

L'HUILE ESSENTIELLE DE TEREBENTHINE ET SA PARTIE LA PLUS VOLATILE (α - ET β -PINENES): UNE REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

BEATRICE MERCIER¹, JOSIANE PROST¹, et MICHEL PROST²

¹ Université de Bourgogne, Dijon, France - Faculté des Sciences de la Vie

² Lara-Spiral SA, Couternon, France

Résumé :

Ce travail présente une bibliographie résumée des principaux impacts biologiques de l'huile essentielle (HE) de térébenthine, son origine et son utilisation dans les médecines traditionnelle et moderne. Plus précisément, une synthèse est faite des impacts médicaux, biologiques et environnementaux des composants majeurs de la partie la plus volatile de l'HE (α - et β -pinènes), ainsi que de son innocuité pour la santé humaine.

Abstract

This paper provides a summary review of the major biological features concerning the essential oil of turpentine, its origin and use in traditional and modern medicine. More precisely, the safety of this volatile fraction to human health, and the medical, biological and environmental effects of the two major compounds of this fraction (α - and β -pinenes) have been discussed.

Mots-clefs :

Oléorésine de pin, α -pinene, β -pinene

Keywords:

Spirits of turpentine, α -pinene, β -pinene

Reçu : July 1, 2009. Accepté : September 28, 2009.

Adresse pour obtenir un tiré-à-part : B. Mercier, UPRES EA 4183 "Lipides & Signalisation Cellulaire", Faculté des Sciences de la Vie, Université de Bourgogne 6, Boulevard Gabriel, F-21000 Dijon (e-mail: beamercier@laposte.net).

ORIGINE DE L'HUILE ESSENTIELLE DE TEREBENTHINE

Les mots d'«huile essentielle de térébenthine» désignent le composé terpénique huileux issu de l'hydro distillation de la gemme de pin. Il est également appelé composé terpénique, terpènes de pin, oléorésine de pin, térébenthine de Bordeaux... Du fait de son odeur agréable, cette HE est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique, celle des parfums, des additifs alimentaires... Elle aromatisé de nombreux produits chimiques d'usage courant (produits ménagers et d'entretien, peintures, vernis, caoutchoucs, insecticides...) [1].

L'HUILE ESSENTIELLE DE TEREBENTHINE EN MEDECINE TRADITIONNELLE

Les grands médecins de l'antiquité, comme Hippocrate, Dioscoride ou bien Galien, recommandaient l'HE dans le cas de maladies pulmonaires et de lithiases biliaires. En France, Thillenius, Pitcairn, Récamier et Martinet l'utilisaient contre la blennorrhagie et la cystite. Chaumeton, Peschier, Kennedy ou Mérat la prescrivait contre les névralgies. L'HE faisait partie des traitements des rhumatismes, des sciatiques, des néphrites, de la goutte, de la constipation et de la salivation mercurielle.

Ces grands scientifiques savaient également que le composé terpénique est dynamisant à doses moyennes, mais peut présenter des effets paralysants à fortes doses.

Les médicaments européens traditionnels, utilisés pour traiter les maladies rénales et hépatiques (particulièrement en cas de « cailloux », dont le composant majeur est le cholestérol dans la vésicule biliaire et les conduits biliaires), contiennent des α - et des β -pinènes (Allemagne : Rowachol et Rowatinex ; Slovénie : Uroterp ; Pologne : Terpichol et Terpinex) [2].

La phytothérapie moderne reconnaît à l'HE les propriétés suivantes : antiparasitaire, antalgique, révulsive, désinfectante (en usage externe) ; balsamique, active sur les sécrétions bronchiques, active en cas d'infections pulmonaires et génito-urinaires, hémostatique, anti-lithiasique biliaire, diurétique, antispasmodique, antirhumatismal, vermifuge, antidote à l'empoisonnement par le phosphore [3] et enfin, améliorant l'activité des cils vibratiles et les sécrétions des patients atteints de bronchite chronique obstructive (en usage interne) [4]. Actuellement, 14 médicaments différents, répertoriés dans le dictionnaire médical Vidal, contiennent de l'HE de térébenthine en tant que molécules actives – et 4 médicaments la possèdent comme excipient.

L'HUILE ESSENTIELLE OXYDEE

Les parfums sont, après le nickel, les substances allergisantes les plus communes au monde. Cette propriété est liée au fait que la majorité des huiles sont sensibles à l'oxydation [5]. Au contraire, pour certaines HE, comme celle issue de la plante indienne *Chaulmoogra* [6], le vieillissement (= oxydation) améliore leurs effets thérapeutiques. C'est le cas pour l'HE de térébenthine, bien qu'elle présente l'indice de peroxydation le plus élevé de tous les terpènes [7]. Par exemple, les terpènes vieillis et oxydés deviennent hydrosolubles (au lieu d'être liposolubles) et peuvent capturer autant que redonner de l'oxygène (cette dernière qualité a été découverte par Berthelot [8]). Ainsi, les extraits terpéniques vieillis peuvent améliorer, dans le sang, le taux de saturation de l'oxyhémoglobine HbO₂ [9] ou la pression partielle en oxygène PaO₂ [10]. Cette dernière propriété est confirmée par Mercier *et al.* dans son étude sur le « Bol d'Air Jacquier[®] », un appareil moderne utilisant la partie volatile peroxydée de l'HE de térébenthine pour lutter contre l'hypoxie cellulaire [11, 12]. L'HE de térébenthine oxydée est considérée comme un agent anti-inflammatoire [13] et la forme peroxydée présente

une activité antiradicalaire [12,14–18]. De manière globale, les HE contenant des monoterpènes hydrocarbonés et des monoterpènes oxygénés présentent un potentiel antioxydatif supérieur aux autres terpènes [19].

A des concentrations élevées – ou quand ils sont combinés avec des polluants organiques secondaires, ces produits deviennent pro-inflammatoires [20] et peuvent générer, dans le temps, des irritations qualifiées de faibles ou modérées [21]. De même, les toxicités aiguës et chroniques sont rares pour les animaux d'expérimentation (lapins, rats), et elles ne surviennent qu'à des doses élevées de produits - doses supérieures à celles recommandées dans un cadre thérapeutique [11]. Il est intéressant de souligner qu'administrés à faibles doses, ces produits oxydés présentent des propriétés remarquables. De manière spécifique, ils sont utilisés comme relaxant des muscles lisses des bronches ("Ozothin"[®]) [22] aussi bien que comme bactéricides et désinfectants [23]. Ils permettent de diminuer la pression partielle de dioxyde de carbone PpCO₂ chez les patients hypercapniques (sans générer d'hyperventilation), améliorent le rendement du système redox et la diffusion tissulaire [23], avec d'autant plus d'efficacité qu'ils sont administrés sous forme d'aérosols. Ils possèdent enfin une action broncho-sécrétoytique [8], réduisent la toux et sont d'une aide précieuse dans le cas de maladies respiratoires, particulièrement la bronchite chronique et l'asthme [23].

Table 1. Résumé des propriétés des terpènes oxydés selon les données de la littérature scientifique

Terpènes oxydés
Relaxants des muscles lisses
Antitussifs
Décongestionnants
Anti-inflammatoires
Antiseptiques (bactéricides)
Augmentent la saturation de l'HbO ₂
Augmentent la diffusion tissulaire de l'O ₂
Augmentent le rendement du système redox
Hydrosolubles

IMPACT ENVIRONNEMENTAL DE LA PARTIE VOLATILE DE L'HUILE ESSENTIELLE

Les composants majeurs de la partie la plus volatile de l'HE de térébenthine sont deux monoterpènes : les alpha- (α) et bêta- (β) pinènes. Ils forment les composés aromatiques dominants fabriqués par les arbres, les arbustes, les fleurs et les herbes [25].

Dans la partie basse de la troposphère, et en fonction des conditions climatiques présentes au sommet des arbres, ces composés peuvent réagir avec les radicaux OH[°], l'ozone, les radicaux NO₃ et l'O₂. En fait, les champs électriques au niveau de la canopée (= le sommet des pinèdes, sapinières et pessières) sont suffisants pour produire des décharges électriques, particulièrement par temps d'orage ou, plus généralement, par temps humide. Ils génèrent également la production d'ozone (O₃) et de radicaux peroxydes, comme par exemple le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) [26]. L'ozone se forme également par temps ensoleillé, surtout en été et en automne [27]. L'une ou l'autre de ces conditions climatiques est propice à la génération d'aérosols, sous forme de particules ultrafines [28], aussi bien que des peroxydes (peroxydes d'hydrogène et peroxydes organiques), de monoxyde de carbone (CO), de pluies acides (à partir des acides organiques et des composés NO₃ et SO₄²⁻), de l'ozone, et des radicaux oxydants comme les radicaux OH[°].

Winterhalter *et al.* [29] démontre qu'en présence des composés organiques volatils (comme les NOx ou les radicaux OH[°]), les α -pinènes subissent une ozonolyse et se transforment principalement en produits acides (acides cis-piniques, acides cis-pinoniques et acides hydroxypinoniques). Ces acides peuvent réagir avec les polluants primaires comme les cyclohexènes (C₆H₁₀), propanols (C₃H₈O) ou formaldéhydes (CH₂O) [30] et, en règle générale, avec les photocatalyseurs comme les anthracènes ou les oxydes de zinc [31].

Les β -pinènes peuvent également générer des organosulfates ou des nitroxyorganosulfates [32].

En fait, la double liaison entre deux des atomes de carbone de la molécule rend ces monoterpènes volatils très réactifs. Selon les auteurs cités plus haut, cette réactivité les conduit à générer des polluants secondaires. Au contraire, pour d'autres chercheurs, les α - et β -pinènes semblent être des "scavengers", *i.e.* des éléments capables de capturer et neutraliser des substances nocives comme l'ozone [33].

Mis à part ces rôles opposés, les éléments les plus volatils de l'HE de térébenthine interagissent sur les autres formes vivantes (plantes et insectes = allélopathie) [25] : les traumatismes subis par l'écorce de l'arbre (blessures mécaniques, stress abiotique, attaque de prédateurs, invasion de germes pathogènes, molécules élicitrices issues des champignons ou des parois cellulaires végétales [34]) libèrent la fraction volatile des composés aromatiques qui acquiert ainsi des propriétés insecticides, acaricides, "pesticides" en général ou bien attractives, selon l'espèce concernée. Cette fraction volatile permet par exemple d'attirer les pollinisateurs [35]. Ses propriétés de "scavenger" des radicaux libres peuvent, selon certains auteurs, contribuer au potentiel de défense de la plante contre ses prédateurs [36].

Fraction volatile de l'huile essentielle de térébenthine (α - et β -pinènes)

La fraction volatile de l'HE de térébenthine pénètre dans l'organisme par les voies respiratoires, mais également par voie cutanée (avec une bonne corrélation entre le niveau de contamination de l'organisme et le niveau d'exposition [37]). Cette capacité de pénétration cutanée de l'HE, le faible pouvoir irritant et le référencement de ces composés sur la liste des substances GRAS (*Generally Recognized as Safe*), permet son utilisation dans l'administration transcutanée de substances actives. Par exemple, l'huile permet d'améliorer l'absorption transcutanée de neuroleptiques [38], selon des mécanismes de pénétration spécifiques (*cf.* Sapra *et al.* [39]).

Autre effet remarquable : les inhalations d'HE de térébenthine augmentent la capacité de l'organisme à transformer les xénobiotiques au niveau hépatique, grâce à l'augmentation de l'activité d'enzymes comme la NADPH cytochrome C réductase et la 7-ethoxycoumarine de-éthylase [40].

α -pinènes

Les effets des α -pinènes rapportés dans la littérature scientifique varient avec la composition globale des substances accompagnatrices, notamment les monoterpènes et les sesquiterpènes. Les recherches scientifiques portent généralement sur une HE complète plutôt que sur ses composants, parce que, bien évidemment, c'est un produit entier qui est libéré dans le biotope – et les plantes créent une famille de terpènes plutôt qu'une seule espèce chimique. De plus, l'effet biologique est souvent dû à une synergie d'action entre les différents composants de la substance active [41]. Ceci explique les nombreuses contradictions observées dans les différentes publications. Par exemple, les α -pinènes sont les composants majoritaires de la plante amazonienne *Cordia verbenacea* spp. (environ 27%). Cette plante présente une efficacité remarquable contre les bactéries Gram-positives et les levures, mais pas contre les bactéries Gram-négatives [42]. Cependant, d'autres études démontrent l'effet antibactérien de ces terpènes à la fois sur des bactéries Gram-négatives et Gram-positives (avec de plus un excellent potentiel comme antifongique [43]).

Les α - and β -pinènes agissent en provoquant des effets toxiques sur la structure et les fonctions des membranes cellulaires des levures et des bactéries pathogènes [44]. En effet, les membranes cytoplasmiques des bactéries et les membranes mitochondriales des levures permettent de contrôler le passage des petits ions (H^+ , K^+ , Na^+ et Ca^{2+}) ainsi que l'entrée et la sortie de différents composés. Cette perméabilité sélective des membranes agit également

sur l'intégrité des fonctions cellulaires – dont la maintenance du statut énergétique cellulaire, la régulation du métabolisme et l'osmolarité [45]. D'après Sikkema *et al.* [46], l'action des terpènes sur ces membranes semble reliée à leur caractère lipophile, provoquant une expansion membranaire, une augmentation de sa fluidité et l'inhibition des enzymes membranaires. Pour Andrew *et al.* [44], les α - et les β -pinènes détruisent l'intégrité cellulaire des pathogènes, inhibant à la fois leur respiration et le processus de transport ionique, tout en modifiant la perméabilité cellulaire. Helander *et al.* [47] confirme les effets des terpènes sur la perméabilité de la membrane externe, en axant ses recherches sur les bactéries Gram-négatives.

En résumé, les HE contenant la première ou la seconde plus grande part d' α -pinènes détruisent des bactéries pathogènes et presque tous les types de champignons. Outre éliminer ces micro-organismes pathogènes, elles peuvent inhiber leur croissance aussi bien qu'agir sur leur métabolisme (par exemple, en évitant l'oxydation du méthane chez la bactérie *Methylobacter luteus* [48]). Elles présentent des résultats performants contre les bactéries pathogènes Gram-positives, dont *Clostridium perfringens*, *C. sporogenes*, *Staphylococcus aureus* [36] et *S. epidermis* [49].

Les α -pinènes constituent enfin une partie majeure des solutions utilisées contre les bactéries Gram-négatives, particulièrement sur les souches bactériennes responsables des infections buccales, parodontoses ou périodonties (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* [50], *Salmonella typhi*, *Yersinia enterocolitica* [36], *Proteus vulgaris* [36, 43], et *Acetobacter* spp. [36]). Cependant, les conclusions concernant la capacité des α -pinènes à détruire les bactéries *Escherichia coli* varient, d'une part selon la souche concernée (il existe des lignées pathogènes et des lignées non pathogènes), et d'autre part en fonction d'une possible synergie avec d'autres terpènes. Pour Pichette *et al.* [49], ces α -pinènes sont inefficaces alors

que Magwa *et al.* [36] et Cha *et al.* [50] démontrent le contraire.

Par ailleurs, les α -pinènes combattent les champignons pathogènes et les levures (dermatophytes [44]), particulièrement sur *Candida albicans* [36] et des espèces voisines comme *C. tropicalis*, *C. glabrata* [60], *Aspergillus* spp. [36], *Cryptococcus neoformans* [43], *Penicillium notatum* [36]....

Enfin, les α -pinènes agissent comme insecticides, particulièrement sur les vecteurs du paludisme et de la fièvre du Nil (*Culex pipiens*) [34], ou encore sur le vecteur de la dengue *Aedes aegypti* [51]. Ils aident à la destruction des œufs de *Pediculus humanis capitis*, et à celle des cafards (femelles uniquement) – même si leur efficacité est moindre que celle des β -pinènes [52]. D'un autre point de vue, les α -pinènes semblent repousser le coléoptère xylophage *Pityogenes bidentatus* [53].

En plus de cette efficacité avérée dans le contrôle de toutes sortes de parasites vecteurs de maladies, les α -pinènes présentent des effets biologiques remarquables. Par exemple, un prétraitement avec ces produits diminuent le temps de sommeil de souris femelles après ingestion d'hexobarbital, grâce à l'augmentation de l'activité des enzymes microsomaux [54]. Ils présentent, *in vitro*, une activité cytotoxique sur des cellules cancéreuses (notamment les lignées mammaires) [12,55], mais, et pas sur les cellules saines, sur les hématies [12,18] ou sur les organismes entiers [12,25]. Mercier [12] a démontré que les α - and β -pinènes peroxydés diminuent la capacité antiradicalaire d'une lignée de cellules lymphocytaires anormales. Diaz *et al.* [56] confirme la cytotoxicité des α - and β -pinènes sur plusieurs autres lignées cellulaires anormales (cancer du sein et leucémies). Zhou *et al.* [57] démontre que les résultats obtenus par les α -pinènes passent par l'inhibition de facteurs inflammatoires. Pour sa part, Lampronti *et al.* [58] pense que l'effet anti-tumoral observé n'est pas dû aux seuls α - et β -pinènes, mais à un possible effet de

synergie avec d'autres monoterpènes ou des sesquiterpènes comme le caryophyllène. Toutes ces observations devraient permettre la mise au point d'une substance ou d'un composé terpénique capable d'induire l'apoptose des cellules tumorales.

Les terpènes sont également des antiradicalaires [12], bien que, pour l'équipe de Grassmann [59], cette capacité ne serait effective que dans un environnement lipophile. Toutefois, il est reconnu que ces composés possèdent des propriétés anti-inflammatoires [60], anti-spasmophiles et myorelaxantes [61]. Ces propriétés expliquent leur présence dans les médicaments traditionnels allemands ou polonais, dans le cadre de la lutte contre la colique, la diarrhée, la toux et l'asthme. Au niveau biochimique, l'explication usuelle est que ces monoterpènes agiraient en bloquant les canaux calcium au niveau des cellules concernées. Ces produits présentent en outre des propriétés anti-nociceptives et antistress, chez le rat [62]. Il est à noter que ces effets ne sont observés qu'à faibles doses. A fortes doses, ils interfèrent dans les mécanismes de régulations neurologiques, notamment sur la régulation de la fonction cardiaque.

Cet effet dose dépendant explique peut-être que des auteurs comme Umezu *et al.* [63] conteste la propriété antistress des α -pinènes, pour lui réservée à d'autres monoterpènes, ou à une synergie entre les différents composés de la substance testée.

Plus intéressant, la littérature scientifique rapporte des cas de régénération des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques, résultant de la diminution de la glycémie organique, lors d'essais faits avec la plante *Nigella sativa* L. Or, la principale substance de cette plante est l' α -pinène [63]. Mercier [12] a montré *in vivo* et *ex vivo* une diminution du taux des hémoglobines glyquées après utilisation des α -pinènes peroxydés, issues d'une HE de térébenthine.

D'autres études démontrent que les terpènes, y compris les α -pinènes, induisent une augmentation de l'activité du cytochrome CYP2B, particulièrement quand les rats

ingèrent les α -pinènes [64]. Par contre, ces terpènes n'agissent pas sur le cytochrome CYP3A [65].

Plusieurs huiles essentielles, dont les α -pinènes des plantes d'espèce *Salvia*, sont utilisées dans la médecine populaire européenne pour améliorer la mémoire. Ils sont connus pour inhiber l'acétylcholinestérase, d'où des recherches entreprises sur leur possible action sur la maladie d'Alzheimer [65].

Enfin, les α -pinènes ne présentent pas d'effets oestrogéniques [60] et n'agissent pas sur le comportement [63].

Table 2. Résumé des propriétés des α -pinènes, seuls ou en synergie avec d'autres terpènes, selon les données de la littérature scientifique

α -pinènes
Lipophiles
Bactéricides
Fongicides
Insecticides
Pesticides
Anti carcinogènes (cytotoxiques sur les cellules cancéreuses)
Diurétiques
Antioxydants
Immunostimulants
Anti-inflammatoires
Anticonvulsifs
Sédatifs
Antistress
Hypoglycémiant
Améliorent l'élimination des xénobiotiques
Activités anti cholinestérase

β -pinènes

Selon la littérature scientifique, les β -pinènes accompagnent généralement les α -pinènes, en plus faibles quantités dans les extraits volatils ou non, essentiellement dans les oléorésines et les huiles, *i.e.* dans tous les extraits de pins testés pour leurs propriétés biologiques. Quelques études spécifiques mettent en évidence que les β -pinènes, souvent en accompagnement des α -pinènes ou d'autres terpènes, sont cytotoxiques sur des lignées de cellules

cancéreuses [55]. Ces éléments représentent une grande partie des composants des huiles sédatives [66].

Quand les α - et les β -pinènes sont les composants majoritaires d'une huile, cette dernière présente généralement des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques [67]. Les β -pinènes présentent des propriétés antifongiques [68], particulièrement sur *Candida* spp. [36]. Ils inhibent la respiration mitochondriale, la pompe à protons et le transport des ions K^+ et augmentent la fluidité membranaire des levures [69]. Ils luttent contre le protozoaire *Plasmodium berghei* (vecteur de la malaria [70]), les poux [71] et le moustique *Aedes aegypti* [51] et possèdent un effet antiseptique sur la flore bactérienne buccale [50], sur une lignée de *S. aureus* résistante à la méthicilline et sur de nombreuses bactéries Gram-positives and Gram-négatives [43].

Sans les α -pinènes, mais en présence d'autres terpènes, les β -pinènes sont des antiradicalaires (action sur le système DPPH [72] et élimination de l'anion superoxyde [73]). Ils appartiennent à des HE agissant sur les ostéoclastes, ce qui leur confère un rôle protecteur contre l'ostéoporose [74]).

Les β -pinènes, utilisés seuls, présentent une activité antimicrobienne modérée [68], mais pas sur certaines souches, dont *Pseudomonas* spp. [75]. En tant que composant majeur d'HE, ils présentent une activité très importante sur les champignons pathogènes comme par exemple *Tricoderma* spp. [76]. Takikawa *et al.* [77] démontre que les β -pinènes sont actifs sur des lignées pathogènes d'*Escherichia coli*, mais que leur action est nettement plus modérée sur des lignées non pathogènes.

D'autre part, les β -pinènes présentent une activité insecticide sur le troisième stade larvaire de la mouche *Musca domestica* [78]. En synergie avec d'autres terpènes, ils agissent sur la mouche des fruits *Bemisia argentifolii* [79]. En compétition avec les α -pinènes, ils sont plus efficaces comme antifongique (par exemple sur les champignons pathogènes *Fusarium culmorum*,

F. solani et *F. poaes* [80]) ou comme inhibiteurs de la germination des graines de colza *Brassica campestris*, de manière dose-dépendante [81]. Enfin, ils présentent une meilleure efficacité que les α -pinènes dans la lutte contre les cafards [82].

Ces composés agissent de plus sur les muscles lisses, notamment sur ceux présents dans l'iléum de rats. Cette action passe par l'inhibition des récepteurs 5-HT₃ du système sérotoninergique des cellules intestinales murines [83].

Chez les rats, les β -pinènes présentent un effet anti-nociceptif sur la partie supra-spinale du système nerveux, mais par sur la moelle épinière elle-même [28].

Table 3. Résumé des propriétés des α -pinènes, seuls ou en synergie avec d'autres terpènes, selon les données de la littérature scientifique

β -pinènes
Lipophiles
Bactéricides
Fongicides
Insecticides
Pesticides
Anti carcinogènes (cytotoxiques sur les cellules cancéreuses)
Antioxydants
Sédatifs

Innocuité des vapeurs d'huile essentielle de térébenthine

Quelques variétés d'huiles essentielles de térébenthine, particulièrement celles qui sont issues des pins scandinaves, suisses, allemands ou italiens, peuvent générer différents types d'allergies. Les monoterpènes sont rejetés sous forme gazeuse lors des procédures de transformation du bois frais. Ils présentent un danger potentiel pour les travailleurs des scieries [84] en provoquant des irritations de la peau, des yeux et des muqueuses, et peuvent être associés à des dermatoses de contact, allergiques ou non-allergiques [85].

L'inhalation des vapeurs d'HE de térébenthine augmentent la résistance des voies aériennes

supérieures et induisent une irritation chronique, mais ne génèrent pas de problème respiratoire aigu [86].

Foussereau [85] a répertorié 12 cas d'eczéma suite à l'utilisation d'une HE de térébenthine suédoise en lieu et place d'une huile d'origine française. Autre exemple, 14 personnes ont guéri leur eczéma simplement en utilisant une HE sans δ -3-carène (cas observés entre 1967 et 1969 à Strasbourg). De fait, le plus grand danger relié à l'usage d'une HE de térébenthine semble être la présence d'une variété de terpènes, les δ -3-carènes. Ces composés chimiques peuvent être à l'origine des dermatoses avérées mais générer des problèmes respiratoires. En effet, d'une part, ils induisent une broncho-constriction [87] et, d'autre part, il existe une relation dose-dépendante entre la présence des macrophages alvéolaires et la concentration en δ -3-carènes. Enfin, ces derniers induisent généralement des réactions plus intenses que les α -pinènes [88].

Concernant les deux composés volatils principaux de l'HE de térébenthine (α - et β -pinènes), de nombreux scientifiques pensent que leur capacité irritante est modérée. Tout d'abord, seule une quantité importante de ces produits affectent la santé: par exemple, Menezes *et al.* [89] montre que les effets toxiques chez la souris commencent à 5 g/kg. Cezanne *et al.* [90] écrit qu'il est hautement improbable que les monoterpènes seuls puissent induire une grave irritation dans des conditions normales ("tous les terpènes possèdent des propriétés sensorielles irritatives, en plus de propriétés anesthésiantes et sédatives, mais n'ont pas d'effets irritatifs au niveau du poumon [*all pinenes possess sensory irritation properties and also induced sedation and sign of anaesthesia but had no pulmonary irritation effects*]"). Fransman *et al.* [91] démontrent que les problèmes respiratoires des ouvriers travaillant sur du bois stratifié sont associés, parmi tout ce que respire ces personnes (poussières, bactéries, endotoxines, formaldéhyde et terpènes), à la présence particulière de formaldéhyde.

Dutkiewicz *et al.* [92], répertoriant de nombreuses caractéristiques identiques dans les dermatites d'ouvriers polonais exposés aux poussières de bois de chêne et celles d'ouvriers exposés aux poussières de pins, conclut que la pathologie est due à la poussière plutôt qu'à la composition chimique des produits inhalés.

Donc, pour paraphraser Paracelse "*Sola dosis facit venenum* [la dose fait le poison]": d'ailleurs, le taux des irritations générées par les terpènes sont en corrélation avec le niveau d'exposition. Ainsi, ces produits sont pro-oxydants à fortes doses [93]. De la même manière, à faible dose, ils sont inclus dans de nombreux produits pharmaceutiques recommandés pour les maladies des reins et du foie [2] tandis qu'à un fort taux d'exposition, ils deviennent néphro et hépatotoxiques, et peuvent générer des désordres dans le système nerveux (convulsion, troubles de l'équilibre... [26]).

EVOLUTION *IN VIVO* DES α -PINÈNES

In vivo, les dérivés hydroxylés des terpènes sont les terpinéols, également utilisés depuis des siècles dans la médecine traditionnelle et la parfumerie. Actuellement, 22 000 terpinéols sont connus pour leurs propriétés biologiques (activité antiradicalaire, influence sur l'immunité, potentialités anti cancers...) [94].

Les études scientifiques, particulièrement celles des équipes scandinaves, permettent d'évaluer la transformation de ces terpènes dans l'organisme. D'après Falk *et al.* [95], environ 60% des α -pinènes passent dans le sang, bien qu'ils montrent une haute affinité avec le tissu grasseux. Ils sont directement éliminés par les poumons (8%), et, à un moindre degré (0.001%) par les reins [96]. Filipsson [97], après avoir fait inhaler à des êtres humains une solution d'huile essentielle de térébenthine (450 mg/m³ pendant deux heures), montrent que seulement 3 à 5 % des α -pinènes sont éliminés dans l'air expiré et que la clearance (= demi-vie) du produit dans le sang est d'environ 32

heures. La majeure partie du produit est éliminé par hydratation et hydroxylation, particulièrement au niveau des cytochromes P₄₅₀ hépatiques [98]. Les métabolites obtenus sont excrétés *via* les urines [19, 20, 96, 97]. Ainsi, les α -pinènes se transforment dans les organismes en limonène, myrténol, α -pinène oxydé et pinocarvéol (*List of All UM-BBD Biotransformation Rules, Minnesota University, USA*). Cette réaction chimique de dégradation est universelle, de la bactérie aux mammifères. Chez les Mammifères, l'évolution chimique la plus commune est l'hydroxylation des α -pinènes en verbénol (C₁₀H₁₆O) pour la part majoritaire, et également en myrténol et en acide myrtenique [98,99] (Fig. 1).

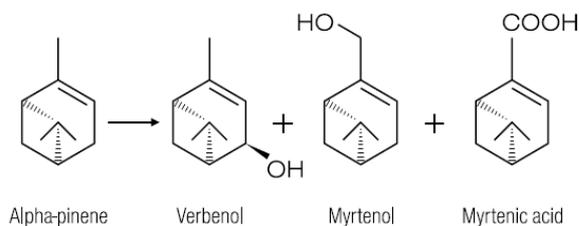


Fig. 1. Evolution des alpha-pinènes chez les Mammifères [98]

Cette transformation de la forme "terpène" en forme "terpinéol" peut s'accompagner de nouvelles propriétés biologiques. Ainsi, le *cis*-verbénol, également antioxydant [9] et actif contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Bacillus subtilis* [36], a un effet positif sur l'ostéoporose (les α -pinènes ne possèdent pas cette dernière propriété [74]).

EVOLUTION IN VIVO DES β -PINÈNES

D'après Filipsson [97], environ 66% des β -pinènes passent dans le sang (inhalation d'une solution d'HE de térébenthine, pendant deux heures, à un taux de 450 mg/m³) et leur demi-vie dans ce milieu est d'environ 25 heures (leur capacité d'élimination de l'organisme est supérieure à celle des α -pinènes). Voir le schéma de l'évolution de ces β -pinènes dans la figure 2 [98]. Les nouveaux composés obtenus présentent aussi des propriétés biologiques nouvelles. Par exemple, les α -terpinéols sont anti-inflammatoires

en réduisant les taux de TNF α , interleukines IL-1 β , IL-8, IL-10 et des prostaglandines E2 (les α -terpinéols sont les composants majoritaires de l'huile essentielle de l'arbre à thé *Melaleuca alternifolia* [100]).

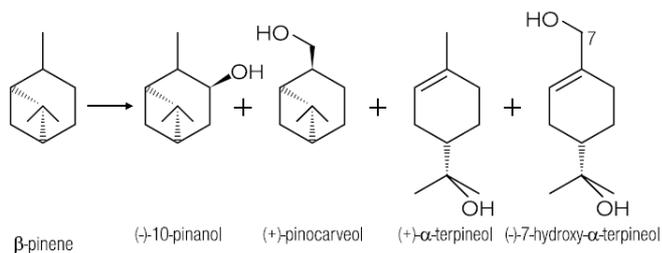


Fig. 2. Evolution des bêta-pinènes chez les Mammifères [98]

CONCLUSION

L'huile essentielle de térébenthine et ses deux composés les plus volatils sont des produits naturels, qui ne génèrent pas d'effets négatifs en quantités modérées. Ils possèdent de nombreuses propriétés bénéfiques pour la santé et le bien-être humain et peuvent être utilisés dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques. Les caractéristiques majeures de ces composés sont résumées sur la figure 3.

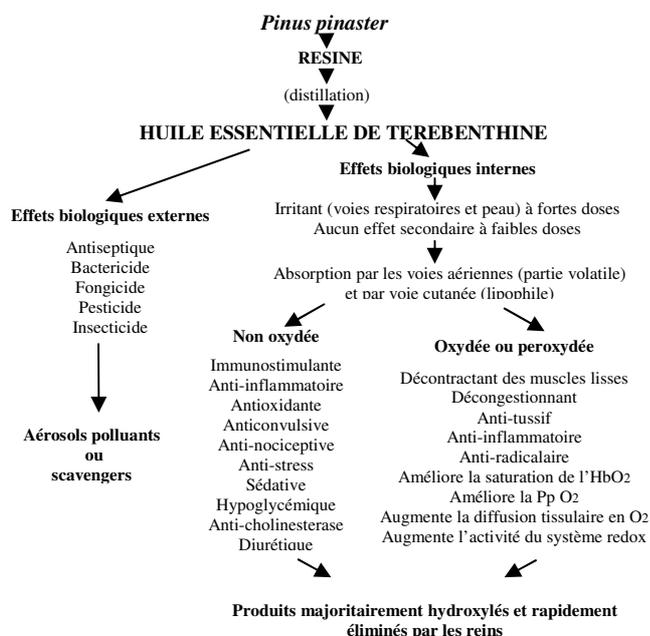


Fig. 3. Origine, impact et élimination de l'huile essentielle de térébenthine

REMERCIEMENTS

Les recherches de Béatrice Mercier ont été financées par le Laboratoire Holiste & développement (Le Port F-71110 Artaix). De nombreuses personnes ont collaboré à ce travail, mais nous souhaitons remercier particulièrement Madame Marie-Laure Delanef, Directrice du Laboratoire Holiste, Isaac Masih et Ewa Brejnakowska pour la relecture anglaise de cet article et Christiane Galland pour la version française.

REFERENCES

1. International Flavors & Fragrances Inc. *A and β pinene*. Available from: URL: <http://www.iff.com>.
2. Sybiliska D, Kowalczyk J, Asztemborska M, Ochocka RJ, Lamparczyk H. *Chromatographic studies of the enantiomeric composition of some therapeutic compositions applied in the treatment of liver and kidney diseases*. J Chromatogr A 1994;665(1):67–73.
3. Valnet J. *Phytotherapy: treatment of diseases by plants*. Paris: Le Livre de Poche; 1983. [in French].
4. Dorow P, Weiss T, Felix R, Schmutzler H. *Effect of a secretolytic and a combination of pinene, limonene and cineole on mucociliary clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Arzneimittelforschung 1987;37(12):1378–81.
5. Karlberg AT, Bergström MA, Börje A, Luthman K, Nilsson JL. *Allergic contact dermatitis — formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers*. Chem Res Toxicol 2008 Jan;21(1):53–69.
6. Lefèvre R, Baranger P. *Peroxides and polyphenol derivatives in the treatment of cancer*. G Ital Chemioter 1956;3(3–4):397–407 [in French].
7. Chapard C. *Chemical and analytical study of some oxidized terpenic gasolines. Physicochemical control of the drugs which derive from it* [dissertation]. Bordeaux: Université de Bordeaux; 1971 [in French].
8. Kleinschmidt J, Römmelt H, Zuber A. *The pharmacokinetics of the bronchosecretolytic ozothin after intravenous injection*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1985;23(4):200–3.
9. Grimm W, Gries H. *Researchers about terpene allergies*. Berufsdermatosen 1967;15:253–69 [in German].
10. Bohe MG. *New studies on the autoxidation of α -pinene*. Essenze Deriv Agrum 1983;53:492–500.
11. Jacquier R. *From atom to life — cancers and diseases*. Paris: Ed. Amphora 1981 [in French].
12. Mercier B. *Evaluation of biological and antiradical effects of peroxidizing terpenes* [dissertation] Dijon: Université de Bourgogne [in French].
13. Stolz E. *Investigations of the surface-active film in the lung alveoli reaction after the inhalation of ethereal oils*. Med Welt 1976;27:1107–9 [in German].
14. Mercier B., Prost J. *Impact of Bol d’Air Jacquier® on oxygenation of mammals* [poster]. Vitagora, 2008 and FJC Besançon, 2008 [in French].
15. Mercier B, Prost J. *Impact of Bol d’Air Jacquier® on cell antiradical capacity* [poster]. FJC Besançon, 2006 [in French].
16. Mercier B, Prost J. *Antioxidant activity of Bol d’Air Jacquier® Breathing Sessions in Wistar rats* [Oral communication] — FJC Dijon, 2007 [in French].
17. Mercier B, Prost J. *Evaluation of the antiradical status by urine analysis of Bol d’Air Jacquier® breathing sessions in rats* [Oral Communication]. FJC Besançon, 2008 [in French].
18. Mercier B, Prost J, Prost M. *Antioxidant Activity of Bol d’Air Jacquier® Breathing Sessions in Wistar Rats — First Studies*. Int J Occup Med Environ Health 2008;21(1):31–46. DOI 10.2478/v10001-008-0003-2
19. Tepe B, Donmez E, Unlu M, Candan F, Daferera D, Vardar-Unlu G, et al. *Antibacterial and antioxidative activities of the essential oils and methanol extracts of Salvia cryptantha (Montbret et Aucher ex (Benth.) and Salvia multicaulis (Vahl)*. Food Chemistry 2004;84:519–25.
20. Jang M, Ghio AJ, Cao G. *Exposure of BEAS-2B cells to secondary organic aerosol coated on magnetic nanoparticles*. Chem Res Toxicol 2006;19(8):1044–50.
21. Rohr AC, Wilkins CK, Clausen PA, Hammer M, Nielsen GD, Wolkoff P, et al. *Upper airway and pulmonary effects of oxidation products of (+)- α -pinene, d-limonene, and isoprene in BALB/c mice*. Inhal Toxicol 2002;14(7):663–84.
22. Bermudez J, Burgess MF, Cassidy F, Clarke GD. *Activity of the oxidation products of oleum terebenthinae “Landes” on guinea pig airway smooth muscle in vivo and in vitro*. Arzneim-Forsch (Drug Res) 1987;37(11):1258–62.
23. Bourguin P. *Therapeutic effects of oxidised terpenes in respiratory pathologies*. M.M. 1977;138 [in French].
24. INRS. *Turpentine oil*. Fiche toxicologique n° 132, 1987 et 2000 [in French].
25. Ennifar S, Ferbach S, Kraut C, Rolli H. *Physiological and pharmacological properties of monoterpenes*. Strasbourg: Université Pasteur; 2001 [in French].
26. Borra JP, Roos RA, Renard D, Lazar H, Golman A, Goldman M. *Electrical and chemical consequences of point discharges in a forest during a mist and a thunderstorm*. J Phys D Appl Phys 1997;30:84–93.
27. Utiyama M, Fukuyama T, Maruo YY, Ichino T, Izumi K, Hara H, et al. *Formation and Deposition of Ozone in a Red Pine Forest*. Water Air Soil Pollut 2004;151(1–4):53–70. DOI 10.1023/B:WATE.0000009891.12108.b9.

28. Liapi C, Anifantis G, Chinou I, Kourounakis AP, Theodosopoulos S, Galanopoulou P. *Antinociceptive properties of 1,8-Cineole and β -pinene, from the essential oil of Eucalyptus camaldulensis leaves, in rodents.* *Planta Med* 2007;73(12):1247–54.
29. Winterhalter R, Van Dingenen R, Larsen BR, Jensen NR, Hjorth J. *LC-MS analysis of aerosol particles from the oxidation of α -pinene by ozone and OH-radicals.* *Atmos Chem Phys Discuss* 2003;3:1–39.
30. Docherty KS, Wu W, Lim YB, Ziemann PJ. *Contributions of organic peroxides to secondary aerosol formed from reactions of monoterpenes with O₃.* *Environ Sci Technol* 39(11):4049–59.
31. Chiron F, Chalchat JC, Garry RP, Pilichowski JF, Lacoste J. *Photochemical hydroperoxidation of terpenes. I. Synthesis and characterization of α -pinene, α -pinene and limonene hydroperoxides.* *J Photochem Photobiol A: Chem* 1997;111(1–3):75–86.
32. Iinuma Y, Müller C, Berndt T, Böge O, Claeys M, Herrmann H. *Evidence for the existence of organosulfates from β -pinene ozonolysis in ambient secondary organic aerosol.* *Environ Sci Technol* 2007;41(19):6678–83.
33. Keinan E, Alt A, Amir G, Bentur L, Bibi H, Shoseyov D. *Natural ozone scavenger prevents asthma in sensitized rats.* *Bioorg Med Chem* 2005;13(2):557–62.
34. McKay SA, Hunter WL, Godard KA, Wang SX, Martin DM, Bohlmann J, et al. *Insect attack and wounding induce traumatic resin duct development and gene expression of (-)-pinene synthase in Sitka spruce.* *Plant Physiol* 2003;133(1):368–78.
35. Jaenson TG, Pålsson K, Borg-Karlson AK. *Evaluation of extracts and oils of mosquito (Diptera: Culicidae) repellent plants from Sweden and Guinea-Bissau.* *J Med Entomol* 2006;43(1):113–9.
36. Magwa ML, Gundidza M, Gweru N, Humphrey G. *Chemical composition and biological activities of essential oil from the leaves of Sesuvium portulacastrum.* *J Ethnopharmacol* 2006;103(1):85–9.
37. Eriksson K, Wiklund L. *Dermal exposure to monoterpenes during wood work.* *J Environ Monit* 2004;6(6):563–8.
38. Almirall M, Montana J, Escribano E, Obach R, Berrozpe JD. *Effect of d-limonene, α -pinene and cineole on in vitro transdermal human skin penetration of chlorpromazine and haloperidol.* *Arzneimittelforschung* 1996;46(7):676–80.
39. Sapra B, Jain S, Tiwary AK. *Percutaneous permeation enhancement by terpenes: mechanistic view.* *AAPS J* 2008;10(1):120–32.
40. Jarvisalo J, Vainio H. *Enhancement of hepatic drug biotransformation by a short-term intermittent turpentine exposure in the rat.* *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1980;46(1):32–6.
41. Sonboli A, Babakhani B, Mehrabian AR. *Antimicrobial activity of six constituents of essential oil from Salvia.* *Z Naturforsch [C]*. 2006;61(3–4):160–4.
42. de Carvalho PM Jr, Rodrigues RF, Sawaya AC, Marques MO, Shimizu MT. *Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of Cordiaverbenacea* D.C. *J Ethnopharmacol* 2004;95(2–3):297–301.
43. Martins AP, Salgueiro LR, Goncalves MJ, Proenca da Cunha A, Vila R, Caniguel S. *Essential oil composition and antimicrobial activity of Santiria trimera bark.* *Planta Med* 2003;69(1):77–9.
44. Andrews RE, Parks LW, Spence KD. *Some Effects of Douglas Fir Terpenes on Certain Microorganisms.* *Appl Environ Microbiol* 1980;40(2):301–4.
45. Trumpower BL, Gennis RB. *Energy transduction by cytochrome complexes in mitochondrial and bacterial respiration: the enzymology of coupling electron transfer reactions to transmembrane proton translocation.* *Annual Reviews in Biochemistry* 1994;63:675–716.
46. Sikkema J, de Bont JAM, Poolman B. *Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes.* *Journal of Biological Chemistry* 1994;269:8022–8.
47. Helander IM, Alakomi HL, Kyosti LK, Mattialandholm T, Pol I, Smid EJ, et al. *Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria.* *J Agric Food Chem* 1998;46:3590–5.
48. Alma MH, Nitz S, Kollmannsberger H, Digrak M, Efe FT, Yilmaz N. *Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from the gum of Turkish pistachio (Pistacia vera L.).* *J Agric Food Chem* 2004;52(12):3911–4.
49. Pichette A, Larouche PL, Lebrun M, Legault J. *Composition and antibacterial activity of Abies balsamea essential oil.* *Phytother Res* 2006;20(5):371–3.
50. Cha JD, Jeong MR, Jeong SI, Moon SE, Kil BS, Yun SI, et al. *Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of Cryptomeria japonica.* *Phytother Res* 2007;21(3):295–9.
51. Lucia A, Gonzalez Audino P, Seccacini E, Licastro S, Zerba E, Masuh H. *Larvicidal effect of Eucalyptus grandis essential oil and turpentine and their major components on Aedes aegypti larvae.* *J Am Mosq Control Assoc* 2007;23(3):299–303.
52. Jung WC, Jang YS, Hieu TT, Lee CK, Ahn YJ. *Toxicity of Myristica fragrans seed compounds against Blattella germanica (Diptera: Blattellidae).* *J Med Entomol* 2007;44(3):524–9.

53. Byers JA, Zhang QH, Birgersson G. *Strategies of a bark beetle, Pityogenes bidentatus, in an olfactory landscape*. *Naturwissenschaften* 2000;87:503–7.
54. Pap A, Szarvas F. *Effect of α -pinene on the mixed function of microsomal oxidase system in the rat*. *Acta Med Acad Sci Hung* 1976;33(4):379–85.
55. Setzer WN, Setzer MC, Moriarity DM, Bates RB, Haber WA. *Biological activity of the essential oil of Myrcianthes sp. nov. "black fruit" from Monteverde, Costa Rica*. *Planta Med* 1999;65(5):468–9.
56. Díaz C, Quesada S, Brenes O, Aguilar G, Ciccio JF. *Chemical composition of Schinus molle essential oil and its cytotoxic activity on tumour cell lines*. *Nat Prod Res* 2008;22(17):1521–34.
57. Zhou J Y, Tang FD, Mao GG, Bian RL. *Effect of α -pinene on nuclear translocation of NF-kappa B in THP-1 cells*. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25(4):480–4.
58. Lampronti I, Saab AM, Gambari R. *Antiproliferative activity of essential oils derived from plants belonging to the Magnoliophyta division*. *Int J Oncol* 2006;29(4):989–95.
59. Grassmann J, Hippeli S, Vollmann R, Elstner EF. *Antioxidative properties of the essential oil from Pinus mugo*. *J Agric Food Chem* 2003;51(26):7576–82.
60. Perry NS, Houghton PJ, Sampson J, Theobald AE, Hart S, Lis-Balchin M, et al. *In-vitro activity of S. lavandulaefolia (Spanish sage) relevant to treatment of Alzheimer's disease*. *J Pharm Pharmacol* 2001;53(10):1347–56.
61. Camara CC, Nascimento NR, Macedo-Filho CL, Almeida FB, Fonteles MC. *Antispasmodic Effect of the Essential Oil of Plectranthus barbatus and some Major Constituents on the Guinea-Pig Ileum*. *Planta Med* 2003;69(12):1080–5.
62. González-Trujano ME, Peña EI, Martínez AL, Moreno J, Guevara-Fefer P, Déciga-Campos M, et al. *Evaluation of the antinociceptive effect of Rosmarinus officinalis L. using three different experimental models in rodents*. *J Ethnopharmacol* 2007;111(3):476–82.
63. Umezū T, Nagano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, Morita M. *Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents*. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;85(4):713–21.
64. Lamb JG, Marick P, Sorensen J, Haley S, Dearing MD. *Liver biotransforming enzymes in woodrats Neotoma stephensi (Muridae)*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004;138(2):195–201.
65. Orhan I, Senol FS, Kartal M, Dvorská M, Zemlička M, Smejkal K, et al. *Cholinesterase inhibitory effects of the extracts and compounds of Maclura pomifera (Rafin.) Schneider*. *Food Chem Toxicol* 2009;47(8):1747–51. DOI 10.1016/j.fct.2009.04.023.
66. Sayyah M, Nadjafnia L, Kamalinejad M. *Anticonvulsant activity and chemical composition of Artemisia dracunculus L. essential oil*. *J Ethnopharmacol* 2004;94(2–3):283–7.
67. Erazo S, Delporte C, Negrete R, García R, Zaldívar M, Iturra G, et al. *Constituents and biological activities of Schinus polygamus*. *J Ethnopharmacol* 2006;107(3):395–400.
68. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. *Antifungal activity of the components of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil*. *J Appl Microbiol* 2003;95(4):853–60.
69. Uribe S, Ramirez T, Pena A. *Effects of β -pinene on yeast membrane functions*. *J Bacteriol* 1985;161:1195–200.
70. Tchoumboungang F, Zollo PH, Dagne E, Mekonnen Y. *In vivo antimalarial activity of essential oils from Cymbopogon citratus and Ocimum gratissimum on mice infected with Plasmodium berghei*. *Planta Med* 2005;71(1):20–3.
71. Yang YC, Choi HY, Choi WS, Clark JM, Ahn YJ. *Ovicidal and adulticidal activity of Eucalyptus globulus leaf oil terpenoids against Pediculus humanus capitis (Anoplura: Pediculidae)*. *J Agric Food Chem* 2004;52(9):2507–11.
72. Kelen M, Tepe B. *Chemical composition, antioxidant and antimicrobial properties of the essential oils of three Salvia species from Turkish flora*. *Bioresour Technol* 2008;99(10):4096–104. DOI 10.1016/j.biortech.2007.09.002.
73. Karioti A, Hadjipavlou-Litina D, Mensah ML, Fleischer TC, Skaltsa H. *Composition and antioxidant activity of the essential oils of Xylopiya aethiopica (Dun) A. Rich. (Annonaceae) leaves, stem bark, root bark, and fresh and dried fruits, growing in Ghana*. *J Agric Food Chem* 2004;52(26):8094–8.
74. Mühlbauer RC, Lozano A, Palacio S, Reinli A, Felix R. *Common herbs, essential oils, and monoterpenes potently modulate bone metabolism*. *Bone* 2003;32(4):372–80.
75. Iacobellis NS, Lo Cantore P, Capasso F, Senatore F. *Antibacterial activity of Cuminum cyminum L. and Carum carvi L. essential oils*. *J Agric Food Chem* 2005;53(1):57–61.
76. Joy B, Rajan A, Abraham E. *Antimicrobial activity and chemical composition of essential oil from Hedychium coronarium*. *Phytother Res* 2007;21(5):439–43.
77. Takikawa A, Abe K, Yamamoto M, Ishimaru S, Yasui M, Okubo Y, et al. *Antimicrobial activity of nutmeg against Escherichia coli O157*. *J Biosci Bioeng* 2002;94(4):315–20.
78. Abdel-Hady NM, Abdei-Halim AS, Al-Ghadban AM. *Chemical composition and insecticidal activity of the volatile oils of leaves and flowers of Lantana camara L. cultivated in Egypt*. *J Egypt Soc Parasitol* 2005;35(2):687–98.

79. De Andrade IL, Bezerra JN, Lima MA, de Faria RA, Lima MA, Andrade-Neto M, et al. *Chemical composition and insecticidal activity of essential oils from *Vanillosmopsis pohlii* baker against *Bemisia argentifolii**. J Agric Food Chem 2004;52(19):5879–81.
80. Krauze-Baranowska M, Mardarowicz M, Wiwart M, Poblowska L, Dynowska M. *Antifungal activity of the essential oils from some species of the genus *Pinus**. Z Naturforsch [C] 2002;57(5–6):478–82.
81. Nishida N, Tamotsu S, Nagata N, Saito C, Sakai A. *Allelopathic effects of volatile monoterpenoids produced by *Salvia leucophylla*: Inhibition of cell proliferation and DNA synthesis in the root apical meristem of *Brassica campestris* seedlings*. J Chem Ecol 2005;31(5):1187–203.
82. Russin WA, Hoesly JD, Elson CE, Tanner MA, Gould MN. *Inhibition of rat mammary carcinogenesis by monoterpenoids*. Carcinogenesis 1989;10(11):2161–4.
83. Riyazi A, Hensel A, Bauer K, Geissler N, Schaaf S, Verspohl EJ. *The effect of the volatile oil from ginger rhizomes (*Zingiber officinale*), its fractions and isolated compounds on the 5-HT₃ receptor complex and the serotonergic system of the rat ileum*. Planta Med 2007;73(4):355–62.
84. Hedenstierna G, Alexandersson R, Wimander K, Rosén G. *Exposure to terpenes: effects on pulmonary function*. Int Arch Occup Environ Health 1983;51(3):191–8.
85. Foussereau J. *Allergic eczema to turpentine*. Fiche d'allergologie dermatologie professionnelle n° 15, 1978, INRS. [in French].
86. Eriksson KA, Levin JO, Sandström T, Lindström-Espeling K, Lindén G, Stjernberg NL. *Terpene exposure and respiratory effects among workers in Swedish joinery shops*. Scand J Work Environ Health 1997;23(2):114–20.
87. Låstbom L, Falk-Filipsson A, Boyer S, Moldéus P, Ryrfeldt A. *Mechanisms of 3-carene-induced bronchoconstriction in the isolated guinea pig lung*. Respiration 1995;62(3):130–5.
88. Møhlhave L, Kjaergaard SK, Hempel-Jørgensen A, Juto JE, Andersson K, Stridh G, et al. *The eye irritation and odor potencies of four terpenes which are major constituents of the emissions of VOCs from Nordic soft woods*. Indoor Air 2000;10(4):315–8.
89. Menezes IA, Marques MS, Santos TC, Dias KS, Silva AB, Mello IC, et al. *Antinociceptive effect and acute toxicity of the essential oil of *Hyptis fruticosa* in mice*. Fitoterapia 2007;78(3):192–5.
90. Kasanen JP, Pasanen AL, Pasanen P, Liesivuori J, Kosma VM, Alarie Y. *Stereospecificity of the sensory irritation receptor for nonreactive chemicals illustrated by pinene enantiomers*. Arch Toxicol 1998;72(8):514–23.
91. Fransman W, McLean D, Douwes J, Demers PA, Leung V, Pearce N. *Respiratory symptoms and occupational exposures in New Zealand plywood mill workers*. Ann Occup Hyg 2003;47(4):287–95.
92. Dutkiewicz J, Skórska C, Dutkiewicz E, Matuszyk A, Sitkowska J, Krysińska-Traczyk E. *Response of sawmill workers to work-related airborne allergens*. Ann Agric Environ Med 2001;8(1):81–90.
93. Estévez M, Ventanas S, Ramírez R, Cava R. *Influence of the addition of rosemary essential oil on the volatile pattern of porcine frankfurters*. J Agric Food Chem 2005;53(21):8317–24.
94. Grassmann J. *Terpenoids as plant antioxidants*. Vitam Horm 2005;72:505–35.
95. Falk AA, Hagberg MT, Lof AE, Wigaeus-Hjelm EM, Wang ZP. *Uptake, distribution and elimination of α -pinene in man after exposure by inhalation*. Scan J Work Environ Health 1990;16:372–8.
96. Levin JO, Eriksson K, Falk A, Lof A. *Renal elimination of verbenols in man following experimental α -pinene inhalation exposure*. Int Arch Occup Environ Health 1992;63(8):571–3.
97. Filipsson AF. *Short term inhalation exposure to turpentine: toxicokinetics and acute effects in men*. Occup Environ Med. 1996;53(2):100–5.
98. Ishida T, Asakawa Y, Takemoto T, Aratani T. *Terpenoids biotransformation in mammals II: Biotransformation of α -pinene, β -pinene, pinane, 3-carene, carene, myrcene, and p-cymene in rabbit*. J Pharm Sci 1981;70(4):406–15.
99. Lindmark-Henriksson M, Isaksson D, Vanek T, Valterova I, Hogberg HE, Sjodin K. *Transformation of α -pinene using *Picea abies* suspension culture*. Nat Prod 2003;66(3):337–43.
100. Hart PH, Brand C, Carson CF, Riley TV, Prager RH, Finlay-Jones JJ. *Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes*. Inflamm Res 2000;49(11):619–26.