). On observe par exemple une absence d'inhibition significative pour l'huile essentielle de *Citrus sinensis* et une inhibition de l'œdème de 82% pour l'huile essentielle de *Hyptis crenata* (Padilla-Camberos et al. 2022 ; Coelho-de-Souza et al. 2021). Ces différences majeures sont imputables d'une part aux propriétés chimiques et biologiques des huiles essentielles utilisées mais également aux doses employées par les auteurs. De manière générale, l'inhibition de l'œdème apparaît plus précocement et est plus intense pour les doses fortes.

Huile essentielle	Modèle employé	Doses et voies d'administration	Résultats obtenus (en % d'inhibition)	Source
<i>Zingiber officinalis</i>	Carraghénanes	100 mg/kg I.P 500 mg/kg I.P 1000 mg/kg I.P	28% 44% 61%	(Jeena, Liju, et Kuttan 2013)
<i>Verbesina macrophylla</i>	Croton	4mg/kg P.O 40 mg/kg P.O 400 mg/kg P.O	50% 85% 95%	(de Veras et al. 2021)
<i>Lavandula angustifolia</i>	Croton	600 mg/kg P.O	70%	(Silva et al. 2015)
<i>Chamaecyparis obtusa</i>	Carraghénanes	5 mg/kg I.P 10 mg/kg I.P	15% 25%	(Park et al. 2016)

<i>Hyptis crenata</i>	Carraghénanes	30 mg/kg P.O 100 mg/kg P.O 300 mg/kg P.O	56% 76% 82%	(Coelho-de-Souza et al. 2021)
<i>Callicarpa macrophylla</i>	Carraghénanes	250 mg/kg P.O 500 mg/kg P.O 1000 mg/kg P.O	6,5% 7% 21%	(Chandra et al. 2017)
<i>Lippia gracilis</i>	Carraghénanes	200 mg/kg P.O	59%	(Mendes et al. 2010)
<i>Zingiber ottensi</i>	Carraghénanes	200 mg/kg P.O 400 mg/kg P.O 800 mg/kg P.O	43 61% 64%	(Thitinarongwate et al. 2021)
<i>Pycnocycla bashagardiana</i>	Carraghénanes	200 mg/kg I.P 400 mg/kg I.P	Inconnu Inconnu	(Jahandar et al. 2018)
<i>Cuminum cyminum</i>	Croton	50 mg/kg Local	Non significatif	(Padilla-Camberos et al. 2022)
<i>Citrus sinensis</i>	Croton	50 mg/kg Local	Non significatif	(Padilla-Camberos et al. 2022)
<i>Pimenta dioica</i>	Croton	50 mg/kg Local	66%	(Padilla-Camberos et al. 2022)
<i>Araucaria bidiwillii</i>	Carraghénanes	100 mg/kg P.O	25%	(Abdelhameed et al. 2021)
<i>Myrcia ovata</i>	Carraghénanes	200 mg/kg P.O 300 mg/kg P.O	Inconnu	(Dos Santos et al. 2014)
<b>AINS</b>	<b>Modèle employé</b>	<b>Dose employée</b>	<b>Intensité de l'effet</b>	<b>Source</b>
<i>Ibuprofène</i>	Carraghénanes Croton	100 mg/kg P.O 100 mg/kg P.O	67% 61%	(Thitinarongwate et al. 2021)
<i>Acide salicylique</i>	Carraghénanes	300 mg/kg P.O	52%	(Mendes et al. 2010)

**Tableau 3 :** Résultats des principales études consacrées à l'effet inhibiteur maximal de l'œdème des huiles essentielles

Les protocoles de ces études comportent le plus souvent une administration d'huile essentielle antérieure à l'épreuve aux carraghénanes ou au TPA. Concernant l'huile essentielle d'*Hyptis crenata*, il s'agit d'une des rares études où l'administration de l'huile essentielle est réalisée après l'épreuve inflammatoire aux carraghénanes. Ainsi, son rôle anti-inflammatoire ne semble pas que préventif mais peut être aussi curatif (Coelho-de-Souza et al. 2021).

Des examens histologiques et cytologiques sont parfois réalisés en complément des observations précitées. Avec une exposition aux carraghénanes, on peut alors constater un élargissement de l'espace sous-cutané et la formation d'un œdème dispersant les fibres du tissu conjonctif (Abdelhameed et al. 2021). Au niveau cellulaire, on observe une infiltration importante de cellules mononuclées

accompagnée de nombreux neutrophiles et de la mise en place d'un processus de hyalinisation. Une diminution de l'œdème et de l'infiltration tissulaire, une diminution de la migration des cellules effectrices de l'inflammation et du remaniement histologique de manière générale sont ainsi observés suite à l'administration d'*Araucaria bidwillii*. L'intensité observée est par ailleurs proportionnelle à la dose administrée par voie orale (Abdelhameed et al. 2021).

De nombreuses études ont été réalisées avec un groupe recevant également un anti-inflammatoire non-stéroïdien. Ce témoin positif permet ainsi de comparer l'intensité de l'effet obtenu à celui d'un anti-inflammatoire classique. Il est alors à noter que pour certaines huiles essentielles comme celles de *Zingiber ottensii* ou de *Senecio flammeus*, il n'existe pas de différence significative entre les groupes recevant l'AINS et ceux recevant les huiles essentielles testées concernant l'inhibition de la formation de l'œdème (Farias et al. 2004 ; Xiao et al. 2014 ; Thitinarongwate et al. 2022). Cependant, les doses d'huiles essentielles employées sont bien supérieures à celles utilisées pour les anti-inflammatoires usuels. Pour l'huile essentielle de *Pycnocycla bashagardiana* (200 mg/kg I.P), l'inhibition de l'œdème aux carraghénanes était même significativement supérieure à celle obtenue avec l'acide méfénamique (30 mg/kg I.P) (Jahandar et al. 2018). On retrouve également un résultat similaire pour l'huile essentielle de *Lippia gracilis* (200 mg/kg P.O) et l'acide salicylique (300 mg/kg P.O) (Mendes et al. 2010). A contrario, pour certaines huiles essentielles comme celle de *Callicarpa macrophylla*, l'inhibition de l'œdème obtenue était significativement inférieure à celle obtenue avec l'ibuprofène (40mg/kg P.O) (Chandra et al. 2017). Sur le modèle de l'œdème induit à l'huile de croton, il est également intéressant de voir que pour parvenir à une inhibition de l'œdème comparable à celle obtenue avec l'indométacine (10mg/kg P.O), il est parfois nécessaire de combiner les huiles essentielles. En effet, les huiles essentielles de *Cuminum cyminum*, *Citrus sinensis*, et de *Pimenta dioica* obtiennent des inhibitions de l'œdème respectives de 12%, 11% et de 67% lorsqu'on les applique en topique à la dose de 50 mg/kg. Soit des inhibitions significativement inférieures à celle obtenue avec l'indométacine : 84,7%. En réalisant le mélange de ces trois huiles essentielles en proportions égales et en l'appliquant à la dose de 100mg/kg on obtient alors une inhibition de 85,46%, parfaitement comparable à celle de l'indométacine (Padilla-Camberos et al. 2022).

Les huiles essentielles semblent donc capables d'empêcher la formation d'œdème. Elles peuvent être administrées de manière prophylactique, avant l'exposition à

l'épreuve inflammatoire, ou de manière thérapeutique après l'épreuve inflammatoire. L'efficacité peut être observée suite à l'administration par des voies telles que la voie intra-péritonéale, la voie orale et la voie locale. Pour finir, on notera que cette capacité est retrouvée chez des huiles essentielles provenant d'espèces différentes *Hyptis crenata*, *Chamaecyparis obtusa*, *Zingiber officinalis* mais aussi de familles différentes ; lamiacées, cupressaceae...

### 3.1.2 Les résultats concernant l'effet analgésique des huiles essentielles

La douleur est un élément important de la réaction inflammatoire. Elle est provoquée initialement par les dommages tissulaires et l'influx nerveux localement. Celle-ci est ensuite entretenue par les diverses cytokines libérées. Il s'agit d'une manifestation pouvant devenir nocive si celle-ci est excessive ou disproportionnée par rapport à l'intensité de la réaction inflammatoire. De par son importance, la douleur est une cible privilégiée des traitements anti-inflammatoires. La valence analgésique est un des attendus des effets d'un anti-inflammatoire (Zeilhofer 2007 ; Rocha-González et al. 2005).

Les résultats présents dans la littérature (cf **Tableau 4** ci-dessous) sont tous réalisés sur des souris avec le modèle du formalin ou de l'acide acétique. Ils montrent un effet analgésique dose-dépendant de certaines huiles essentielles. On retrouve des effets importants pour certaines huiles essentielles avec par exemple une inhibition des manifestations nociceptives de 92% pour l'huile essentielle de *Zingiber officinalis* (Jeena, Liju, et Kuttan 2013).

Huile essentielle	Modèle employé	Doses et voies d'administration	Résultats obtenus (en % d'inhibition)	Effet analgésique	Source
<i>Zingiber officinalis</i>	Formalin 2%	100 mg/kg I.P 500 mg/kg I.P 1000 mg/kg I.P	13% 71% 92%	Présent Présent Présent	(Jeena, Liju, et Kuttan 2013)
<i>Lavandula augustifolia</i>	Formalin 2%	600 mg/kg P.O	32%	Présent	(Silva et al. 2015)
<i>Myrcia ovata</i>	Acide acétique	50 mg/kg P.O 200 mg/kg P.O 300 mg/kg P.O	Inconnu Inconnu Inconnu	Absent Présent Présent	(Dos Santos et al. 2014)
<i>Callicarpa macrophylla</i>	Acide acétique	250 mg/kg P.O 500 mg/kg P.O	16% 22%	Présent Présent	(Chandra et al. 2017)

		1000 mg/kg P.O	31%	Présent	
<i>Lippia gracilis</i>	Acide acétique	50 mg/kg P.O 100 mg/kg P.O 200 mg/kg P.O	20% 33% 38%	Présent Présent Présent	(Mendes et al. 2010)
<i>Pycnocycla bashagardiana</i>	Formalin 2%	100 mg/kg I.P 200 mg/kg I.P 400 mg/kg I.P	Non-significatif Non-significatif Non-significatif	Absent Absent Absent	(Jahandar et al. 2018)
<b>Analgésique</b>	<b>Modèle employé</b>	<b>Doses et voies d'administration</b>	<b>Résultats obtenus (en % d'inhibition)</b>	<b>Effet analgésique</b>	<b>Source</b>
<i>Indométacine</i>	Formalin 2%	5 mg/kg P.O	79%	Important	(Silva et al. 2015)
<i>Acide salicylique</i>	Acide acétique	300 mg/kg P.O	64%	Important	(Mendes et al. 2010)
<i>Morphine</i>	Formalin 2%	1 mg/kg I.P	88%	Important	(Farias et al. 2004)

**Tableau 4 :** Résultats des principales études consacrées à l'effet analgésique des huiles essentielles

Finalement l'effet analgésique des huiles essentielles est présent pour plusieurs espèces : *Lavandula angustifolia*, *Zingiber officinalis*, *Myrcia ovata*, *Lippia gracilis*... Il paraît être dose-dépendant et pouvoir intervenir par administration orale ou intra-péritonéale (Jeena, Liju, et Kuttan 2013 ; Dos Santos et al. 2014 ; Silva et al. 2015 ; Mendes et al. 2010). A contrario, d'autres huiles essentielles, telle que celle de *Pycnocycla bashagardiana*, efficaces en tant qu'anti-inflammatoire, ne possèdent pas d'effet analgésique (Jahandar et al. 2018).

Lorsque l'on compare les huiles essentielles aux analgésiques classiques, elles semblent globalement moins efficaces. Que ce soit sur le modèle de l'acide acétique ou du formalin, les huiles essentielles de *Lippia gracilis* et de *Lavandula angustifolia* possèdent une action analgésique significativement inférieure à celle obtenue respectivement avec l'acide salicylique ou l'indométacine (Mendes et al. 2010 ; Silva et al. 2015). Les opioïdes demeurent les analgésiques les plus efficaces pour diminuer les douleurs modérées à sévères. La différence de la qualité analgésique entre les huiles essentielles et les morphiniques est encore plus exacerbée qu'avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Par exemple, sur le modèle du test au formalin, la morphine (1mg/kg I.P) est capable de réduire de 88% le nombre de manifestations nociceptives tandis que l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* (300 mg/kg P.O) la réduit seulement de 44% (Farias et al. 2004).

Compte tenu de ces résultats, il paraît complexe de prêter aux huiles essentielles testées une éventuelle utilisation clinique dans le cadre douleurs sévères. Cependant, leur utilisation clinique afin de fournir une analgésie à des douleurs légères à modérées paraît possible. On peut par exemple citer le collier « YOOS », produit par le laboratoire CEVA. Ce collier contenant des huiles essentielles de *Gaultheria procumbens*, de *Rosmarinus officinalis*, de *Pogostemon cablin*, et de *Bambusa arundinacea* semble générer des améliorations cliniques notables chez les chiens arthrosiques selon une étude menée par CAPdouleur (CAPdouleur,2021). Les huiles essentielles représentent donc un analgésique prometteur dans le cadre de douleurs légères et chroniques. Leur utilisation ne doit pas nécessairement être perçue comme la substitution d'un analgésique mais bien un ajout à une prise en charge adaptée et multimodale.

### 3.1.3 Les interactions avec la fièvre

Les études montrant un effet antipyrétique pour une huile essentielle sont peu nombreuses et relativement récentes. Cependant un tel effet est décrit chez plusieurs huiles essentielles (cf **Tableau 5** ci-dessous).

Huile essentielle	Modèle employé	Doses et voies d'administration	Effet antipyrétique	Source
<i>Araucaria bidivillii</i>	Brewer's yeast	50 mg/kg P.O 100 mg/kg P.O	Présent Présent	(Abdelhameed et al. 2021)
<i>Verbesina macrophylla</i>	Brewer's yeast	100 mg/kg P.O	Présent	(de Veras et al. 2021)
<i>Callicarpa macrophylla</i>	Brewer's yeast	250 mg/kg P.O 500mg/kg P.O 1000 mg/kg P.O	Présent Présent Présent	(Chandra et al. 2017)
<i>Houttuynia cordata</i>	Brewer's yeast	Inhalation	Présente	(Wong et al. 2022)

**Tableau 5 :** Résultats des principales études consacrées à l'effet antipyrétique des huiles essentielles

L'intensité de l'effet antipyrétique des huiles essentielles est le plus souvent comparé à celui obtenu avec les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Une administration d'huile essentielle d'*Araucaria bidivillii* à (100mg/kg P.O) permet de baisser la température corporelle des souris soumises au brewer's yeast de manière statistiquement similaire au groupe recevant du diclofénac (30mg/kg P.O) (Abdelhameed et al. 2021). On

notera cependant que l'effet antipyrétique de l'huile essentielle d'*Araucaria bidivillii* semble s'être arrêté à partir de 90 minutes tandis que celui des anti-inflammatoires non-stéroïdiens a perduré durant 24 heures. L'huile essentielle de *Verbesina macrophylla* a également montré des effets antipyrétiques similaires à ceux de la dypirone (de Veras et al. 2021). Cependant le nombre d'études comparatives présentes dans la littérature est trop faible pour établir une comparaison sérieuse.

Finalement, les huiles essentielles semblent agir sur tous les signes cardinaux de l'inflammation, en ce sens on peut leur attribuer un effet anti-inflammatoire sur la phase aiguë de l'inflammation. Certaines études permettent d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes mis en jeu.

L'inflammation constitue une réponse de l'organisme à des dommages tissulaires provoqués par un stimulus pro-inflammatoire. Il peut s'agir d'un trauma, d'un élément étranger, d'une néoplasie ou de tout autre processus altérant les cellules d'un organisme. Si la réaction n'est pas adaptée ou si le stimulus persiste, l'inflammation passe alors de la phase aiguë à la chronicité (de Lator et al. 2018). Durant un processus inflammatoire chronique, de nombreuses voies de signalisation intracellulaires sont activées. Elles conduisent ainsi à l'expression de gènes pro-inflammatoires. Le recrutement de nouveaux effecteurs cellulaires lors de cette phase, à l'image des leucocytes et mastocytes, entraîne des phénomènes d'auto-amplification. Ces phénomènes concourent au maintien d'un état inflammatoire (Vendramini-Costa et Carvalho 2012). L'état inflammatoire chronique peut-être particulièrement délétère pour l'organisme. Il est susceptible d'entraîner d'importantes prédispositions aux cancers ou à des maladies neurodégénératives (Kodykova et al. 2013).

### **3.2 Les interactions avec le granulome**

De nombreuses huiles essentielles permettent d'inhiber de manière significative la formation d'un granulome lorsqu'elles sont testées via le modèle du pellet de coton (cf **Tableau 6** ci-dessous). La variation de masse induite peut ici être interprétée d'une part par une baisse de la partie sèche du granulome mais également par une diminution des transsudats et exsudats formés (Xiao et al. 2014). Certains auteurs proposent des effets inhibiteurs sur la production de collagène par les fibroblastes et

des phénomènes d'angiogenèse qui caractérisent la formation d'un granulome (Ionac et al. 1996 ; Xiao et al. 2014).

<b>Huile essentielle</b>	<b>Doses et voies d'administration</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Résultats obtenus (en % d'inhibition)</b>	<b>Source</b>
<i>Senecio flammeus</i>	10 mg/kg P.O 30 mg/kg P.O 90 mg/kg P.O	7 jours	22% 36% 49%	(Xiao et al. 2014)
<i>Zingiber zerumbet</i>	30 mg/kg I.P 100 mg/kg I.P 300 mg/kg I.P	Une injection	Inconnus	(Zakaria et al. 2011)
<i>Pycnocycla bashagardiana</i>	50 mg/kg I.P 100 mg/kg I.P	6 jours 6 jours	Négligeable 11%	(Jahandar et al. 2018)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	300 mg/kg P.O	6 jours	59%	(Farias et al. 2004)
<i>Croton cajucara</i>	100 mg/kg	Inconnu	38%	(Bighetti et al. 1999)
<b>Anti-inflammatoire classique</b>	<b>Doses et voies d'administration</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Résultats obtenus (en % d'inhibition)</b>	<b>Source</b>
Indométacine	10 mg/kg P.O 5 mg/kg P.O	7 jours 6 jours	50% 17%	(Xiao et al. 2014) (Jahandar et al. 2018)
Dexaméthasone	0,2 mg/kg P.O	6 jours	78%	(Farias et al. 2004)

**Tableau 6** : Résultats des principales études sur le modèle du granulome

Des études ont été conduites afin d'isoler les composants des huiles essentielles responsables cette capacité. On retrouve ainsi le nootkatone((4*R*,4*aS*,6*R*)-4,4a-Dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,4a,5,6,7,8 hexahydronaphthalen-2(3*H*)-one). Il s'agit d'un sesquiterpène présent dans de multiples huiles essentielles, notamment celle de *Citrus butaceae*, Administré à la dose de 10 mg/kg P.O à des souris, il entraîne une réduction significative de la masse des granulomes. En outre, il permet aussi de diminuer significativement la concentration protéique des homogénats des granulomes (Bezerra Rodrigues Dantas et al. 2020). L'alpha-zingibène, constituant de l'huile essentielle de *Casearia sylvestris* a également pu être testé sur le modèle du granulome. Une administration journalière durant neuf jours d'une solution d'alpha-zingibène par voie locale a permis de réduire significativement le nombre de vaisseaux néoformés (Ferreira et al. 2022).

Concernant la comparaison entre l'effet obtenu avec les huiles essentielles et celui permis par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, certaines huiles essentielles à

l'image de celle de *Senecio flammeus* (90 mg/kg P.O) entraîne une diminution de la masse du granulome similaire à celle induite par l'indométacine (10 mg/kg P.O) (Xiao et al. 2014). A l'inverse, sur le même modèle, l'inhibition de la formation du granulome obtenue avec l'administration quotidienne de l'huile essentielle de *Pycnocycla bashagardiana* (50 mg/kg I.P) est significativement moindre à celle du groupe traité à l'indométacine (5 mg/kg I.P). Ce résultat est intéressant puisque la même étude montre des résultats supérieurs à ceux obtenus avec un anti-inflammatoire non stéroïdien lors de la phase aigüe de l'inflammation, sur le modèle des carraghénanes (Jahandar et al. 2018).

De manière générale, l'effet obtenu avec les glucocorticoïdes est supérieur à celui des huiles essentielles. On le voit par exemple avec l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* (300 mg/kg P.O) qui a permis de réduire la masse du granulome de 59% par rapport au groupe contrôle lors du protocole du pellet de coton tandis que l'administration orale journalière de dexaméthasone à la dose de 0,2mg/kg a permis de le réduire de 78% (Farias et al. 2004).

Finalement, en agissant sur les fibroblastes et les phénomènes d'angiogenèse, les huiles essentielles diminuent les modifications histologiques entraînées par la phase chronique de l'inflammation. Leur effet semble malgré tout globalement inférieur à celui obtenu avec les anti-inflammatoires usuels.

### **3.3 Interaction des huiles essentielles avec la dégranulation mastocytaire**

La mise en jeu des diverses voies d'activation mastocytaire conduit à leur dégranulation. Qu'il s'agisse de syndrome d'activation mastocytaire ou de réaction anaphylactoïde il s'agit de processus pro-inflammatoires conduisant à un état délétère pour l'organisme (Zhang et al. 2016).

#### **3.3.1 Les résultats in-vitro**

Pour quantifier la dégranulation mastocytaire, on suit la  $\beta$  hexosaminidase qui est relarguée en même temps que l'histamine.

Huile essentielle	Concentration employée	Taux d'inhibition (%)	Source
<i>Pistacia integerrima</i>	100 µg/mL	19%	(Shirole et al. 2014)
<i>Geranium sibiricum</i>	44 µg/mL	24%	(Kobayashi et al. 2016)
	88 µg/mL	55%	
	132 µg/mL	75%	
	176 µg/mL	95%	
<i>Eucalyptus globulus</i>	1 µg/mL	85%	(Nakamura et al. 2020)

**Tableau 7** : Inhibition de la dégranulation mastocytaire par les huiles essentielles

Les résultats présentés (cf **Tableau 7** ci-dessus) mettent en évidence des taux d'inhibition de dégranulation mastocytaire importants. Ces taux sont généralement liés à la présence d'un unique composant au sein de l'huile essentielle. Pour l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus*, un taux d'inhibition de 84 % est obtenu avec son composant majoritaire ; le 1,8-cinéole. Ce résultat montre que le 1,8-cinéole est ici le principe actif de l'huile essentielle (Nakamura et al. 2020).

Dans toutes les études mentionnées dans le tableau, la viabilité des mastocytes traités avec les huiles essentielles était également évaluée. Aucun dommage cellulaire n'a été mis en évidence. Ce n'est pas une altération cellulaire qui limite ici la dégranulation mastocytaire (Shirole et al. 2014 ; Kobayashi et al. 2016 ; Nakamura et al. 2020).

Concernant l'huile essentielle de *Geranium sibiricum*, les auteurs ont montré que l'huile essentielle n'était pas responsable de l'inhibition de l'activité de la  $\beta$  hexaminidase. L'huile essentielle agit donc directement sur la dégranulation mastocytaire (Kobayashi et al. 2016). On retrouve cette caractéristique pour le 1,8-cinéole, capable de réduire la concentration intracellulaire en  $Ca^{2+}$ . En effet, ce cation est nécessaire au signalage cellulaire conduisant à la libération d'histamine et une concentration trop basse limite la dégranulation mastocytaire (Nakamura et al. 2020).

### 3.3.2 Les résultats in-vivo

In-vivo, une étude menée sur 100 patients humains souffrant de rhinites s'est intéressée aux effets d'un spray nasal élaboré à partir des huiles essentielles de *Cinnamomum camphora* et de *Melaleuca quinquenervia*. Une cytologie nasale était réalisée au début de l'expériences et une autre à l'issue des 30 jours. Après l'application journalière du spray durant un mois, une baisse significative du nombre de cellules polynucléés neutrophiles, éosinophiles et notamment de mastocytes a pu

être notée. Le nombre de figures de dégranulations mastocytaires visibles était également significativement moindre chez les sujets ayant reçu le spray nasal. A l'issue des 30 jours, les signes cliniques rapportés par les patients étaient moins importants que ceux rapportés par le groupe témoin (Ferrara, Naviglio, et Armone Caruso 2012).

Une expérience menée sur des souris soumises au protocole PCA a pour but de s'intéresser à leur capacité de stabilisation des mastocytes. L'épaisseur de l'oreille des souris ayant reçu une solution à base d'huile essentielle d'eucalyptus était significativement inférieure à celle observée chez les groupes témoin (Nakamura et al. 2020). De même, chez les souris traitées, le nombre de mastocytes et la proportion de mastocytes dégranulés était significativement inférieures (Nakamura et al. 2020). En diminuant le nombre de mastocytes et en favorisant leur stabilisation, les huiles essentielles permettent de diminuer localement et de manière systémique les concentrations d'histamine et de médiateurs pro-inflammatoires que nous avons pu décrire précédemment à l'image du TNF- $\alpha$  ou de l'Il6. Certaines huiles essentielles semblent agir comme les stabiliseurs de mastocytes, diminuant la concentration intracellulaire en Ca<sup>2+</sup>, nécessaire à leur dégranulation. On notera cependant que toutes les expériences menées sont réalisées le plus souvent avec des temps d'expositions longs aux huiles essentielles, nécessaires à leur effet immunomodulateur. Ainsi, à l'heure actuelle, il ne paraît pas envisageable de leur prêter un rôle thérapeutique dans un contexte d'évolution aigue.

### **3.4 L'effet des huiles essentielles sur le stress oxydatif**

Le stress oxydatif généré au cours de la phase chronique de l'inflammation est particulièrement délétère pour l'organisme, conduisant à un état pro-inflammatoire néfaste (Reuter et al. 2010 ; Fang, Seki, et Maeda 2009). Il constitue donc une cible privilégiée pour un éventuel anti-inflammatoire. Il existe ainsi de multiples études in-vitro et in-vivo consacrées à l'usage des huiles essentielles en tant qu'anti-oxydant.

#### **3.4.1 Les résultats in-vitro**

La méthode décrite précédemment utilisant le DPPH est couramment utilisée et est considérée comme le gold standard pour caractériser les capacités antioxydantes d'un composé. Ce protocole a été reproduit avec plusieurs huiles essentielles et permet

d'attester de leurs capacités antioxydantes comme montré dans le **Tableau 8** ci-dessous.

Huile essentielle	Résultats obtenus : scavenging activity IC50	Effet anti-oxydant	Source
<i>Zingiber officinalis</i>	>1 mg/mL	Modéré	(Jeena, Liju, et Kuttan 2013)
<i>Patrinia scabiosaefolia</i>	1,455 mg/mL	Modéré à faible	(Lin et al. 2018)
<i>Boswellia sacra</i>	>100mg/mL	Faible	(Kohoude et al. 2017)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	76,6 µg/mL	Important	Rašković et al. 2014)
<i>Lavanda augustifolia</i>	51,05 mg/mL	Modéré	(Silva et al. 2015)
<i>Lippia gracilis</i>	162 µg/mL	Important	(Mendes et al. 2010)
<i>Thymol</i>	9,1 µg/mL	Important	(Yu et al. 2016)
<i>Vitamine E</i> <i>Alpha tocopherol</i>	25,3 µg/mL	Important	(Rašković et al. 2014)

**Tableau 8** : Effets anti-oxydants des huiles essentielles

Les capacités antioxydantes sont extrêmement variables selon les huiles essentielles. Certaines huiles essentielles comme celle de *Lippia gracilis* ont un pouvoir de recapture du DPPH se rapprochant de celui de la vitamine E, anti-oxydant naturel considéré comme une référence. Ces capacités antioxydantes sont attribuables à certains phénols composant les huiles essentielles comme le thymol présent par exemple dans les huiles essentielles du genre *Thymus*. En effet, le thymol est un puissant anti-oxydant in-vitro, considéré 2,8 fois plus puissant que la vitamine E (Yu et al. 2016).

Il existe d'autres modèles permettant de quantifier l'effet anti-oxydant d'une substance in-vitro comme le test de recapture de l'ion superoxyde ou encore le test de recapture du nitric oxyde radical. Le test au DPPH étant considéré comme le gold standard et le plus utilisé dans la littérature, les autres modèles ne seront pas détaillés.

On retrouve néanmoins des résultats satisfaisants pour la recapture de ces autres radicaux libres avec de nombreuses huiles essentielles à l'image de celle de *Callicarpa macrophylla* (Chandra et al. 2017).

### 3.4.2 Les études in-vivo

Certaines études utilisent l'athérosclérose afin de créer un processus inflammatoire chronique générant un stress oxydatif suffisamment important pour être étudié.

Les lapins ont alors suivi un régime à base de granulés enrichis en triglycérides durant 8 semaines, conjointement à cela deux groupes recevaient respectivement du thymol quotidiennement à 3 mg/kg P.O et 6 mg/kg P.O. A l'issue des 8 semaines, le TAS (total anti-oxydant status) du sérum est évalué, de même que divers paramètres tels que le MDA. Ainsi les groupes traités au thymol ont pu présenter des concentrations en MDA significativement inférieures au groupe recevant seulement le régime hyperlipémiant. La diminution de ce marqueur peut s'expliquer par une diminution du stress oxydatif grâce aux capacités de rétention des radicaux libres du thymol observées in-vitro. Le TAS des groupes traités au thymol est d'ailleurs significativement supérieur à celui du groupe témoin signifiant bien que le potentiel anti-oxydant du sérum de ces lapins est supérieur. En outre, les analyses histologiques conduites post-mortem ont pu révéler des lésions bien moindres sur les groupes traités au thymol. Finalement l'effet de rétention des radicaux observé in-vitro se vérifie in-vivo et semble prêter au thymol des capacités de diminution du stress oxydatif (Yu et al. 2016).

Les huiles essentielles ne possèdent pas uniquement des capacités de rétention des radicaux libres, elles sont aussi capables d'influer sur les concentrations des enzymes antioxydantes de l'organisme. En effet, il a pu être montré sur des souris qu'un traitement à base d'huile essentielle de *Zingiber officinalis* à la dose de 500mg/kg per-os durant 30 jours possède la capacité d'augmenter de manière significative les quantités sériques de superoxyde dismutases, de catalase ou encore de glutathion reductase (Jeena, Liju, et Kuttan 2013). Sur des souris ayant reçu un traitement à base de tétrachlorométhane générant un stress oxydatif hépatique, on peut remarquer qu'un traitement de 7 jours avec une solution à 10 mg/kg per-os d'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* permet d'augmenter significativement l'activité de la glutathion peroxydase, la catalase et la glutathion reductase (Rašković et al. 2014).

Finalement l'effet de recapture des radicaux libres observé in-vitro se vérifie également in-vivo et permet de contribuer de manière importante à la diminution globale du stress oxydatif. En outre, on a pu voir qu'un traitement prophylactique sur plusieurs jours est capable d'augmenter les concentrations des enzymes antioxydantes ainsi que leur activité. Grâce à la combinaison de ces effets, les huiles essentielles semblent aptes à réduire le stress oxydatif.

### 3.5 Les études cliniques disponibles

On retrouve actuellement peu d'études cliniques disponibles dans la littérature concernant l'effet anti-inflammatoire des huiles essentielles. Bien que certaines s'intéressent à l'effet des huiles essentielles sur un processus inflammatoire, la majorité d'entre elles ne traitent pas directement de l'effet anti-inflammatoire ou celles-ci ne sont pas assez rigoureuses pour le démontrer.

#### 3.5.1 Les études cliniques concernant les petits animaux de compagnie

La plupart d'entre elles concernant les petits animaux de compagnie sont rassemblées dans le **Tableau 9** ci-dessous.

Type d'utilisation	Forme galénique Huile essentielle	Taille de la cohorte	Effet anti-inflammatoire	Source
Arthrose	Comprimé	15 chiens	Non significatif	(Innes et al. 2003)
Arthrose	Collier	30 chiens	Présent	(capdoleur, 2021)
Anti-inflammatoire post-op	Voie parentérale	30 chiens	Présent	(Nikoui et al. 2017)
Gingivo-stomatite	Pâte orale	20 chiens	Non évalué directement	(Low et al. 2014)
Gingivo-stomatite	Solution	30 chiens	Présent	(Girão et al. 2003)
Dermatite atopique	Topique - spot on	48 chiens	Incertain (acide gras insaturés avec)	(Blaskovic et al. 2014)
Otites externes	Topique	25 chiens	Incertain	(Nardoni et al. 2017)
Otites externes	Topique	12 chiens	Incertain	(Vercelli et al. 2021)
Complément alimentaire	Additif alimentaire	10 chiens	Présent	(Schlieck et al. 2021)

**Tableau 9** : Principales études cliniques concernant des huiles essentielles en médecine vétérinaire canine

La majeure partie des études retrouvées concernent l'utilisation des huiles essentielles comme anti-inflammatoire dans le cadre d'une pathologie chronique entraînant des répercussions modérées sur l'état général de l'animal. On peut citer la gingivo-stomatite canine, l'arthrose ou encore certaines pathologies dermatologiques (Low et al. 2014 ; Blaskovic et al. 2014). Les résultats sont de manière générale peu concluants et il est parfois difficile de distinguer l'effet anti-inflammatoire de l'effet antibiotique ou antifongique. On retrouve ce problème-là notamment pour les études réalisées sur les otites : il est impossible de distinguer l'effet antibiotique et antifongique de l'huile essentielle, de son effet anti-inflammatoire (Vercelli et al. 2021). Les huiles essentielles sont également parfois utilisées en mélange avec d'autres

composés, par exemple la vitamine E, il devient alors complexe de distinguer quelle substance produit l'effet remarqué (Schlieck et al. 2021). Une partie non-négligeable des études est également réalisée sur des chiens sains (Nikoui et al. 2017 ; Schlieck et al. 2021). Bien que les résultats obtenus puissent être satisfaisants, il est impossible d'extrapoler un éventuel effet anti-inflammatoire dans un contexte pathologique.

### **3.5.2 Les études cliniques concernant les animaux de production**

La phytothérapie est peu utilisée en élevage, cependant, certaines études s'intéressent à un éventuel usage des huiles essentielles pour certaines pathologies chroniques. Les mammites bovines représentent ainsi un axe important de développement de la phytothérapie. En effet, en élevage bovin laitier, elles représentent une pathologie majeure d'un point de vue économique (Tomanić et al. 2022). Les études montrant les capacités des huiles essentielles à améliorer la situation sanitaire d'un troupeau concernant les mammites sont nombreuses. Globalement celles-ci sont capables de réduire de manière importante les quantités de cellules somatiques présentes dans le lait (Neculai-Valeanu et al. 2021). Ces cellules somatiques sont en majeure partie des cellules inflammatoires, témoins d'un processus inflammatoire actif au sein de la mamelle. Cependant, il est particulièrement complexe de distinguer ici l'effet antibiotique de l'effet anti-inflammatoire (Aiemsaad et al. 2023). Les huiles essentielles sont ainsi majoritairement utilisées pour leurs propriétés antibactériennes dans un contexte d'élevage utilisant de moins en moins d'antibiotiques. Elles sont également étudiées pour leurs multiples propriétés immunomodulatrices et favorisant la croissance sur les veaux ou les poulets (Liu et al. 2020). Au vu des diverses études disponibles, on peut affirmer que leurs propriétés anti-inflammatoires sont actuellement peu étudiées sur les animaux de production.

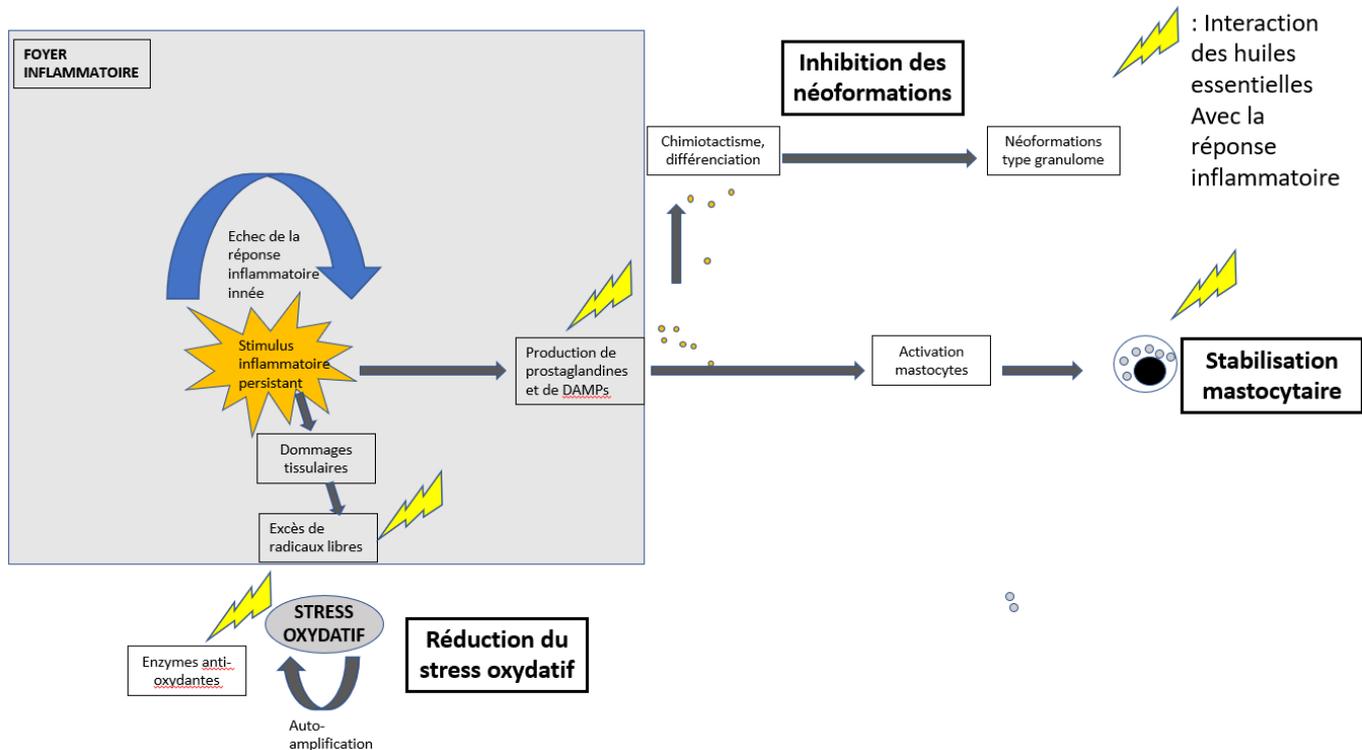
#### **Bilan partie III :**

Les divers résultats in-vitro et in-vivo permettent de conclure que les huiles essentielles possèdent des interactions importantes avec de nombreuses étapes et symptômes de la réponse inflammatoire. Concernant leur influence sur les divers signes cardinaux de l'inflammation, ceux-ci sont réunis dans le **Tableau 10** ci-dessous.

Huile essentielle	Propriétés inhibitrices œdème et rougeur	Propriétés analgésiques	Propriétés antipyrétiques	Nombre de propriétés	Source
<i>Zingiber officinalis</i>	+	+	-	3	(Jeena, Liju, et Kuttan 2013)
<i>Chamaecyparis obtusa</i>	+	-	-	2	(Park et al. 2016)
<i>Pycnocyclus bashagardiana</i>	+	-	-	2	(Jahandar et al. Xue)
<i>Hyptis crenata</i>	+	-	-	2	(Coelho-de-Souza et al. 2021)
<i>Callicarpa macrophylla</i>	+	+	+	4	(Chandra et al. 2017)
<i>Pimenta dioica</i>	+	-	-	2	(Padilla-Camberos et al. 2022)
<i>Lippia Gracilis</i>	+	+	-	3	(Mendes et al. 2010)
<i>Araucaria Bidwillii</i>	+	-	+	3	(Abdelhameed et al. 2021)
<i>Houttuynia Cordata</i>	-	-	+	1	(Wong et al. 2022)
<i>Lavandula Augustifolia</i>	+	+	-	3	(Silva et al. 2015)
<i>Myrcia ovata</i>	+	+	-	3	(Dos Santos et al. 2014)
<i>Verbesina macrophylla</i>	+	-	+	3	(de Veras et al. 2021)

**Tableau 10** : Principales huiles essentielles et effets anti-inflammatoires

Les huiles essentielles possèdent également un effet anti-inflammatoire sur les voies alternes et les facteurs d'entretien de l'inflammation. Leurs effets principaux sont résumés dans la **Figure 7** ci-après.



**Figure 6 :** Principales interactions entre les huiles essentielles et les effecteurs de la réponse inflammatoire

Au travers de leurs capacités antioxydantes et de stabilisation mastocytaire, les huiles essentielles diminuent considérablement l'inflammation. Elles sont en mesure de limiter la persistance de celle-ci et le passage à la chronicité. Les huiles essentielles minorent ainsi fortement les remaniements cellulaires générés telle que la formation du granulome. Bien que les études in-vivo montrent des capacités thérapeutiques encourageantes, il est à noter cependant que les effets observés demeurent inférieurs à ceux des anti-inflammatoires allopathiques telle que la dexaméthasone par exemple.

Concernant les études cliniques disponibles, elles sont à l'heure actuelle peu nombreuses et peu axées sur l'effet anti-inflammatoire des huiles essentielles au sens strict. Leur nombre restreint est un problème majeur à leur utilisation en médecine vétérinaire. Le praticien ne dispose pas du recul nécessaire concernant leur éventuel effet thérapeutique et la pharmacovigilance associée est également faible.

## PARTIE IV : LES MECANISMES MIS EN ŒUVRE

---

Les diverses capacités anti-inflammatoires des huiles essentielles détaillées précédemment sont le fruit d'une multitude d'interactions avec les effecteurs de l'inflammation. Les mécanismes impliqués sont partiellement élucidés et certains sont détaillés ci-après.

### 4.1 Les interactions avec les interleukines au niveau local et systémique

Les interleukines sont particulièrement impliquées dans la migration cellulaire, l'initiation de la fièvre, le relargage de nouvelles cytokines et donc finalement dans tous les signes de la réaction inflammatoire aigue. De nombreuses études sont parvenues à démontrer que l'emploi d'huiles essentielles permet de réduire notablement la concentration en interleukines aussi bien localement que de manière plus systémique (Shen et al. 2016 ; Khodabakhsh, Shafaroodi, et Asgarpanah 2015). Les effets des huiles essentielles sur la production d'interleukines ont été étudiés in vitro sur des macrophages RAW. 264.7 activés par le LPS. Une fois mis en présence d'huile essentielle d'*Hibiscus sabdariffa* ou de *Citrus aurantium*, les quantités d'IL1, d'IL6 ou de TNF-alpha sont significativement inférieures à celles du groupe témoin. On parle d'inhibition pouvant aller jusqu'à 98% pour l'IL6, 42% pour TNF-alpha, 56% pour l'interleukine IL1B (Shen et al. 2017 ; Shen et al. 2016). Des résultats similaires sont retrouvées pour de multiples huiles essentielles telles que *Chamaecyparis obtusa*, *Myrtus communis* ou encore *Perilla frutescens* (Maxia et al. 2011 ; Park et al. 2016).

Les interleukines sont produites via une signalisation passant par les récepteurs de type TLR ainsi que l'activation de leur facteur de transcription NF-KB. Il a été montré in-vitro sur des macrophages RAW 264.7 mis en contact avec de l'huile essentielle de *Perilla frutescens* que l'activité transcriptionnelle du facteur NF-KB était significativement diminuée (Y. D. Park et al. 2011). Une autre étude s'intéressant au carvacrol, composé présent dans de nombreuses huiles essentielles, atteste également de sa capacité à diminuer la transcription de NF-KB in vitro. Le carvacrol semble aussi capable d'inhiber la translocation de NF-KB vers le noyau, zone où il réalise son activité de facteur de transcription (Somensi et al. 2019). En diminuant la

transcription de NF-KB et son activité, c'est finalement toute la transcription des gènes pro-inflammatoires concernés par ce facteur qui sont impactés et donc une majorité des interleukines.

#### **4.2 Les interactions des huiles essentielles avec la voie des COX**

Diverses études suggèrent des interactions des huiles essentielles avec la voie de l'acide arachidonique. Cette voie est constituée de la voie des cyclo-oxygénases et des lipoxgénases aboutissant toutes deux à la production de médiateurs pro-inflammatoires (Takaki et al. 2008). In vitro, plusieurs études montrent une diminution quantitative de COX-2 sur des macrophages RAW-264.7 stimulés par LPS en présence d'huiles essentielles. (Shen et al. 2016). La transcription de COX-2 étant régulée par le facteur de transcription NF-KB, l'inactivation de NF-KB entraîne une diminution de l'expression du gène de COX-2. (Shen et al. 2016). Une étude récente chez le rat détaille le processus conduisant à une réduction de l'expression de COX-2 pour l'huile essentielle de *Zingiber ottensii* après administration de carraghénanes (Thitinarongwate et al. 2022).

En effet, sur des rats soumis à une injection de carraghénanes, l'expression du gène de COX-2 suivie par immunomarquage était bien moindre chez les groupes traités à l'aide d'huile essentielle de *Zingiber ottensii* avec les deux doses employées (400 et 800 mg/kg P.O). Parallèlement à cela, les concentrations sériques en PGE2 étaient significativement inférieures chez les groupes ayant reçu l'huile essentielle de *Zingiber ottensii* (Thitinarongwate et al. 2022). In-vivo et in-vitro, certaines huiles essentielles sont aptes à réduire la quantité de COX-2 et par conséquent de ses produits, les prostaglandines, à l'image de PGE2 (Park et al. 2016 ; Shen et al. 2017).

Une étude basée sur de la modélisation, a élaboré un modèle montrant des liaisons faibles entre certains composés organiques tel que le camphre présent dans de multiples huiles essentielles et COX-2 ou COX-1, inhibant alors ces enzymes (Borges et al. 2018). Cependant, on notera qu'il n'existe actuellement que des études in-silico, ainsi ce modèle demeure incertain. En ce qui concerne la voie des lipoxgénases, il a été montré que l'huile essentielle de *Boswellia dalzielii* est capable d'inhiber LOX-5 in-vitro (Kohoude et al. 2017). En interagissant avec la formation des prostaglandines et des leucotriènes les huiles essentielles modifient donc la réponse inflammatoire. Un mode d'action similaire est ainsi proposé pour expliquer l'effet analgésique des huiles essentielles, elles aussi étant capables de réduire l'activité des COX ou du moins

l'expression de leur gène. En ce sens, les prostaglandines, et plus précisément PGE2 joue un rôle central dans le mécanisme de la fièvre, intervenant dans quasiment toutes les voies d'initiation, et la baisse de sa quantité sérique grâce à l'huile essentielle de *Zingiber ottensii* forme un effet antipyrétique important (Thitinarongwate et al. 2022).

#### **4.3 Les interactions avec les facteurs permettant la diapédèse**

Les effets de l'huile essentielle de *Thuja plicata* sur la transcription de VCAM-1 ont été étudiés sur des fibroblastes humains mis en présence de concentrations plus ou moins importantes d'huiles essentielles. Après incubation, les populations cellulaires étaient stimulées via un mélange de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1B, le TNF-alpha ou encore IFN-gamma. Les auteurs ont alors pu remarquer une diminution significative de l'expression du facteur VCAM-1 dans les cellules en présence d'huiles essentielles (Han et Parker 2017). La diminution de ce facteur implique nécessairement une diapédèse moins intense et donc un œdème moindre par diminution de l'extravasation cellulaire. En outre, une moindre extravasation des leucocytes empêchent un relargage de cytokines in-situ et diminue d'autant plus les signes cliniques.

#### **4.4 Un mode d'action analgésique multimodal**

La douleur induite via le formaldéhyde est biphasique ; on observe une douleur générée lors de la première phase (0-5 min) post-injection qui est uniquement due aux dommages tissulaires et à la stimulation directe des fibres nociceptives primaires et dans un second temps, (15-60 min), une deuxième phase douloureuse liée à des stimulations d'un plus faible nombre de neurones périphériques due aux dommages tissulaires mais aussi à la libération de médiateurs pro-inflammatoires (Rocha-González et al. 2005). La douleur inflammatoire due aux prostaglandines et autres cytokines pro-inflammatoires intervient seulement après la phase de dommages tissulaires qui est nécessaire au relargage de ces médiateurs. Le profil analgésique de l'huile essentielle de *Lavandula angustifolia*, a été comparé à ceux observés lors d'administration d'agonistes des récepteurs opiacés tels que le tramadol, son antagoniste la naloxone et un inhibiteur COX, l'indométacine (Silva et al. 2015). L'huile essentielle de *Lavandula angustifolia* possède une activité analgésique y compris dans la première phase. Durant cette phase, les prostaglandines ne sont pas encore libérées et ainsi tout inhibiteur de COX est inactif. En ce sens le profil analgésique semble donc bien

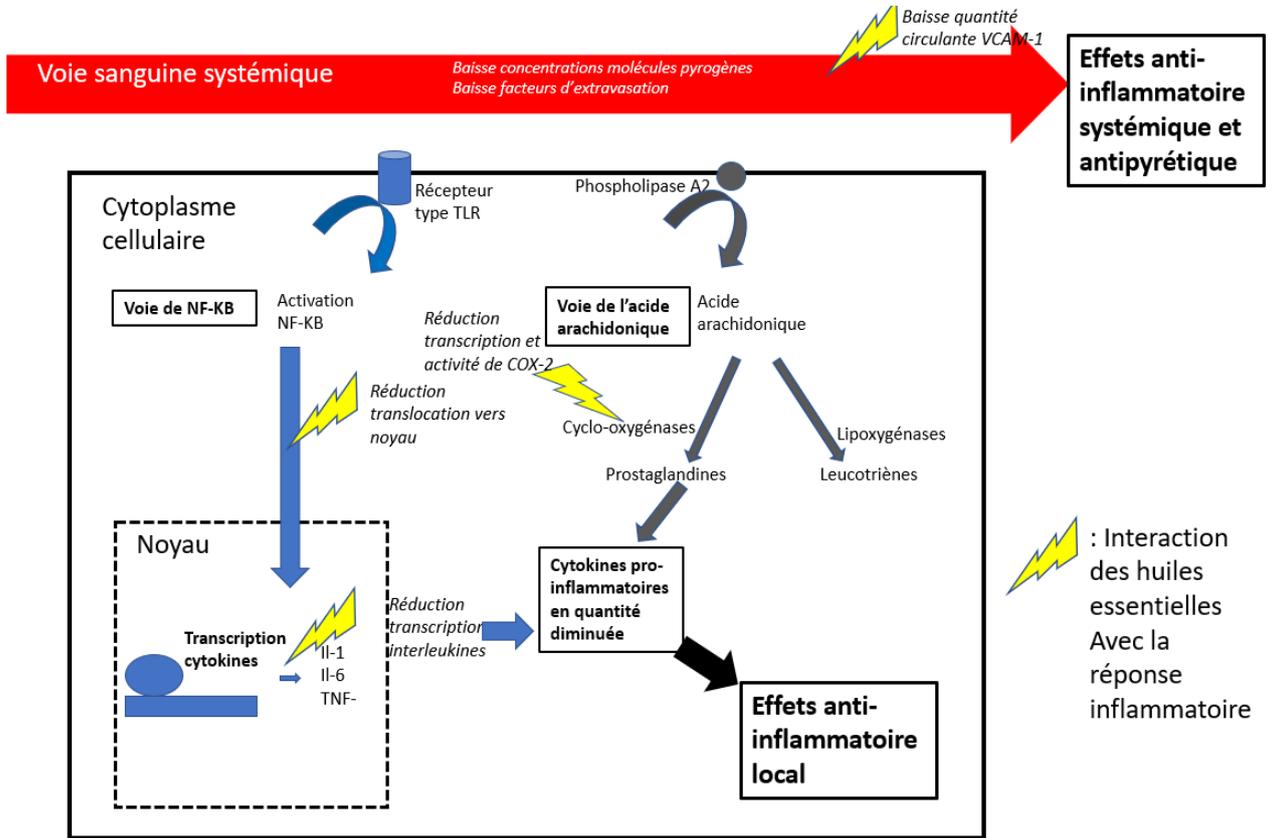
plus proche de celui du tramadol. Une étude plus ancienne s'intéressant aux effets analgésiques de *Lavandula hybrida* avait montré qu'en présence de naloxone l'effet analgésique de l'huile essentielle était inhibé. (Barocelli et al. 2004). Par la suite, d'autres études ont pu le montrer sur d'autres huiles essentielles comme *Myrcia ovata* (Dos Santos et al. 2014). La naloxone étant un antagoniste sélectif des récepteurs  $\mu$ , ces résultats corroborent l'idée d'une interaction de certaines huiles essentielles avec les récepteurs opiacés.

A contrario, le 1,8 cinéole, composé analgésique contenu dans une multitude d'huiles essentielles, ne voit pas son effet analgésique inhibé par la naloxone. Ce composé et les huiles essentielles qui le contiennent possèdent donc un mode d'action basé sur l'inhibition des COX (Santos et Rao 2000). Les huiles essentielles semblent donc posséder diverses voies leurs conférant un effet analgésique.

L'effet analgésique des huiles essentielles semble la résultante de plusieurs mécanismes. Il paraît clair qu'elles possèdent une action sur la voie des cyclooxygénases, réduisant ainsi les quantités de prostaglandines et donc la nociception associée. Cependant certaines exercent aussi un effet agoniste pour les récepteurs  $\mu$  et agissent ainsi à la manière de morphiniques. Finalement, l'effet antipyrétique des huiles essentielles semble dû à l'inhibition des voies inflammatoires classiques conduisant à une diminution des médiateurs pro-inflammatoires pyrétiques tels que les interleukines ou les prostaglandines. L'effet antipyrétique est celui pour lequel il existe le moins d'études en faveur. Cette combinaison d'effets se retrouve par exemple chez l'huile essentielle de *Callicarpa macrophylla* et permet de lui prêter un effet anti-inflammatoire sur la phase aigüe de l'inflammation.

## **Bilan partie IV**

La capacité des huiles essentielles à diminuer localement et de manière plus systémique les diverses cytokines pro-inflammatoire permet d'influer sur tous les signes cardinaux de l'inflammation (cf. **Figure 8** ci-dessous).



**Figure 7 :** Principales interactions entre les huiles essentielles et les effecteurs de la réponse inflammatoire aigüe

## PARTIE V : LIMITES DE L'ETUDE

---

Actuellement, l'usage des huiles essentielles en médecine vétérinaire est soumis à plusieurs limites inhérentes à ce type de thérapeutique. On peut ainsi citer leur diversité, le faible recul clinique concernant la phytothérapie, ainsi que les données limitées à propos de leur pharmacocinétique et de leur toxicité.

### 5.1 La diversité d'huiles essentielles

Au cours de cette étude, les effets de multiples huiles essentielles, issues de diverses familles, ont été évoquées. Les résultats concernant l'effet anti-inflammatoire des huiles essentielles sont fortement tributaires de leur espèce. Par exemple, les doses employées afin de générer un effet anti-inflammatoire similaire sont particulièrement disparates, comme on peut le voir dans le **Tableau 11** ci-dessous.

Modèle utilisé	Dose minimale utilisée	Dose maximale utilisée
<i>Croton</i>	Dose : 4 mg/kg P.O Espèce : <i>Verbesina macrophylla</i> Inhibition : 50% (de Veras et al. 2021)	Dose : 600 mg/kg P.O Espèce : <i>Lavandula augustifolia</i> Inhibition : 70% (Silva et al. 2015)
<i>Carraghénanes</i>	Dose : 30 mg/kg P.O Espèce : <i>Hyptis crenata</i> Inhibition : 56% (Coelho-de-Souza et al. 2021)	Dose : 800 mg/kg P.O Espèce : <i>Zingiber ottensii</i> Inhibition : 61% (Thitinarongwate et al. 2022)

**Tableau 11** : Intervalles des doses d'huiles essentielles employées selon les modèles

Ces différences notables sont à prendre en compte et chaque huile essentielle doit être étudiée indépendamment selon son espèce. Cependant, au sein d'une même espèce végétale les différences persistent selon la partie du végétal employé.

Par exemple, une même étude s'est intéressée à la composition et aux effets anti-inflammatoires de trois huiles essentielles issues de deux parties différentes de la plante de *Callicarpa macrophylla* (Chandra et al. 2017). La composition de l'huile essentielle varie fortement selon la partie végétale employée bien que la plante initiale et le moyen d'extraction soient identiques. Ces variations permettent d'envisager une fois de plus le problème représenté par la diversité des huiles essentielles

potentiellement formées. Le stade de maturation de la plante est aussi à prendre en compte. Pour une même partie de la plante, en l'occurrence les fruits et les graines, selon le stade de maturation la composition est sensiblement différente. Ces composés étant les responsables de l'effet anti-inflammatoire des huiles essentielles, toute modification de composition se répercute sur l'effet de l'huile essentielle comme présenté dans le **Tableau 12** ci-dessous.

	<b>Feuilles</b>	<b>Graines et fruits immatures</b>	<b>Graines et fruits matures</b>
<i>Composition</i>	$\beta$ selinene= 37,5% 9E - épi-caryophelline= 6,2% $\beta$ caryophelline= 3,3%	$\beta$ selinene = 44,5% 9E - épi-caryophelline = 1,3% $\beta$ caryophelline = 0%	$\beta$ selinene = 57% 9E - épi-caryophelline = 3,4% $\beta$ caryophelline= 1,8%
<i>Taux d'inhibition de l'œdème (carraghénanes)</i>	17,8%	16,3%	21,2%
<i>Taux d'inhibition des manifestations algiques (acide acétique)</i>	32 %	25,8%	38,5%
<i>Taux de réduction de la fièvre à 24h (brewer's yeast)</i>	79,5%	74,5%	88,5%

**Tableau 12** : Résultats obtenus avec les huiles essentielles issues des divers extraits (Selon Chandra et al. 2017)

La diversité interspécifique et intraspécifique qu'il existe entre les effets des huiles essentielles impose de réaliser leur étude de manière indépendante. Aucun résultat ne peut être extrapolé à une autre essence et le processus de recherche de leurs effets anti-inflammatoires en devient considérablement plus complexe.

Par ailleurs, les huiles essentielles sont un mélange de composés actifs (Kohoude et al. 2017). Ainsi, chaque composé possède une pharmacocinétique et une pharmacodynamique qui lui est propre. Certaines études s'intéressent ainsi spécifiquement à un unique principe actif afin de limiter ces nombreuses variables. Le 1,8 cinéole, composé présent dans de multiples huiles essentielles, est ainsi la source de nombreuses publications (Santos et Rao 2000 ; Juergens 2014). En isolant le composé actif majoritaire, on s'affranchit ainsi de la problématique inhérente à un mélange de composés de natures différentes. Cependant il ne s'agit plus d'une huile essentielle mais bien d'un composé dérivé de la phytothérapie.

## 5.2 La multitude de facteurs pré-analytiques

Les huiles essentielles et la phytothérapie sont soumises à une importante diversité de facteurs influençant la qualité du produit final. Les processus d'obtention des huiles essentielles sont divers (hydrodistillation, distillation à sec...). Il est admis que la composition du produit final dépend fortement du mode d'extraction (Aziz et al. 2018). L'absence d'un unique principe actif complexifie également la répétabilité des mesures d'une étude à l'autre. Chaque composé comporte des propriétés différentes et est influencé par plusieurs facteurs. Il a par exemple pu être montré pour l'huile essentielle de *Rhanterium adpressum* qu'avec un stade de récolte identique et une même méthode de distillation, la composition de l'huile essentielles est fortement impactée par le mois de l'année et les conditions hygrométriques (Elhouiti et al. 2017).

Une huile essentielle correspond à un mélange de composés aromatiques. C'est bien l'association de tous les composés chimiques de l'huile essentielle qui forme son effet et toute modification de ces proportions influe sur l'effet généré. Les divers principes actifs ont donc des proportions variables selon l'origine de la plante, la partie prélevée, son stade de maturation, la méthode d'extraction appliquée et les conditions climatiques lors de la croissance de la place. La multitude de ces facteurs pré-analytiques nuit à l'obtention d'études comparables. Les résultats de chaque étude sont rendus uniques et très difficilement reproductibles. L'extrapolation à un contexte clinique est complexe puisque l'huile essentielle dont dispose le clinicien n'a probablement pas la même composition que celle de la publication sur laquelle il s'appuie.

## 5.3 La toxicité et les Limites Maximales de Résidus (LMR)

Les huiles essentielles présentent une toxicité aiguë plus ou moins étudiée selon les espèces. La majorité des études considérées sont réalisées sur des rats ou des souris et la voie d'administration privilégiée est la voie orale. Globalement, lors de l'administration de doses fortes d'huiles essentielles (>2000mg/kg P.O), les effets secondaires rencontrés sont souvent similaires et systémiques. On retrouve ainsi chez les souris des signes neurologiques (ataxie, convulsions) des signes digestifs (diarrhée, vomissements...), tout comme des atteintes de l'état général (léthargie, sédation...) (Silva et al. 2015 ; Farias et al. 2004).

<b>Huile essentielle</b>	<b><i>Rosmarinus officinalis</i></b>	<b><i>Lavendula angustifolia</i></b>	<b><i>Zingiber ottensii</i></b>	<b><i>Myrcia Ovata</i></b>	<b><i>Pimenta dioica</i></b>	<b><i>Verbesina macrophylla</i></b>
<b>DL 50</b>	2000mg/kg	3550mg/kg	>2000mg/kg	>3000mg/kg	>2000mg/kg	>5000mg/kg
<b>Principaux signes cliniques rencontrés</b>	Convulsions Ataxie Diarrhée Polyurie	Anorexie Ataxie Léthargie Vomissements	Sédation Ataxie	Aucun rencontré	Aucun rencontré	Aucun rencontré
<b>Source</b>	(Farias et al. 2004)	(Silva et al. 2015)	(Thitinarongwat e et al. 2021)	(Dos Santos et al. 2014)	(Padilla-Camberos et al. 2022)	(de Veras et al. 2021)

**Tableau 13 :** Données toxicologiques disponibles pour quelques huiles essentielles

Les doses léthales 50 des huiles essentielles sont déterminées selon le protocole fourni par l'OECD. Elles sont le plus souvent élevées mais elles doivent être confrontées aux doses thérapeutiques utilisées. En effet, les doses thérapeutiques utilisées lors des traitements à base d'huiles essentielles sont importantes et en ce sens la toxicité aiguë doit être considérée. La toxicité aiguë chez les petits animaux de compagnie est en revanche inconnue pour une majorité d'essences. Concernant la toxicité chronique aucune étude traitant des huiles essentielles chez les petits animaux de compagnie n'est disponible pour l'heure, et celle-ci représente un point central dans l'optique de traitements anti-inflammatoires adjuvants de longue durée. Ces données limitées sur la toxicité sont renforcées par l'absence de réelle pharmacovigilance concernant les huiles essentielles.

La seconde toxicité éventuelle des huiles essentielles concerne le consommateur lors de l'usage des huiles essentielles sur les animaux de production. En effet, seules 21 huiles essentielles possèdent des LMR établies au niveau européen. Les huiles essentielles étant un mélange d'une multitude de composés, les méthodes analytiques actuelles ne sont pas adaptées. La mise en place de temps d'attente adéquats sont ainsi impossibles. Dans cette mesure, leur usage demeure restreint à cette liste (Anses, 2022). Cependant, l'agence nationale du médicament vétérinaire propose actuellement une méthode permettant de s'affranchir d'une détermination de LMR pour une liste comportant des huiles essentielles dont le risque pour le consommateur est jugé mineur. Ces mesures étant de l'autorité de l'Agence européenne du médicament, actuellement leur usage est particulièrement freiné (Anses, 2022).

## 5.4 La voie d'administration

Les voies principalement utilisées lors des études in-vivo auxquelles nous nous sommes intéressées sont les voies : orale, intrapéritonéale, topique et inhalatoire. Leurs proportions respectives sont représentées dans le **Tableau 14**. La voie orale est globalement privilégiée avec une proportion de 49% des études in-vivo. Il est important de confronter l'aspect expérimental de ces voies à une utilisation clinique parfois complexe. En médecine vétérinaire, la voie orale est parfois difficile à utiliser. En effet, les petits animaux de compagnie sont particulièrement sensibles au goût et à l'odeur. De même, la voie intra-péritonéale, bien que fréquemment utilisée, paraît trop invasive pour un usage clinique viable.

Voie utilisée	Per-os	Intra-péritonéale	Inhalation	Topique
Nombre d'études	14 49%	7 25%	4 13%	4 13%
Source	(Abdelhameed et al. 2021) (Barocelli et al. 2004) (Bighetti et al. 1999) (Costa et al. 2022) (Coelho-de-Souza et al. 2021) (Borges et al. 2019) (Costa et al. 2022) (Dos Santos et al. 2014) (Farias et al. 2004) (Mendes et al. 2016) (Padilla-Camberos et al. 2022) (Silva et al. 2015) (Thitinarongwate et al. 2022) (Yu et al. 2016)	(de Veras et al. 2021) (Jahandar et al. 2018) (Jeena et al. 2014) (Nakamoto et al. 2022) (Park et al. 2016) (Riella et al. 2012) (Zakaria et al. 2011)	(Barocelli et al. 2004) (Ferrara, Naviglio, et Armone Caruso 2012) (Juergens 2014) (Wong et al. 2022)	(Ascari et al. 2019) (Kennedy-Feitosa et al. 2016) (Maxia et al. 2011) (Silva et al. 2015)

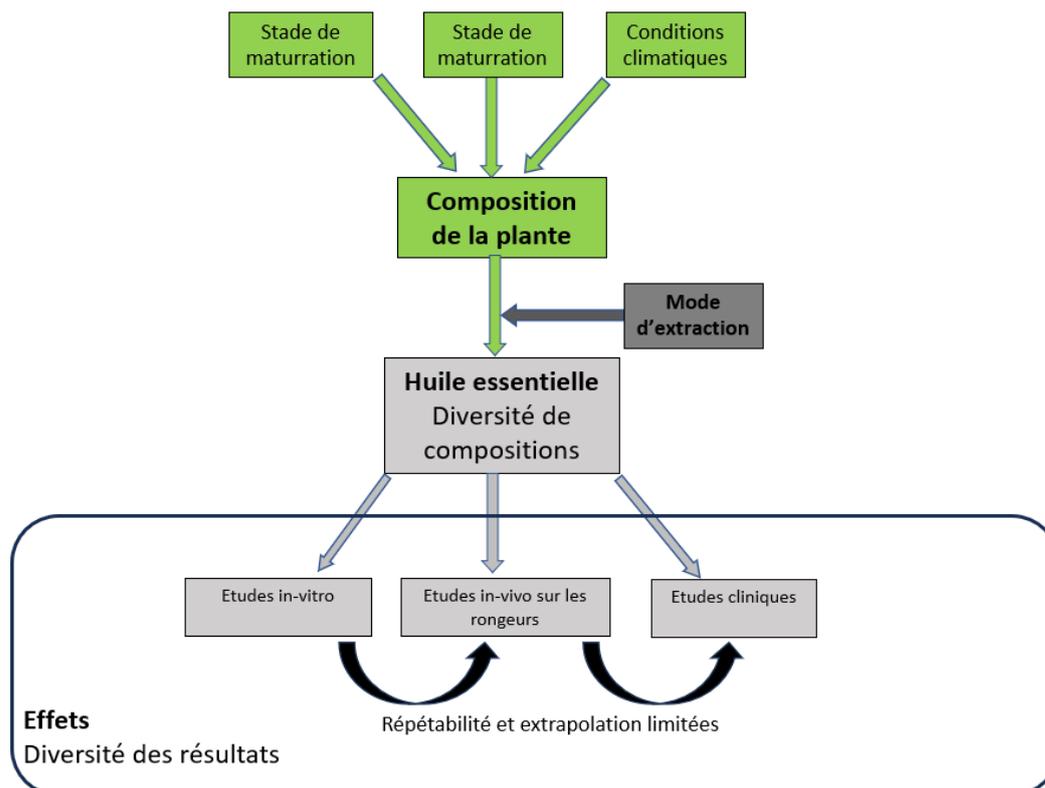
**Tableau 14** : Voies d'administration utilisées par les principales études in-vivo

Au-delà de la voie d'administration, c'est la pharmacocinétique des huiles essentielles qui demeure méconnue. Bien que certains ouvrages rassemblent de multiples informations de biodisponibilités destinées à la médecine humaine, il existe peu d'études de biodisponibilité des huiles essentielles chez les petits animaux de compagnie (Tisserand et Balacs 2014). Les doses efficaces et concentrations

plasmatiques nécessaires à l'obtention d'un effet anti-inflammatoire sont pour la plupart inconnues.

### Bilan partie V :

Les limites concernant l'utilisation raisonnée des huiles essentielles en médecine vétérinaire sont nombreuses. Elles s'appliquent aussi bien à la phase d'obtention de l'huile essentielle qu'à la phase expérimentale.



**Figure 8 :** Limites majeures concernant l'utilisation des huiles essentielles

De par leurs propriétés inhérentes à leur nature, les huiles essentielles représentent des mélanges complexes de composés dont l'étude dans leur globalité est ardue. Le processus conduisant à une utilisation rigoureuse et basée sur des connaissances scientifiques solides est encore long. La multitude d'huiles essentielles présentes sur le marché rend la procédure infinie et leurs propriétés variables imposent de s'intéresser à chaque espèce avant de permettre son utilisation. Le niveau de connaissances actuel explique probablement le faible nombre d'études cliniques disponibles. Ces études devant s'appuyer sur des données de toxicologie et de biodisponibilités limitées.



## CONCLUSION GENERALE

---

Au vu des connaissances actuelles, il paraît que certaines huiles essentielles comportent des effets antipyrétiques, analgésiques et anti-œdémateux. Elles constituent ainsi des anti-inflammatoires de la phase aiguë de l'inflammation. De tels effets sont également retrouvés lorsque l'inflammation entre dans la chronicité ; certaines huiles essentielles possèdent des propriétés antioxydantes, stabilisatrices des mastocytes et sont capables de limiter les effets néfastes d'une inflammation prolongée. Cependant, les effets rencontrés sont globalement inférieurs à ceux obtenus grâce aux anti-inflammatoires usuels et sont parfois éloignés d'une utilisation pratique en médecine vétérinaire.

La démonstration de ces effets en clinique est encore limitée et doit se poursuivre au cours des années futures. L'extraction de principes actifs permettrait également de standardiser leur utilisation et de permettre une reproductibilité plus aisée.

Avec ces avancées futures, une utilisation en tant que médecine alternative pourrait être envisagée. Les huiles pourraient alors agir en synergie avec les traitements usuels et devenir un traitement adjuvant.

## BIBLIOGRAPHIE

ABDELHAMEED, MF, ASAAD, GF, RAGAB, TIM, AHMED, RF, EL GENDY, AEN, ABD EL-RAHMAN, SS, ELGAMAL, AE et ELSHAMY, AI , 2021. « Oral and Topical Anti-Inflammatory and Antipyretic Potentialities of Araucaria Bidiwillii Shoot Essential Oil and Its Nanoemulsion in Relation to Chemical Composition ». *Molecules (Basel, Switzerland)* 26 (19): 5833. DOI 10.3390/molecules26195833

AiEMSAARD, J, BORLACE, G, THONGKAM, E, et JARASSENG, C, 2023. « Antibacterial Efficacy of Essential Oil Spray Formulation for Post-Milking Disinfection in Dairy Cows ». *Veterinary World* 16 (7): 1552-61. DOI 10.14202/vetworld.2023.1552-1561.

ALDAHLAWI, AM, AMANI, T, ALZHRANI, T et ELSHAL, 2020.« Evaluation of immunomodulatory effects of Boswellia sacra essential oil on T-cells and dendritic cells ». *BMC Complementary Medicine and Therapies* 20 (novembre): 352. DOI 10.1186/s12906-020-03146-5.

ASCARI, J, SILVA DE OLIVEIRA, M, SAVIO NUNES, D, DILAMARA RIVA SCHARF, D, SIMIONATTO, E, OTUKI, M, SOLEY, B et HEIDER, G, 2019. « Chemical Composition, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Essential Oils from Male and Female Specimens of Baccharis Punctulata (Asteraceae) ». *Journal of Ethnopharmacology* 234 (avril): 1-7. DOI 10.1016/j.jep.2019.01.005.

AZIZ, ZAA, AHMAD, A, SETAPAR, SHM, KARAKUCUK, A, AZIM, MM, LOKHTAT, D, RAFATULLAH, M, GANASH, M, KAMAL, MA, et ASHRAF, GD, 2018. « Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential - A Review ». *Current Drug Metabolism* 19 (13): 1100-1110. DOI 10.2174/1389200219666180723144850.

BACCHI, S, PALUMBO, SP, SPONTA, A et COPPOLINO, MF, 2012. « Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review ». *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 11 (1): 52-64. <https://doi.org/10.2174/187152312803476255>. Barnes, Peter J. 2017. « Glucocorticosteroids ». *Handbook of Experimental Pharmacology* 237: 93-115. DOI 10.1007/164\_2016\_62.

BAROCELLI, E, CALCINA, F, CHIAVARINI, M , IMPICCIATORE, M, BRUNI, R, BIANCHI, A, et BALLABENI, V, 2004. « Antinociceptive and Gastroprotective Effects of Inhaled and Orally Administered Lavandula Hybrida Reverchon "Grosso" Essential Oil ». *Life Sciences* 76 (2): 213-23. DOI 10.1016/j.lfs.2004.08.008.

BEZERRA RODRIGUES DANTAS, L, MOREIRA SILVA, L, PEDRO DA SILVA, A, SOUSA ALCÂNTARA, CJ, CORREIA DE OLIVEIRA, I, OLIVEIRA BRITO PEREIRA BEZERRA MARTINS, MRA, RIBEIRO-FILHO, J, 2020. « Nootkatone Inhibits Acute and Chronic Inflammatory Responses in Mice ». *Molecules* 25 (9): 2181. DOI 10.3390/molecules25092181.

BHATTACHARYA, SK, DAS, N, et RAO, J, 1987. « Effect of Pre-Existing Inflammation on Carrageenan-Induced Paw Oedema in Rats ». *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 39 (10): 854-56. DOI 10.1111/j.2042-7158.1987.tb05134.x.

BORGES, RS, SILVA LIMA, E, KEITA, H, MACIEL FERREIRA, I, FERNANDES, CP, ALVES SOARES CRUZ, R, LOBATO DUARTE, J, 2018. « Anti-Inflammatory and Antialgic Actions of a Nanoemulsion of Rosmarinus Officinalis L. Essential Oil and a Molecular Docking Study of Its Major Chemical Constituents ». *Inflammopharmacology* 26 (1): 183-95. DOI 10.1007/s10787-017-0374-8.

BURNS, CM, 2016. « The History of Cortisone Discovery and Development ». *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 42 (1): 1-14, vii. DOI 10.1016/j.rdc.2015.08.001.

BUSHRA, R, et ASLAM, N, 2010. « An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen ». *Oman Medical Journal* 25 (3): 155-61. DOI 10.5001/omj.2010.49.

CHANDRA, M, PRAKASH, O, KUMAR, R, KUMAR BACHHETI, R, BHUSHAN, B, KUMAR, K, et KUMAR PANT, A, 2017. «  $\beta$ -Selinene-Rich Essential Oils from the Parts of Callicarpa Macrophylla and Their Antioxidant and Pharmacological Activities ». *Medicines* 4 (3): 52. DOI 10.3390/medicines4030052.

CHEN, CH, CHEN, HC, CHANG, WT, LEE, MS, LIU, YC, et LIN, MK, 2020. « Magnoliae Flos Essential Oil as an Immunosuppressant in Dendritic Cell Activation and Contact Hypersensitivity Responses ». *The American Journal of Chinese Medicine* 48 (3): 597-613. DOI 10.1142/S0192415X20500305.

CHEN, HC, CHANG, WT, HSEU, YC, CHEN, HY, CHUANG, CH, LIN, CS, LEE, MS, et LIN, MK, 2016. « Immunosuppressive Effect of Litsea cubeba L. Essential Oil on Dendritic Cell and Contact Hypersensitivity Responses ». *International Journal of Molecular Sciences* 17 (8): 1319. DOI 10.3390/ijms17081319.

CHEN, JP, LIAO, NS, LAI, SL, HSU, L, MAO, WY, KU, MC, et LIAO, F, 2005. « Reduced 2,4-Dinitro-1-Fluorobenzene-Induced Contact Hypersensitivity Response in IL-15 Receptor Alpha-Deficient Mice Correlates with Diminished CCL5/RANTES and CXCL10/IP-10 Expression ». *European Journal of Immunology* 35 (3): 690-98. DOI 10.1002/eji.200425577.

COELHO-DE-SOUZA, AN, ALVES-SOARES, R, OLIVEIRA, HD, GOMAS-VASCONCELOS, YA, SOUZA, PJC, SANTOS-NASCIMENTO, T, OLIVEIRA, KA, DINIZ, LRL, GUIMARAES-PEREIRA, J, et LEAL-CARDOSO, JH, 2021. « The Essential Oil of Hyptis Crenata Pohl Ex Benth. Presents an Antiedematogenic Effect in Mice ». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas* 54 (3): e9422. DOI 10.1590/1414-431X20209422.

CONTI, B, TABAREAN, I, ANDREI, C, et BARTFAI, 2004. « Cytokines and fever ». *Frontiers in Bioscience-Landmark* 9 (2): 1433-49. DOI 10.2741/1341.

COSTA, WK, FERREIRA DO NASCIMENTO, M, DOS SANTOS, JC, DEDE OLIVEIRA, CRBR, FARIAS AGUIAR, DO AMARAL FERRAZ NAVARRO, DM, THIAGO HENRIQUE NAPOLEAO, DOS SANTOS CORREIA, MT, BRAYNER FA, AMO et VANUSA DA SILVA, M, 2022. « Oral Administration of Essential Oil from *Psidium Glaziovianum* Kiaersk Leaves Alleviates Pain and Inflammation in Mice ». *Inflammopharmacology* 30 (2): 599-607. DOI 10.1007/s10787-022-00940-0.

CURTIS, JR, PATKAR, N, AIYUAN, X, MARTIN, C, JEROAN, J, ALLISON, SAAG, M, SHATIN, D, et KENNETH, G, SAAG, 2007. « Risk of Serious Bacterial Infections among Rheumatoid Arthritis Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists ». *Arthritis and Rheumatism* 56 (4): 1125-33. DOI 10.1002/art.22504.

DANGAREMBIZI, R, ERLWANGER, KH, RUMMEL, C, ROTH, J, MADZIVA, MT, et HARDEN, M, 2018. « Brewer's Yeast Is a Potent Inducer of Fever, Sickness Behavior and Inflammation within the Brain ». *Brain, Behavior, and Immunity* 68 (février): 211-23. DOI 10.1016/j.bbi.2017.10.019.

DI ROSA, M, 1972. « Biological Properties of Carrageenan ». *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 24 (2): 89-102. DOI 10.1111/j.2042-7158.1972.tb08940.x.

DOS SANTOS, GCM, GOMES, GA, GONÇALVES, GM, MESQUITA DE SOUSA, L, PINHEIRO SANTIAGO, GM, GERALDO DE CARVALHO, M, et GUIMARAES MARINHO, B, 2014. « Essential Oil from *Myrcia Ovata*: Chemical Composition, Antinociceptive and Anti-Inflammatory Properties in Mice ». *Planta Medica* 80 (17): 1588-96. DOI 10.1055/s-0034-1383120.

DRINI, M, 2017. « Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs ». *Australian Prescriber* 40 (3): 91-93. DOI 10.18773/austprescr.2017.037.

DZOYEM, JP, MCGAW, LJ, KUETE, V, et BAKOWSKY, U, 2017. « Chapter 9 - Anti-Inflammatory and Anti-Nociceptive Activities of African Medicinal Spices and Vegetables ». In *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, édité par Victor Kuete, 239-70. Academic Press. DOI 10.1016/B978-0-12-809286-6.00009-1.

ELOUITI, F, TAHRI, D, TAKHI, D, OUINTEN, M, BARREAU, C, VERDAL-BONNIN, MN, BOMBARDA, I, et YOUSFI, M, 2017. « Variability of Composition and Effects of Essential Oils from *Rhanterium Adpressum* Coss. & Durieu against Mycotoxinogenic *Fusarium* Strains ». *Archives of Microbiology* 199 (10): 1345-56. <https://doi.org/10.1007/s00203-017-1404-z>.

FANG, J, SEKI, T, et MAEDA, H, 2009. « Therapeutic Strategies by Modulating Oxygen Stress in Cancer and Inflammation ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 61 (4): 290-302. DOI 10.1016/j.addr.2009.02.005.

FARIAS, LRD, SALES, WP, FONSECA, YM, CARDOSO, LGV, HINSBERGER, A, et CARVALHO, JC, 2004. « Study of the antiinflammatory and analgesic activities of the crude

hydroalcoholic extract of *Rosmarinus officinalis* ». *Arztezeitschrift fur Naturheilverfahren und Regulationsmedizin* 45 (novembre): 702-12.

FERRARA, L, NAVIGLIO, D, et ARMONE CARUSO, A, 2012. « Cytological Aspects on the Effects of a Nasal Spray Consisting of Standardized Extract of Citrus Lemon and Essential Oils in Allergic Rhinopathy ». *ISRN Pharmaceutics* 2012 (décembre): 404606. DOI 10.5402/2012/404606.

FERREIRA, BA, SILVA, RF, BORGES, RMF, TANNUS NARDUCHI, C, RAMOS DECONTE, S, SARTORELLI, P, CARLA TOMIOSSO, T, GHILARDI LAGO, JH, et ARAUJO, FA, 2022. «  $\alpha$ -Zingiberene, a Sesquiterpene from Essential Oil from Leaves of *Casearia Sylvestris*, Suppresses Inflammatory Angiogenesis and Stimulates Collagen Deposition in Subcutaneous Implants in Mice ». *Natural Product Research* 36 (22): 5858-62. DOI 10.1080/14786419.2021.2019729.

GHANEM, CI, PEREZ, MJ, MANAUTOU, JE, et MOTTINO, AD, 2016. « Acetaminophen from Liver to Brain: New Insights into Drug Pharmacological Action and Toxicity ». *Pharmacological Research*, Country in focus: Pharmacology in Argentina, 109 (juillet): 119-31. DOI 10.1016/j.phrs.2016.02.020.

HIGGS, GA, MONCADA, S, SALMON, JA, et SEAGER, K, 1983. « The Source of Thromboxane and Prostaglandins in Experimental Inflammation ». *British Journal of Pharmacology* 79 (4): 863-68. DOI 10.1111/j.1476-5381.1983.tb10530.x.

HOES, JN, VAN DER GOES, MC, VAN RAALTE, DH, VAN DER ZIJL, NJ, DEN UYL, D, LEMS, WF, LAFEBER, FPGJ, 2011. « Glucose Tolerance, Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Function in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with or without Low-to-Medium Dose Glucocorticoids ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 70 (11): 1887-94. DOI 10.1136/ard.2011.151464.

IONAC, M, PARNHAM, MJ, PLAUCHITHIU, M, et BRUNE, K, 1996. « Oxaceprol, an Atypical Inhibitor of Inflammation and Joint Damage ». *Pharmacological Research* 33 (6): 367-73. DOI 10.1006/phrs.1996.0051.

JAHANDAR, F, ASGARPAHAH, J, NAJAFIZADEH, P, et MOUSAVI, Z, 2018. « Anti-Inflammatory Activity and Chemical Composition of *Pycnocycla Bashagardiana* Fruit's Essential Oil in Animal Models ». *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 21 (2): 188-93. DOI 10.22038/IJBMS.2017.20860.5426.

JEENA, K, VIJAYASTELTER, B, LIJU, et KUTTAN, R, 2013. « Antioxydant, anti-inflammatoire et antinociceptive activités de l'huile essentielle de Gingembre ». *Indian J Physiol Pharmacol*, 12.

JUERGENS, UR, 2014. « Anti-Inflammatoire Propriétés de la Monoterpène 1,8-Cineole: Preuve Actuelle pour la Co-Médication dans les Maladies Inflammatoires des Voies Respiratoires ». *Drug Research* 64 (12): 638-46. DOI 10.1055/s-0034-1372609.

KAMATOU, GPP, VERMAAK, I, VILJOEN, AM, et LAWRENCE, BL, 2013. « Menthol: A Simple Monoterpene with Remarkable Biological Properties ». *Phytochemistry* 96 (décembre): 15-25. DOI 10.1016/j.phytochem.2013.08.005.

KATAYAMA, I, TANEI, R, YOKOZEKI, H, NISHIOKA, K, et DOHI, Y, 1990. « Induction of Eczematous Skin Reaction in Experimentally Induced Hyperplastic Skin of Balb/C Mice by Monoclonal Anti-DNP IgE Antibody: Possible Implications for Skin Lesion Formation in Atopic Dermatitis ». *International Archives of Allergy and Applied Immunology* 93 (2-3): 148-54. DOI 10.1159/000235294.

KHODABAKHSH, P, SHAFAROODI, H, et ASGARPANAH, J, 2015. « Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Citrus Aurantium L. Blossoms Essential Oil (Neroli): Involvement of the Nitric Oxide/Cyclic-Guanosine Monophosphate Pathway ». *Journal of Natural Medicines* 69 (3): 324-31. DOI 10.1007/s11418-015-0896-6.

KOBAYASHI, YUKO, HARUMI SATO, MIKA YORITA, HIROTO NAKAYAMA, HIRONARI MIYAZATO, KEIICHIRO SUGIMOTO, et TOMOKO JIPPO, 2016. « Inhibitory Effects of Geranium Essential Oil and Its Major Component, Citronellol, on Degranulation and Cytokine Production by Mast Cells ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 80 (6): 1172-78. DOI 10.1080/09168451.2016.1148573.

KODYDKOVA, J, VAVROVA, L, STANKOVA, B, MACASEK, J, KRECHLER, T, et ZAK, A, 2013. « Antioxidant Status and Oxidative Stress Markers in Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis ». *Pancreas* 42 (4): 614-21. DOI 10.1097/MPA.0b013e318288360a.

KOHOUE, MIDEKO, J, GBAGUIDI, F, AGBANI, P, AYEDOUN, MA, CAZAUX, S, et BOUJILA, J, 2017. « Chemical Composition and Biological Activities of Extracts and Essential Oil of *Boswellia Dalzielii* Leaves ». *Pharmaceutical Biology* 55 (1): 33-42. DOI 10.1080/13880209.2016.1226356.

LAVOR, WILTON CAVALCANTE FERNADES, A, BRAGA DE ANRADE TELES, R, EDILEIA BARBOSA PEREIRA LEAL, A, GONCALVES DE OLIVEIRA, RJ, GAMA E SILVA, M, PAULA DE OLIVEIRA, A, 2018. « Essential Oils and Their Major Compounds in the Treatment of Chronic Inflammation: A Review of Antioxidant Potential in Preclinical Studies and Molecular Mechanisms ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018 (décembre): e6468593. DOI 10.1155/2018/6468593.

LIN, MING-KUEM, MENG-SHIOU, L, WEN-TE, C, HSING-YU, C, JIN-FU, C, YI-RONG, L, CHI-CHEN, L, et TIAN-SHING, W, 2015. « Immunosuppressive Effect of Zhankuic Acid C from Taiwanofungus Camphoratus on Dendritic Cell Activation and the Contact Hypersensitivity Response ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 25 (20): 4637-41. DOI 10.1016/j.bmcl.2015.08.038.

LIU, TING, HAO CHEN, YAN BAI, JIANPING WU, SHURU CHENG, BING HE, et DAVID, P, CASPER, 2020. « Calf Starter Containing a Blend of Essential Oils and Prebiotics Affects the Growth Performance of Holstein Calves ». *Journal of Dairy Science* 103 (3): 2315-23. DOI 10.3168/jds.2019-16647.

MAXIA, A, ASSUNTA FRAU, M, FALCONIERI, D, SINGH KARCHULI, M, et KASTURE, S, 2011. « Essential Oil of Myrtus Communis Inhibits Inflammation in Rats by Reducing Serum IL-6 and TNF-Alpha ». *Natural Product Communications* 6 (10): 1545-48.

MELO, D, ALCANTARA NOGUEIRA, G, GRESPAN, R, PITELLI FONSECA, J, OLIVEIRA FARINHA, T, LEITE SILVA, E, LOPES ROMERO, A, BERSANI-AMADO, C, et KENJI NAKAMURA CURMAN, R, 2011. « Rosmarinus officinalis L. Essential Oil Inhibits In Vivo and In Vitro Leukocyte Migration ». *Journal of Medicinal Food* 14 (9): 944-46. DOI 10.1089/jmf.2010.0159.

MENDES, SRB, JESUS, HCRN, ALVES, PB, BLANK, AF, ESTEVAM, CS, ANTONIOLLI, AR, et THOMAZZI, SM, 2010. « Evaluation of the Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of the Essential Oil of Lippia Gracilis Leaves ». *Journal of Ethnopharmacology* 129 (3): 391-97. DOI 10.1016/j.jep.2010.04.005.

MILLER, NJ, RICE-EVANS, C, DAVIES, MJ, GOPINATHAN, V, et MILNER, A, 1993. « A Novel Method for Measuring Antioxidant Capacity and its Application to Monitoring the Antioxidant Status in Premature Neonates ». *Clinical Science* 84 (4): 407-12. DOI 10.1042/cs0840407.

MOON, JK, et TAKAYUKI, S, 2009. « Antioxidant Assays for Plant and Food Components ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57 (5): 1655-66. DOI 10.1021/jf803537k.

MYERS, MJ, DEEVER, CM, et LEWANDOWSKI, AJ, 2019. « Molecular Mechanism of Action Responsible for Carrageenan-Induced Inflammatory Response ». *Molecular Immunology* 109 (mai): 38-42. DOI 10.1016/j.molimm.2019.02.020.

NAKAMOTO, A, GOTO, M, HASEGAWA, H, ANZAKI, C, NAKAMOTO, M, SHUTO, E, et SAKAI, T, 2022. « Essential Oil of Citrus Sudachi Suppresses T Cell Activation Both In Vitro and In Vivo ». *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 68 (6): 513-20. DOI 10.3177/jnsv.68.513.

NAKAMURA, T, YOSHIDA, N, YAMANOI, YU, HONRYO, A, TOMITA, H, KUWABARA, H, et KOJIMA, Y, 2020. « Eucalyptus Oil Reduces Allergic Reactions and Suppresses Mast Cell Degranulation by Downregulating IgE-FcεRI Signalling ». *Scientific Reports* 10 (1): 20940. DOI 10.1038/s41598-020-77039-5.

NECULAI-VALEANU, AS, ARITON, AM, MADESCU, BM, RIMBU, CM et CREANGA, S, 2021. « Nanomaterials and Essential Oils as Candidates for Developing Novel Treatment Options for Bovine Mastitis ». *Animals* 11 (6): 1625. DOI 10.3390/ani11061625.

« OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects ». s. d. Text. Consulté le 18 janvier 2023. [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788?page=2](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788?page=2).

OGOINA, D, 2011. « Fever, Fever Patterns and Diseases Called 'Fever' – A Review ». *Journal of Infection and Public Health* 4 (3): 108-24. DOI 10.1016/j.jiph.2011.05.002.

OHJAWA, H, OHISHI, N et YAGI, K, 1979. « Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction ». *Analytical Biochemistry* 95 (2): 351-58. DOI 10.1016/0003-2697(79)90738-3.

PADILLA-CAMBEROS, E, MOISES SANCHEZ-HERNANDEZ, I, TORRES-GONZALEZ, OR, GALLEGOIS-ORTIZ, MR, MENDEZ-MONA, AL, BAEZ-MORATILLA, P et FLORES-FERNANDEZ, JM, 2022. « Natural Essential Oil Mix of Sweet Orange Peel, Cumin, and Allspice Elicits Anti-Inflammatory Activity and Pharmacological Safety Similar to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ». *Saudi Journal of Biological Sciences* 29 (5): 3830-37. DOI 10.1016/j.sjbs.2022.03.002.

PANOULAS, VF, STAVROPOULOS-KALINOGLU, A, METSIOS, GS, NIGHTINGALE, MD, KITA, MS, ELISAF et KITAS, GD, 2008. « Long-Term Exposure to Medium-Dose Glucocorticoid Therapy Associates with Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis ». *Rheumatology (Oxford, England)* 47 (1): 72-75. DOI 10.1093/rheumatology/kem311.

PARK, YC, JIN, CH, CHOI, DS, BYUN, MY et JEONG, IY, 2011. « Biological Evaluation of Isoegomaketone Isolated from *Perilla frutescens* and Its Synthetic Derivatives as Anti-Inflammatory Agents ». *Archives of Pharmacal Research* 34 (8): 1277-82. DOI 10.1007/s12272-011-0806-8.

PARK, Y, YOO, SA, KIM, WU, CHO, CS, WOO, JM, et YOON, CY, 2016. « Anti-inflammatory effects of essential oils extracted from *Chamaecyparis obtusa* on murine models of inflammation and RAW 264.7 cells ». *Molecular Medicine Reports* 13 (4): 3335-41. DOI 10.3892/mmr.2016.4905.

PIPER, JM, RAY, WA, DAUGHERTY, JR et GRIFFIN, MR, 1991. « Corticosteroid Use and Peptic Ulcer Disease: Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs ». *Annals of Internal Medicine* 114 (9): 735-40. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-9-735>.

PRECHTEL, AT, TURZA, NM, THEODORIS, AA et STEINKASSERER, 2007. « CD83 Knockdown in Monocyte-Derived Dendritic Cells by Small Interfering RNA Leads to a Diminished T Cell Stimulation<sup>1</sup> ». *The Journal of Immunology* 178 (9): 5454-64. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5454>.

RASKOVIC, A, MILANOVIC, I, PAVLOVIC, N, CEBOVIC, T, VUKMIROVIC, S et MIKOV, M, 2014. « Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential ». *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14 (juillet): 225. DOI 10.1186/1472-6882-14-225.

RAUT, JS, et KARUNPAYIL, MS. 2014. « A Status Review on the Medicinal Properties of Essential Oils ». *Industrial Crops and Products* 62 (décembre): 250-64. DOI 10.1016/j.indcrop.2014.05.055.

REUTER, S, GUPTA, SC, CHATURVEDI, MM et AGGARWAL, BB, 2010. « Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer: How Are They Linked? » *Free Radical Biology and Medicine* 49 (11): 1603-16. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.

RICCIOTTI, E et FITZGERAL, GA, 2011. « Prostaglandins and Inflammation ». *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31 (5): 986-1000. DOI 10.1161/ATVBAHA.110.207449.

RIELLA, KRR, SANTOS, JS, PEREIRA-FILHO, RN, CARDOSO, JC, ALBUQUERQUE, RL et THOMAZZI, SM, 2012. « Anti-Inflammatory and Cicatrizing Activities of Thymol, a Monoterpene of the Essential Oil from *Lippia Gracilis*, in Rodents ». *Journal of Ethnopharmacology* 143 (2): 656-63. DOI 10.1016/j.jep.2012.07.028.

ROCHA-GONZALEZ, HI, MENESES, A, CARLTON, SM et GRANADOS-SOTO, V, 2005. « Pronociceptive Role of Peripheral and Spinal 5-HT<sub>7</sub> Receptors in the Formalin Test ». *Pain* 117 (1-2): 182-92. DOI 10.1016/j.pain.2005.06.011.

ROTH, J et DE SOUZA, GEP, 2001. « Fever Induction Pathways: Evidence from Responses to Systemic or Local Cytokine Formation ». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 34 (3): 301-14. DOI 10.1590/S0100-879X2001000300003.

RUBIOLO, P, SGORBINI, B, LIBERTO, E, CORDERO, C et BICCHI, C, 2010. « Essential Oils and Volatiles: Sample Preparation and Analysis. A Review. » *Flavour and Fragrance Journal* 25 (5): 282-90. DOI 10.1002/ffj.1984.

SANTOS, FA., et RAO, VSN, 2000. « Antiinflammatory and Antinociceptive Effects of 1,8-Cineole a Terpenoid Oxide Present in Many Plant Essential Oils ». *Phytotherapy Research* 14 (4): 240-44. DOI 10.1002/1099-1573(200006)14:4<240::AID-PTR573>3.0.CO;2-X.

ŚCIEZKA, S, et KLEWICKA, E, 2019. « Algae in Food: A General Review ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (21): 3538-47. DOI 10.1080/10408398.2018.1496319.

SEIBERT, KYZ, LEAHY, K, HAUSER, S, MASFERRER, J, PERKINS, W, LEE, L, et ISAKSON, P, 1994. « Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91 (25): 12013-17. DOI 10.1073/pnas.91.25.12013.

SHEN, CY, JIANG, JG, ZHU, W. et OU-YANG, Q, 2017. « Anti-inflammatory Effect of Essential Oil from *Citrus aurantium* L. var. *amara* Engl ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 65 (39): 8586-94. DOI 10.1021/acs.jafc.7b02586.

SHEN, CY, ZHANG, TT, ZHANG, WL, et JIANG, JG, 2016. « Anti-Inflammatory Activities of Essential Oil Isolated from the Calyx of *Hibiscus Sabdariffa* L. » *Food & Function* 7 (10): 4451-59. DOI 10.1039/C6FO00795C.

SHIMBA, A, et IKUTA, K, 2020. « Control of Immunity by Glucocorticoids in Health and Disease ». *Seminars in Immunopathology* 42 (6): 669-80. DOI 10.1007/s00281-020-00827-8.

SHIROLE, R L, SHIROLE, NL, KSHATRIYA, AA, KULKAMI, RL, et SARAF, MN, 2014. « Investigation into the Mechanism of Action of Essential Oil of Pistacia Integerrima for Its Antiasthmatic Activity ». *Journal of Ethnopharmacology* 153 (3): 541-51. DOI 10.1016/j.jep.2014.02.009.

SILVA, G, LUFT, C, LUNARDELLI, A, AMARAL, RH, DA SILVA, D, DONADIO, MVF, et NUNES, B, 2015. « Antioxidant, Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of Lavender Essential Oil ». *Anais Da Academia Brasileira de Ciências* 87 (août): 1397-1408. DOI 10.1590/0001-3765201520150056.

SOMENSI, N, RABELO, TL, GUIMAERES, AG, QUINTANS, LJ, Adriano Antunes de Souza ARAUJO, AS, MOREIRA, JCF et PENS GELAIN, D, 2019. « Carvacrol Suppresses LPS-Induced pro-Inflammatory Activation in RAW 264.7 Macrophages through ERK1/2 and NF-KB Pathway ». *International Immunopharmacology* 75 (octobre): 105743. DOI 10.1016/j.intimp.2019.105743.

STANLEY, PL, STEINER, S, HAVENS, M et TRAMPOSCH, KM, 1991. « Mouse Skin Inflammation Induced by Multiple Topical Applications of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate ». *Skin Pharmacology: The Official Journal of the Skin Pharmacology Society* 4 (4): 262-71. DOI 10.1159/000210960.

STEINER, AA, IVANOV, AI, SERRATS, HOSOKAWA, H, PHAYRE, AN, ROBBINS, JR, ROBERTS, JL, 2006. « Cellular and Molecular Bases of the Initiation of Fever ». Édité par Clif Saper. *PLoS Biology* 4 (9): e284. DOI 10.1371/journal.pbio.0040284.

SU, YW, CHAO, SH, LEE, MH, OU, TY, et TSAI, YC. 2010. « Inhibitory Effects of Citronellol and Geraniol on Nitric Oxide and Prostaglandin E<sub>2</sub> production in Macrophages ». *Planta Medica* 76 (15): 1666-71. DOI 10.1055/s-0030-1249947.

THITINARONGWATE, W, MEKTRIRAT, R, NIMALMOOL, W, KHOMSUNG, P, PIKULKAEW, S, OKONOGLI, S et KUNANUSORN, P, 2021. « Phytochemical and Safety Evaluations of Zingiber Ottensii Valetton Essential Oil in Zebrafish Embryos and Rats ». *Toxics* 9 (5): 102. DOI 10.3390/toxics9050102.

THITINARONGWATE, NIMLAMOOL, W, KHONSUNG, P, MEKTRIRAT, R, et UNANUSOM, P, 2022. « Anti-Inflammatory Activity of Essential Oil from Zingiber ottensii Valetton in Animal Models ». *Molecules* 27 (13): 4260. DOI 10.3390/molecules27134260.

TOMARIC, D, BOZIN, B, KLADAR, N, STANOJEVIC, J, ČABARKAPA, I, STILINOVIC, C, APIC, J, BOZIC, DD et KOVACEVIC, Z, 2022. « Environmental Bovine Mastitis Pathogens: Prevalence, Antimicrobial Susceptibility, and Sensitivity to Thymus Vulgaris L., Thymus Serpyllum L., and Origanum Vulgare L. Essential Oils ». *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 11 (8): 1077. DOI 10.3390/antibiotics11081077.

VANDEWALLE, J, LUYPAERT, A, DE BOSCHER, K et LIBERT, A, 2018. « Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 29 (1): 42-54. DOI 10.1016/j.tem.2017.10.010.

VENDRAMINI-COSTA, DB., et CARVALHO, J., 2012. « Molecular Link Mechanisms between Inflammation and Cancer ». *Current Pharmaceutical Design* 18 (26): 3831-52. <https://doi.org/10.2174/138161212802083707>.

VERAS, BO, OLIVEIRA, JR, LIMA, VM, FERRAZ NAVARO, MAF, FARIAS DE AGUIAR, JC et SILVA, JW, 2021. « The Essential Oil of the Leaves of *Verbesina Macrophylla* (Cass.) S.F.Blake Has Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities and Is Toxicologically Safe ». *Journal of Ethnopharmacology* 265 (janvier): 113248. DOI 10.1016/j.jep.2020.113248.

VIVIERS, P, 2023. « Les effets immunomodulateurs des huiles essentielles : étude bibliographique ». Thèse vétérinaire.

WILLIAMS, GT, et WILLIAMS, WJ 1983. « Granulomatous Inflammation--a Review ». *Journal of Clinical Pathology* 36 (7): 723-33. <https://doi.org/10.1136/jcp.36.7.723>.

Winter, Charles A., Edwin A. Risley, et George W. Nuss. 1962. « Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 111 (3): 544-47. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>.

WONG, CF, KA POON, PAN, HH, KHAW, EC, TSANG, KF, MUI, YW, LO, YW, HAO, MF, et KO, CH, 2022. « Anti-Inflammatory, Antipyretic Efficacy and Safety of Inhaled *Houttuynia Cordata* Thunb. Essential Oil Formulation ». *Journal of Ethnopharmacology* 297 (octobre): 115541. [h10.1016/j.jep.2022.115541](https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115541).

XIAO, KJ, WANG, WX, DAI, JL, et ZHU, L, 2014. « Anti-inflammatory activity and chemical composition of the essential oils from *Senecio flammeus* ». *EXCLI Journal* 13 (juillet): 782-91.

XUE, X, YU, P, NI, Y, et CHEN, F, 2018. « Evans Blue Dye: A Revisit of Its Applications in Biomedicine ». *Contrast Media & Molecular Imaging* 2018 (avril). DOI 10.1155/2018/7628037.

YASIR, M, GOYAL, A et SONTALIA, S, 2022. « Corticosteroid Adverse Effects ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

YU, YM, CHAO, TY, CHANG, WC, CHANG, MJ et LEE, MF, 2016. « Thymol Reduces Oxidative Stress, Aortic Intimal Thickening, and Inflammation-Related Gene Expression in Hyperlipidemic Rabbits ». *Journal of Food and Drug Analysis* 24 (3): 556-63. DOI 10.1016/j.jfda.2016.02.004.

ZAKARIA, ZA, MOHAMAD, AS, AHMAD, MS, MOKHTAR, AD, ISRAD, DA, LAJIS, NH et SUILAIMAN, MR, 2011. « Preliminary Analysis of the Anti-Inflammatory Activity of Essential

Oils of Zingiber Zerumbet ». *Biological Research for Nursing* 13 (4): 425-32. DOI 10.1177/1099800410386590.

ZEILHOFER, HU, 2007. « Prostanoids in Nociception and Pain ». *Biochemical Pharmacology* 73 (2): 165-74. DOI 10.1016/j.bcp.2006.07.037.

ZHANG, K, GE, Z, XUE, Z, HUANG, W, MEI, M, ZHANG, Q, LI ET YAN, E, 2015. « Chrysin Suppresses Human CD14(+) Monocyte-Derived Dendritic Cells and Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis ». *Journal of Neuroimmunology* 288 (novembre): 13-20. DOI10.1016/j.jneuroim.2015.08.017.

ZHANG, T, FINN, DF, BARLOW, JW, et JARLATH WALSH, J, 2016. « Mast Cell Stabilisers ». *European Journal of Pharmacology* 778 (mai): 158-68. DOI 10.1016/j.ejphar.2015.05.071.

ZHU, Y, XIAN, X, WANG, Z, BI, Y, CHEN, Q, HAN, X, TANG, D et CHEN, R, 2018. « Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation ». *Biomolecules* 8 (3): 80.

Alexandre DUBOIS

## **Les effets anti-inflammatoires des huiles essentielles en médecine vétérinaire : étude bibliographique**

---

### **RESUME**

Les pathologies inflammatoires sont particulièrement prévalentes en médecine vétérinaire. Leur traitement repose sur l'administration de diverses molécules anti-inflammatoires. Ces molécules comportent des effets secondaires plus ou moins importants. C'est pourquoi les huiles essentielles connaissent un réel regain d'intérêt ces dernières années. En effet, la phytothérapie et plus précisément les huiles essentielles constituent une thérapeutique alternative aux médicaments allopathiques et dont les effets connus connaissent un rapide accroissement.

Nous nous sommes appuyés sur les dernières études scientifiques ayant démontré in-vitro ou in-vivo un éventuel effet anti-inflammatoire des huiles essentielles ainsi que leur mode d'action.

### **MOTS-CLES**

Huiles essentielles, phytothérapie, propriétés anti-inflammatoires, alternative.

### **Anti-inflammatory effects of essential oils in veterinary medicine : bibliographical study**

---

### **ABSTRACT**

Inflammatory diseases are widespread in veterinary medicine. The treatment is based on the use of drugs that can trigger adverse effects. Therefore, essential oils represent an alternative which is attractive. Indeed, more and more effects are known and represent a major argument to use essential oils as an anti-inflammatory treatment.

In this study, we look at the last in-vitro and in-vivo studies in order to determine if essential oils are likely to be a new efficient drug to treat inflammatory diseases.

### **KEY-WORDS**

Essential oils, , phytotherapy, anti-inflammatory properties, other option.

