

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTE DÉPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2025

THÈSE 2025 TOU3 2003

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MARTINE Cindy

**AROMATHÉRAPIE : EXEMPLE PRATIQUE DE MISE EN PLACE DE L'OLFACTOTHERAPIE
DANS UN ÉTABLISSEMENT DE SANTE SPÉCIALISÉ EN CANCÉROLOGIE**

23 janvier 2025

Directeur de thèse : FABRE Nicolas
Co-directrice : PELAGATTI Véronique

JURY

Président : Pr FABRE Nicolas
1^{er} assesseur : Dr PELAGATTI Véronique
2^{ème} assesseur : Dr BOURGOUIN Marie
3^{ème} assesseur : Pr VANSTEELANDT Marieke

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 04/11/2024

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie – Virologie
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur FABRE Nicolas pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse et pour le temps consacré à l'évaluation de mon travail.

Un immense merci à Mme PELAGATTI Véronique pour son précieux accompagnement tout au long de cette thèse. Je lui suis profondément reconnaissante de m'avoir consacré de son temps, mais aussi de m'avoir permis de participer à ce projet et de m'avoir soutenu dans la réalisation de ce travail. Sans son implication, cette thèse n'aurait probablement pas vu le jour.

Je voudrais exprimer toute ma gratitude à Mme BOURGOUIN Marie pour m'avoir permis de faire partie de ce projet et pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Un grand merci aussi à Mme VANSTEELANDT Marieke d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et de juger mon travail.

À ma famille,

Je tiens, évidemment, à remercier du fond du cœur ceux qui me sont les plus précieux : mes parents, « Mère Agnès » et « Père Jojo », comme j'aime affectueusement vous appeler. Merci infiniment pour votre soutien tout au long de mes études et de ma vie en général. Je suis consciente que cela n'a pas toujours été facile pour vous, mais vous m'avez toujours tout donné pour me permettre d'arriver là où je suis aujourd'hui, quitte à faire des sacrifices. Pour cela, je vous en serai éternellement reconnaissante. Vous êtes et resterez des modèles inspirants pour moi.

Je tiens également à remercier ma sœur préférée pour ton écoute et ton soutien. Même si tu n'as pas encore terminé tes études, sache que je suis déjà très fière de toi et de tout ce que tu accomplis. Je n'ai aucun doute sur ta réussite !

Un immense merci à mon compagnon. Tu es celui qui a le plus eu à me supporter tout au long de ce parcours, notamment dans les moments de stress et de doute. Merci d'être toujours là, de continuer à croire en moi dans mes moments de faiblesse, et d'avoir fait preuve de tant de patience (car oui, je l'admets, il en a fallu). J'ai hâte de vivre de nouvelles aventures à tes côtés !

Un grand merci à mon tonton Jean-Luc pour avoir (encore) pris de ton temps pour relire et corriger mon travail. Je te suis vraiment reconnaissante de toujours me soutenir dans mes projets et de ton aide précieuse. Promis, quand tout ça sera fini, je prendrai le temps de lire ton livre !

Je tiens à remercier aussi le reste de ma famille ainsi que mes amis pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études. Que ce soit par un simple message, une écoute attentive ou un mot reconfortant, vous avez toujours su être là pour moi. Je sais que je ne pourrais jamais assez vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté.

« LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE TOULOUSE ET
L'UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE III
N'ENTENDENT DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES,
CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME
PROPRES À LEUR AUTEUR »

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION	13
I. GENERALITES SUR LE CANCER	15
1. Définitions du cancer	15
2. Processus de formation d'un cancer.....	16
3. Traitements	18
3.1. La chirurgie	18
3.2. La radiothérapie	19
3.3. La chimiothérapie.....	20
3.3.1. Médicaments cytotoxiques	21
3.3.1.1. Agents alkylants	21
3.3.1.2. Dérivés du platine	22
3.3.1.3. Antimétabolites.....	22
3.3.1.4. Agents intercalants.....	22
3.3.1.5. Les antimétabolites ou les « poisons du fuseau ».....	23
3.3.2. Les thérapies ciblées.....	23
3.3.3. Hormonothérapie.....	24
3.3.4. L'immunothérapie	25
4. Principaux effets indésirables avec les anticancéreux	27
4.1. Troubles digestifs.....	27
4.1.1. Nausées et vomissements	27
4.1.2. Diarrhées.....	28
4.1.3. Constipation	29
4.2. Troubles hématologiques.....	30
4.2.1. Toxicité sur les leucocytes	30
4.2.2. Toxicité sur les plaquettes	31
4.2.3. Toxicité des érythrocytes	31
4.3. Toxicités cutanéomuqueuses et des phanères	31
4.3.1. Les éruptions cutanées	32
4.3.2. Xérose cutanée	32
4.3.3. Syndrome main-pied	32
4.3.4. Radiodermites	33
4.3.5. Alopécie.....	33
4.3.6. Mucites	34

4.3.7.	Toxicité unguéale.....	34
4.4.	Toxicité cardiovasculaire	35
4.5.	Autres effets indésirables.....	35
5.	Cancer, impact émotionnel et anxiété	38
II.	GENERALITES SUR L'AROMATHERAPIE	40
1.	Définitions	40
1.1.	Définition de l'aromathérapie	40
1.2.	Définitions d'une huile essentielle.....	40
2.	Identification d'une huile essentielle.....	41
3.	Mode d'obtention	44
3.1.	La distillation à la vapeur d'eau.....	45
3.2.	Hydrodistillation.....	46
3.3.	Distillation sèche	48
3.4.	L'expression à froid.....	48
3.5.	Autres méthodes d'extractions.....	49
4.	Étapes de traitement.....	50
5.	Techniques d'identification des composés des huiles essentielles	51
6.	Les familles chimiques.....	52
6.1.	Les terpènes	53
6.1.1.	Les monoterpènes hydrocarburés.....	54
6.1.2.	Les sesquiterpènes hydrocarburés	55
6.2.	Les alcools.....	56
6.2.1.	Les monoterpénols.....	56
6.2.2.	Les sesquiterpénols	56
6.2.3.	Les phénols.....	57
6.3.	Les acides.....	59
6.4.	Les aldéhydes.....	59
6.4.1.	Aldéhydes terpéniques.....	59
6.4.2.	Aldéhydes aromatiques.....	60
6.5.	Les cétones.....	61
6.6.	Les oxydes terpéniques	62
6.7.	Les phénols méthyl-éthers et ses dérivés.....	63
6.8.	Les esters	65
6.9.	Les lactones.....	65
6.10.	Les coumarines.....	66

7.	Voies d'administration des huiles essentielles	68
7.1.	Voie orale.....	68
7.2.	Voie respiratoire	69
7.3.	Voie cutanée	71
7.4.	Autres voies d'administration	72
8.	Réglementation.....	73
8.1.	Huiles essentielles et médicaments	73
8.2.	Huiles essentielles et usages en cosmétique.....	77
8.3.	Huiles essentielles et usages dans l'alimentation	78
8.4.	Huiles essentielles et compléments alimentaires.....	78
8.5.	Huiles essentielles et biocides	79
9.	La sécurité, qualité des huiles essentielles	79
9.1.	Standards officiels.....	79
9.2.	Huiles essentielles labellisées.....	80
III.	AROMATHERAPIE ET CANCER.....	82
1.	Intérêt de l'aromathérapie en cancérologie	82
1.1.	Intérêt pour freiner la progression du cancer et/ou augmenter l'efficacité du traitement	83
1.1.1.	Effet antioxydant.....	83
1.1.2.	Activité antimutagène	86
1.1.3.	Effet antiprolifératif.....	86
1.1.4.	Amélioration des fonctions immunitaires	87
1.2.	Intérêt pour réduire les effets indésirables liés aux traitements anticancéreux ou au cancer lui-même.....	90
1.2.1.	Pour réduire les troubles digestifs	90
1.2.2.	Pour réduire la toxicité hépatique	95
1.2.3.	Pour réduire les troubles cutanés.....	96
1.2.4.	Pour réduire les phlébites.....	97
1.2.5.	Pour réduire les douleurs	97
1.2.6.	Pour réduire l'anxiété.....	98
1.2.7.	Pour améliorer la qualité du sommeil	101
1.2.8.	Pour soulager la fatigue.....	102
2.	Interactions potentielles avec les traitements anticancéreux, précautions et contre-indications.....	104
2.1.	Effets indésirables et interactions pharmacodynamiques des huiles essentielles.....	106

2.1.1.	Neurotoxicité	106
2.1.1.1.	Altérations structurelles du système nerveux central	106
2.1.1.2.	Effets stimulants sur le système nerveux central	107
2.1.1.3.	Effet dépresseur du SNC	118
2.1.2.	Hépatotoxicité.....	121
2.1.3.	Toxicité cutanée.....	133
2.1.3.1.	Irritation cutanée et effet dermocaustique	134
2.1.3.2.	Hypersensibilité ou dermatite de contact allergique	137
2.1.3.3.	Photosensibilité	138
2.1.4.	Toxicité pulmonaire.....	141
2.1.5.	Toxicité cardiaque.....	147
2.1.5.1.	Hypertension artérielle	147
2.1.5.2.	Coagulation sanguine	150
2.1.6.	Effets œstrogène-like	153
2.1.6.1.	Les composants des huiles essentielles susceptibles d’avoir un effet oestrogénique :.....	153
2.1.6.2.	Liste non exhaustive d’huiles essentielles susceptibles d’avoir des effets œstrogènes-like :.....	161
2.1.	Risques d’interactions pharmacocinétiques des huiles essentielles	174
IV.	APPLICATION DE L’AROMATHERAPIE EN CLINIQUE DANS UN CENTRE DE SANTE SPECIALISE EN CANCEROLOGIE	191
1.	Projet d’aromathérapie à l’IUCT Oncopole de Toulouse : mise en place et application du projet d’aromathérapie	192
1.1.	Création du projet et modalités	193
1.1.1.	Choix de l’indication et de la voie d’administration	193
1.1.2.	Choix des mélanges d’huiles essentielles	194
1.2.	Analyse pharmaceutique des huiles essentielles.....	200
1.2.1.	Analyse pharmaceutique de chaque mélange d’huiles essentielles (effets-indésirables, précautions d’emplois) ainsi que les pictogrammes associés à chaque mélange	201
1.3.	Protocole d’utilisation	210
1.4.	Présentation du projet aux équipes concernées	212
1.5.	Mise en application du projet	213
1.5.1.	Préparation et mise à disposition de chaque mélange dans chaque service	213
1.5.2.	Informations sur le projet et les règles d’utilisation générales des huiles essentielles au patient.....	214

1.6.	Évaluation globale du projet.....	215
2.	Développement d'un outil numérique d'accompagnements des patients, en complément du projet d'aromathérapie.....	216
2.1.	Atelier aromathérapie : Questions/réponses.....	217
2.2.	Atelier aromathérapie : fiche récapitulative pour les patients de l'atelier Aromathérapie mis à disposition sur l'application numérique	226
V.	CONCLUSION.....	227
VI.	BIBLIOGRAPHIE	230
	ANNEXES	260

INTRODUCTION

Le cancer représente la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme en France, derrière les maladies cardiovasculaires. (1) L'incidence du cancer en France a été évaluée à 433 136 nouveaux cas en 2023, et il a été estimé, en 2017, à 3,8 millions le nombre de Français qui ont ou déjà eu un cancer au cours de leur vie.

Ces dernières années, le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses, notamment en immunothérapie et en thérapies ciblées, a permis d'améliorer la prise en charge du cancer, en augmentant considérablement les taux de survie et la qualité de vie des patients. (2) Toutefois, ces traitements sont fréquemment accompagnés d'effets indésirables majeurs, en sus des symptômes associés au cancer, tels que des nausées, des vomissements, de l'anxiété, de la fatigue, des troubles du sommeil, etc. Par ailleurs, s'ajoutant aux effets indésirables liés aux traitements, le cancer en lui-même peut aussi avoir un impact émotionnel significatif sur la qualité de vie des patients.

Pour atténuer ces effets, entre 30 à 60% des patients atteints de cancer se tournent vers des thérapeutiques complémentaires interprétées par les patients comme « plus naturelles », telle que l'aromathérapie. (3) Certaines études scientifiques réalisées auprès de ces patients ont pu mettre en avant un potentiel bénéfique des huiles essentielles sur le bien-être émotionnel et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer, en contribuant notamment à la réduction de l'anxiété, l'amélioration du sommeil, ainsi qu'au soulagement des nausées et vomissements. (4-7)

Face à la montée de l'intérêt des patients pour ces traitements complémentaires, l'équipe du département de soins de support de l'IUCT Oncopole (centre de santé spécialisé en cancérologie à Toulouse) a souhaité intégrer l'aromathérapie comme un outil supplémentaire d'accompagnement des patients.

Pour mettre en place ce projet, une collaboration étroite a été réalisée entre un médecin de soins de support, une pharmacienne hospitalière et les équipes soignantes de différents services désireux de proposer de nouveaux accompagnements. L'objectif de ce projet est de proposer, de façon sécurisée, des

mélanges établis d'huiles essentielles pour administration par diffusion olfactive, en complément des traitements standards (traitements médicamenteux et suivi psychologique), afin d'améliorer les symptômes anxieux chez des patients hospitalisés atteints de cancer. Cela passe, en amont, par l'analyse détaillée des composants de chaque huile essentielle et de leurs risques d'interactions par la pharmacie. Puis au moment de la mise en place, les équipes soignantes ont pour mission de respecter les règles d'utilisation, les précautions d'emploi et les contre-indications (y compris pour les soignants).

Ce projet permet ainsi de sensibiliser le patient à la nécessité d'utilisation de l'aromathérapie dans un cadre sécurisé, et complété par le développement d'une application numérique d'accompagnement des patients sur cette thématique, utilisable à leur domicile.

I. GENERALITES SUR LE CANCER

1. Définitions du cancer

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le cancer comme suit :

« Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales, à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès par cancer. » (8)

La définition du cancer par l'institut national du cancer (INCa) :

« Maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques, pour aller former une autre tumeur (métastase). » (9)

Les cancers représentent donc un ensemble de maladies caractérisé par une croissance cellulaire incontrôlée et une multiplication anarchique de cellules anormales capable d'échapper au système cellulaire et à l'apoptose.

2. Processus de formation d'un cancer

La formation du cancer peut être soit causée par l'apparition de mutations au niveau de l'ADN, soit par une instabilité génétique d'une cellule initialement normale qui a entraîné une perte du contrôle du cycle cellulaire et de résistance à l'apoptose. Ces changements vont transformer la cellule normale en cellule cancéreuse, c'est-à-dire qu'elle va se différencier des cellules normales en proliférant de façon anarchique pour former un amas de cellules qu'on appelle tumeur.

Les cellules cancéreuses, tout comme les cellules normales, nécessitent des apports en oxygène et en éléments nutritifs qui sont fournis par les vaisseaux sanguins pour pouvoir survivre. À mesure que la tumeur grossit, ses besoins en oxygène et en éléments nutritifs vont augmenter également. De ce fait, les cellules cancéreuses vont envoyer des signaux à la tumeur afin de former de nouveaux vaisseaux sanguins pour parvenir à ses nouveaux besoins, c'est ce qu'on appelle l'angiogenèse.

Une tumeur peut ensuite évoluer et aller envahir d'autres parties de l'organisme. Pour cela, les cellules cancéreuses vont être capables de se détacher de la tumeur primaire, autrement dit la tumeur présente dans la localisation d'origine et qui est le point de départ du cancer. Puis ces cellules cancéreuses vont aller migrer dans d'autres parties du corps, via les vaisseaux sanguins ou via le système lymphatique, pour créer une nouvelle tumeur, c'est ce que l'on appelle les métastases.

Toutefois, il est important de noter que toutes les tumeurs ne sont pas toujours cancéreuses. Il existe deux types de tumeurs, et on va pouvoir différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne par leurs caractéristiques distinctes suivantes :

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après excision complète	Excision complète difficile Récurrence possible après excision supposée complète
Pas de métastase	Métastase

En résumé, les tumeurs bénignes sont une multiplication excessive de cellules normales qui vont former une masse non cancéreuse (par exemple : les grains de beauté, les verrues, etc.). Les tumeurs malignes sont aussi une multiplication excessive de cellules qui vont former une masse, mais contrairement aux tumeurs bénignes, cette masse est formée de cellules anormales qui vont proliférer rapidement, de façon anarchique, à l'origine de cancers. Par la suite, cette tumeur maligne pourra acquérir la capacité d'aller envahir les tissus alentours et potentiellement envahir d'autres organes pour former des métastases.

3. Traitements

Le traitement du cancer va dépendre de sa typologie, de son stade, de sa localisation mais aussi du profil du patient (son âge, la présence d'autres maladies, etc.). Les principales stratégies thérapeutiques sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie ainsi que la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le choix de la stratégie thérapeutique va être déterminé et proposé par une équipe médicale multidisciplinaire composée généralement d'un oncologue, d'un chirurgien, d'un radiologue et d'autres professionnels de santé. L'objectif du traitement sera soit de supprimer la tumeur, soit de contrôler sa croissance, soit de soulager les symptômes et d'assurer une meilleure qualité de vie.

Un diagnostic précoce du cancer permet une meilleure prise en charge puisqu'il permet de traiter le cancer à un stade précoce avant qu'il ne soit invasif. Ce qui offre également la possibilité d'avoir recours à des traitements moins agressifs et plus efficaces, permettant d'accroître les chances de guérison. C'est pourquoi, il est crucial de sensibiliser à l'importance du dépistage précoce afin de réduire l'impact du cancer sur les populations.

3.1. La chirurgie

La chirurgie est un traitement local et utilisée dans le plus grand nombre de cas.

Elle peut être réalisée pour répondre à divers objectifs :

- **Préventif** : Dans certains cas, la chirurgie peut être utilisée pour enlever les cellules précancéreuses (ex : néoplasie du col utérin au niveau du col de l'utérus, le plus souvent générées par une infection par le papillomavirus) ou en cas de haut risque de développement du cancer (ex : ablation du côlon lors d'une polypose adénomateuse familiale qui est une mutation génétique et prédispose à un haut risque de cancer du côlon).

- **Diagnostic** : Dans ce cas, un échantillon de tissus est prélevé pour l'analyser afin de confirmer le diagnostic. C'est ce qu'on appelle la biopsie.
- **Curatif** : Dans les stades les plus précoces, la chirurgie peut être utilisée dans l'objectif de guérir le cancer en éliminant complètement toutes les cellules cancéreuses. C'est-à-dire que l'on va venir retirer la tumeur, et dans certains cas, les ganglions lymphatiques avoisinants. On utilise les termes de « exérèse » ou « ablation » de la tumeur.
- **Optimisation de l'action de la chimiothérapie ou de la radiothérapie** : Dans le cas de cancers avancés, sensibles à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, la chirurgie va être utilisée pour réduire la taille de la tumeur et améliorer la réponse aux traitements.
- **Palliatif** : Concerne les cas de cancers à un stade avancé et difficiles à traiter. Ici la chirurgie sera utilisée afin de soulager la douleur liée à la taille de la tumeur ou à faciliter le fonctionnement de l'organe atteint.

3.2. La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement du cancer qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses ou pour bloquer leur reproduction. Elle peut être utilisée soit à visée curative seule ou en complément de la chimiothérapie et/ou chirurgie, soit à visée palliative.

Il existe différents types de radiothérapies :

- **La radiothérapie externe** : les rayons sont émis par une source externe dirigés vers la zone du corps où se trouve la tumeur, traversant la peau du patient pour atteindre leur cible.
- **La radiothérapie interne ou curiethérapie** : cette fois, les rayonnements vont être émis à partir d'une source placée directement à l'intérieur ou à proximité de la tumeur. C'est un traitement que l'on utilise plutôt dans le cas de cancers localisés.

3.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie (aussi appelée plus communément « chimio ») est une méthode de traitement du cancer qui utilise les médicaments afin de : soit détruire directement les cellules cancéreuses, soit empêcher leur multiplication.

Dans la grande majorité des cas, la chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse. Mais dans certains cas, elle peut être administrée par voie orale ou par voie sous-cutanée. On parle alors de traitement systémique, car la chimiothérapie agit par voie générale, contrairement à la chirurgie et la radiothérapie qui sont des traitements locaux.

La chimiothérapie peut être utilisée dans différents contextes :

- **Chimiothérapie néoadjuvante** : Ici, le traitement est principalement assuré par chirurgie. La chimiothérapie va être utilisée en amont de la chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur et faciliter son ablation.
- **Chimiothérapie adjuvante** : La chimiothérapie sera utilisée après la chirurgie afin de détruire les cellules cancéreuses restantes et réduire les risques de récurrence.
- **Chimiothérapie palliative** : dans les cas de cancers avancés où la guérison n'est plus possible, la chimiothérapie va être utilisée dans le but de limiter la croissance tumorale, de soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie du patient.

Il est possible aussi que la chimiothérapie soit utilisée en traitement unique (appelée chimiothérapie exclusive) ou en association avec la radiothérapie (appelée radiochimiothérapie).

Il existe un grand nombre de médicaments de chimiothérapie, et généralement ces médicaments sont prescrits en association les uns avec les autres dans les protocoles de chimiothérapie.

Parmi les médicaments de chimiothérapie, on retrouve quatre grands groupes que nous allons décrire ci-dessous : les médicaments cytotoxiques, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

3.3.1. Médicaments cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques sont des substances qui interagissent avec le processus de multiplication cellulaire entraînant la mort des cellules, soit en modifiant directement ou indirectement l'ADN, soit en altérant les capacités de mitose des cellules tumorales. Ces médicaments vont donc s'attaquer aux cellules avec un fort potentiel prolifératif incluant les cellules tumorales, mais aussi les cellules saines (principalement les cellules de la moelle osseuse, des muqueuses digestives et cutanées). Ceci explique la toxicité importante des médicaments cytotoxiques et leurs nombreux effets indésirables. On peut citer parmi les plus fréquents :

- Des troubles hématologiques tels que l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie notamment.
- Une toxicité cutanéomuqueuse et des phanères : on peut retrouver, par exemple, une xérose cutanée, le syndrome main-pied, une alopecie, des mucites, etc.
- Des troubles digestifs avec, par exemple, des diarrhées, nausées et vomissements.

3.3.1.1. Agents alkylants

Les alkylants sont des molécules qui agissent en se liant de façon covalente directement à l'ADN, conduisant à un encombrement stérique ou à des coupures de l'ADN. L'accumulation de cassures de l'ADN entraîne une augmentation de facteurs de croissances pro-apoptotiques induisant la mort cellulaire par apoptose.

Parmi les médicaments alkylants, on retrouve différentes catégories :

- **Les analogues de moutardes azotés** : cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, chlorambucil par exemple.

- **Les nitrosourées** : carmustine, lomustine, etc.
- **Autres** : on peut citer par exemple la mitomycine C et le busulfan.

3.3.1.2. Dérivés du platine

Les dérivés du platine sont des voisins des alkylants puisqu'ils fonctionnent sur pratiquement le même principe, c'est-à-dire qu'ils vont aussi être capables de se lier directement à l'ADN pour former des adduits qui vont venir inhiber la réplication de l'ADN, pour aboutir à l'apoptose de la cellule.

Il existe trois médicaments anticancéreux dérivés du platine :

- Cisplatine, indiqué dans les tumeurs solides (testicules, ovaires, ORL, ...).
- Carboplatine, indiqué dans le cancer des ovaires et du poumon.
- Oxaliplatine que l'on retrouve dans les cancers colorectaux principalement.

3.3.1.3. Antimétabolites

Les antimétabolites vont aussi agir sur la synthèse de l'ADN en interférant avec la formation de constituants de l'ADN : soit par l'incorporation frauduleuse dans l'ADN ou dans l'ARN d'analogues de bases puriques ou pyrimidiques, soit par l'inhibition d'enzymes indispensables à la synthèse d'acides nucléiques, comme les folates.

On retrouve alors :

- **Antipuriques** : par exemple la mercaptopurine et la fludarabine.
- **Antiprimidiques** : fluorouracile, capécitabine, cytarabine, gemcitabine par exemple.
- **Antifolates** : par exemple le méthotrexate, pemetrexed, raltitrexed.
- **Autres** : hydroxyurée ou hydroxycarbamide.

3.3.1.4. Agents intercalants

Les agents intercalants fonctionnent en interagissant avec des enzymes impliqués dans la réplication, la transcription, la séparation des chromosomes, etc. Ces agents intercalants vont générer des coupures de l'ADN entraînant par la suite la mort cellulaire.

On y retrouve deux groupes de médicaments :

- **Inhibiteurs de la topoisomérase I, qui sont dérivés de la camptothécine** : par exemple l'irinotécan et le topotécan.
- **Inhibiteurs de la topoisomérase II avec les anthracyclines**, par exemple la doxorubicine, l'épirubicine, ... ou d'autres comme l'étoposide.

3.3.1.5. Les antimétopiques ou les « poisons du fuseau »

Les médicaments antimétopiques, aussi appelés « poisons du fuseau », sont des molécules anticancéreuses, dérivées de plantes, qui vont agir en inhibant la mitose cellulaire par :

- Inhibition de la polymérisation du fuseau mitotique par interaction avec la tubuline I, c'est le cas des **vinca-alkaloïdes** dérivés de la pervenche de Madagascar : par exemple la vinorelbine, la vincristine ou la vinblastine.
- Inhibition de la dépolymérisation du fuseau mitotique par interaction avec la tubuline II, c'est le cas des **taxanes** dérivées de l'If : par exemple le docétaxel et le paclitaxel.

3.3.2. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées désignent des molécules qui sont dirigées spécifiquement contre des cibles moléculaires présentes sur les cellules tumorales ou qui jouent un rôle dans la prolifération tumorale.

Elles vont donc pouvoir agir à différents niveaux de la cellule :

- En stoppant la multiplication des cellules tumorales, en agissant sur les facteurs de croissance tumoraux et leurs récepteurs,

- En diminuant la vascularisation de la tumeur par action anti-angiogénique,
- En stimulant la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses, voire en induisant leur apoptose.

On peut distinguer les thérapies ciblées en deux grandes catégories :

- **Anticorps monoclonaux** : ils vont s'attaquer à une cible spécifique présente à la surface cellulaire par réaction antigène-anticorps. Ces médicaments se terminent par [-MAB] et sont utilisés principalement par voie intra-veineuse.
- **Médicaments à petites molécules** : ils vont traverser la membrane cellulaire pour agir à l'intérieur de la cellule afin de bloquer une étape du processus de reproduction ou causer la mort de la cellule tumorale. Généralement, ces petites molécules agissent en inhibant l'activité de protéines oncogéniques, notamment les kinases telles que les kinases de tyrosine, sérine ou de thréonine. Ces médicaments contiennent principalement le suffixe [-NIB] et sont généralement administrés par voie orale.

Les thérapies ciblées sont, dans la grande majorité des cas, prescrites dans le traitement de tumeurs malignes à un stade avancé.

3.3.3. Hormonothérapie

Certains cancers sont sensibles aux hormones, notamment les cancers gynécologiques et prostatiques. Ce qui signifie que la présence d'hormones naturellement produites par l'organisme, telles que les hormones féminines (œstrogène, progestérone) ou masculines (testostérone) entraîne une stimulation de la croissance de ces cellules cancéreuses.

L'hormonothérapie est un traitement qui va empêcher la stimulation hormonale en bloquant ou en réduisant l'action de ces hormones sur la croissance tumorale.

Cette thérapie est donc indiquée dans les cancers qui sont dit hormonosensibles ou hormonodépendants. Il existe deux types d'hormonothérapie : l'hormonothérapie non médicamenteuse par intervention chirurgicale (ex :

ovariectomie, on retire la glande sécrétrice de l'hormone) ou par radiothérapie (ex : irradiation de la glande sécrétrice de l'hormone) et l'hormonothérapie médicamenteuse.

Parmi les traitements médicamenteux d'hormonothérapie, on retrouve :

- **Les anti-œstrogènes** : qui vont venir prendre la place des œstrogènes au niveau des récepteurs hormonaux présents à la surface des cellules afin de bloquer leur effet stimulant sur les cellules cancéreuses. On peut citer par exemple le tamoxifène ou le fulvestrant.
- **Les anti-aromatases ou inhibiteurs de l'aromatase** : ils vont empêcher la synthèse d'œstrogènes en bloquant l'action d'une enzyme, l'aromatase qui permet la production d'œstrogènes à partir d'androgènes chez la femme ménopausée. On retrouve comme médicaments anti-aromatase : l'anastrozole, l'exémestane et le létrozole, par exemple.
- **Les analogues de la LH-RH** : ils vont agir sur l'hypophyse afin de stopper la production d'œstrogènes par les ovaires chez la femme non ménopausée. On peut citer comme analogues de la LH-RH, la goséréline et la leucoproréline.
- **Les anti-androgènes** : ils vont agir en bloquant les récepteurs aux androgènes et empêcher la stimulation des cellules cancéreuses par la testostérone. On retrouve, par exemple, l'acétate de cyprotérone, le bicalutamide ou encore l'abiratérone.

3.3.4. L'immunothérapie

Ce type de traitement repose sur la stimulation des défenses immunitaires, c'est-à-dire que contrairement aux autres traitements qui vont venir cibler directement les cellules cancéreuses, l'immunothérapie utilise le système immunitaire pour le rendre apte à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses.

On retrouve différents types d'approches d'immunothérapie.

- **Les immunomodulateurs non spécifiques** : ce sont des molécules qui participent naturellement au fonctionnement du système immunitaire. Elles sont sécrétées par l'organisme et vont permettre de renforcer la réponse immunitaire. C'est le cas des cytokines qui comprennent les interférons et les interleukines. Ces immunomodulateurs sont non spécifiques puisqu'ils vont stimuler le système immunitaire sans cibler spécifiquement la tumeur.
- **Inhibiteurs de « checkpoints » ou de points de contrôle immunitaires** : ces médicaments vont désactiver certains mécanismes d'inhibition du système immunitaire mis en place par les cellules cancéreuses pour échapper à celui-ci. On appelle ces mécanismes des « points de contrôle » (par exemple : CTLA-4, PD-1, PD-L1, ...). Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires jouent donc un rôle dans la réactivation de la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. On peut citer par exemple : le pembrolizumab, le nivolumab, l'ipilimumab, etc.
- **Thérapie cellulaire et CAR-T** : cette technique utilise les lymphocytes T du patient qui sont modifiés génétiquement en laboratoire afin de reconnaître des antigènes présents sur les cellules tumorales.
- **Vaccins thérapeutiques** : contrairement aux vaccins traditionnels, l'objectif de ce traitement ne va pas être de prévenir la maladie mais de traiter ou d'aider à traiter un cancer déjà présent. Le vaccin thérapeutique va venir stimuler le système immunitaire pour reconnaître et cibler spécifiquement les cellules cancéreuses, en injectant au patient des composants dérivés des cellules cancéreuses. C'est une approche encore en cours de développement et il n'existe aujourd'hui qu'un seul vaccin thérapeutique commercialisé, le Sipuleucel-T indiqué dans le cancer de la prostate. (10)

4. Principaux effets indésirables avec les anticancéreux

Les médicaments anticancéreux jouent un rôle crucial dans la prise en charge du cancer. Cependant, ces traitements ne sont pas sans conséquences, et il est essentiel de comprendre leurs effets indésirables afin d'assurer une meilleure gestion de ces derniers et de préserver une bonne qualité de vie pour les patients.

Les effets indésirables des anticancéreux sont dépendants du type de médicament, de leur posologie, de la durée de traitement et de la sensibilité individuelle du patient. Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on retrouve les troubles digestifs, les troubles hématologiques et les troubles cutanés. Ces effets indésirables s'expliquent notamment par la toxicité des médicaments cytotoxiques pour les tissus, en particulier les cellules avec un fort potentiel prolifératif.

Une surveillance des effets indésirables par l'équipe médicale est alors primordiale pour les patients sous traitements anticancéreux afin de garantir une gestion efficace de ces derniers, notamment par le fait que certains effets secondaires sont évitables ou peuvent être limités grâce à des traitements préventifs ou simplement via des conseils pratiques. Et surtout, en raison du fait qu'une partie de ces effets indésirables peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient et ainsi nécessiter un ajustement de posologie, voire l'arrêt du traitement.

Dans ce chapitre, nous aborderons les effets indésirables les plus fréquents retrouvés avec les traitements anticancéreux.

4.1. Troubles digestifs

4.1.1. *Nausées et vomissements*

Les nausées et vomissements font partie des effets indésirables les plus courants dans le contexte d'un cancer. Ils peuvent être provoqués par différents facteurs tels que la chimiothérapie, la radiothérapie, la maladie elle-même, etc.

Concernant les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCI), on retrouve 3 grands types de nausées et vomissements (11) :

- **Les nausées et vomissements par anticipation** : ils surviennent avant une séance de chimiothérapie. Ils peuvent être liés au stress et à l'anxiété de la chimiothérapie et/ou à l'anticipation de la survenue d'effets indésirables avant même l'administration de traitement.
- **Les nausées et vomissements aigus** : ils se manifestent dans les 24 heures qui suivent l'administration du traitement.
- **Les nausées et vomissements retardés** : dans ce cas, les nausées et vomissements apparaissent au-delà des 24h suivant l'administration de la chimiothérapie.

Les risques de nausées et vomissements varient en fonction du ou des agent(s) de chimiothérapie, de l'association avec d'autres traitements émétisants, du dosage et de la sensibilité du patient. La très grande majorité des traitements anticancéreux possèdent un risque émétisant, bien que ce risque soit plus important pour certains traitements. Parmi les médicaments anticancéreux ayant un haut niveau émétisant, c'est-à-dire ayant un risque élevé de provoquer des nausées et vomissements, on retrouve notamment le cisplatine, le cyclophosphamide, la carmustine ainsi que la dacarbazine. (11)

4.1.2. Diarrhées

Comme les nausées et vomissements, la diarrhée est un effet indésirable fréquemment retrouvé avec les traitements anticancéreux.

Les diarrhées peuvent être induites par la plupart des médicaments de chimiothérapie, notamment la capécitabine, le 5-fluorouracil, l'irinotécan, certaines thérapies ciblées (ex : imatinib) ou encore le docétaxel. (12) En effet, la chimiothérapie peut affecter la muqueuse intestinale provoquant des diarrhées, et qui s'explique par la toxicité des médicaments anticancéreux pour les cellules qui se divisent rapidement, notamment celles du tube digestif. D'autres facteurs que la chimiothérapie peuvent également entraîner des diarrhées, on peut citer notamment la radiothérapie, le cancer

lui-même (ex : cancer du côlon), des infections bactériennes ou virales, d'autres médicaments (ex : antibiotiques), le stress, etc.

L'évaluation de la diarrhée se fait en fonction de la fréquence des selles, leur aspect, les signes cliniques associés (fièvre, douleurs abdominales, déshydratation, nausées, vomissements, ...) et les signes biologiques associés (troubles ioniques, syndrome inflammatoire, ...). C'est un effet indésirable qui ne doit pas être négligé et qui est important de signaler à l'équipe médicale. Car, en plus d'affecter la qualité de vie du patient, elle peut entraîner des complications telles qu'une déshydratation, une malnutrition, des déséquilibres hydriques, une insuffisance rénale voire même mettre en jeu le pronostic vital du patient.

4.1.3. Constipation

La constipation est un problème qui peut être rencontré chez les personnes atteintes de cancer. Sa prise en charge est cruciale car la constipation provoque non seulement un inconfort pour le patient, mais également présente un risque d'occlusion intestinale.

Une constipation sera suspectée lorsque le rythme habituel des selles est perturbé, devenant anormalement espacé (ex : moins de trois selles par semaine) et lorsque leur consistance devient trop dure rendant la défécation difficile, voire douloureuse, avec une sensation d'évacuation incomplète. La constipation peut aussi être accompagnée d'une sensation d'inconfort abdominal, de crampes et de ballonnements. (13)

Les facteurs qui contribuent à la constipation dans le cadre du cancer sont divers. Ils comprennent les effets secondaires de certains médicaments de chimiothérapie (par exemple : la vinorelbine), la prise de médicaments autres que les anticancéreux (ex : opioïdes, certains antiémétiques, antidiarrhéiques, etc.), les habitudes alimentaires (alimentation faible en fibres ou faible en liquides, manque d'activité physique) ou encore le cancer lui-même.

4.2. Troubles hématologiques

La toxicité hématologique des médicaments anticancéreux est l'un des effets indésirables les plus précoces et parmi les plus fréquents. Elle est due au fait que les médicaments de chimiothérapie ciblent les cellules qui se divisent rapidement, comprenant les cellules sanguines touchant en premier les leucocytes, puis les plaquettes et ensuite les érythrocytes.

Cette toxicité n'est pas à négliger et nécessite une surveillance étroite, pouvant contraindre à des ajustements de dose ou des changements de thérapie.

4.2.1. Toxicité sur les leucocytes

C'est le trouble hématologique le plus fréquent. C'est un effet indésirable que l'on retrouve essentiellement avec les médicaments cytotoxiques ainsi que quelques thérapies ciblées.

La toxicité sur les leucocytes se manifeste par une baisse du nombre de globules blancs (leucopénie), et en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie). Cette baisse augmente le risque d'infections par diminution des capacités de défense de l'organisme. On parle de neutropénie lorsque la diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieure à $1\ 700/\text{mm}^3$ ou 1,7 G/L, et d'agranulocytose aiguë lorsque les taux de PNN sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$ ou 0,5 G/L. (14)

Au vu du risque infectieux, une surveillance accrue de la température sera préconisée. En cas d'apparition de fièvre, il sera essentiel de contacter immédiatement l'équipe médicale car cela peut être un signe d'infection. Une numération formule sanguine ainsi que la recherche de la présence d'une infection seront alors réalisées. En cas de détection d'une agranulocytose aiguë, une hospitalisation sera nécessaire compte tenu de la gravité pour le pronostic vital du patient.

4.2.2. Toxicité sur les plaquettes

La toxicité affectant les plaquettes se présente sous forme d'une diminution du nombre de cellules plaquettaires, appelée thrombopénie. Elle se manifeste par une baisse des plaquettes en dessous de 150 G/L, et en oncologie le seuil utilisé est inférieur 100 G/L. Les plaquettes sont responsables de la coagulation du sang et leur diminution accroît alors le risque d'hématomes et de saignements. (15)

Les signes évocateurs d'une thrombopénie peuvent être des signes d'hémorragies cutanéomuqueux (gingivorragies, pétéchies, hématomes, ...), des saignements anormaux (épistaxis, rectorragies, hématuries, métrorragies, ...), etc. En cas de thrombocytopénie sévère, il y a un risque de saignement grave au niveau du tube digestif ou du cerveau. (16)

4.2.3. Toxicité des érythrocytes

La toxicité des érythrocytes se caractérise par une anémie, c'est-à-dire par une diminution du nombre de globules rouges dans le sang, pouvant être causée par les traitements anticancéreux, mais aussi par le cancer lui-même, ou d'autres facteurs (carence en certains nutriments comme le fer, pertes de sang importantes, certaines maladies chroniques, comme par exemple une maladie rénale).

La principale conséquence d'une anémie est un apport insuffisant en oxygène pour les tissus et les organes qui va se manifester par différents symptômes : asthénie, pâleur de la peau, malaise, sensation de froid, etc. Et dans certains cas, cela peut entraîner une dyspnée, une tachycardie, voire une décompensation cardiaque pour les cas les plus graves.

4.3. Toxicités cutanéomuqueuses et des phanères

4.3.1. Les éruptions cutanées

Les éruptions acnéiformes, aussi appelées folliculites, se caractérisent par des papules folliculaires qui peuvent évoluer en pustules dénuées de comédons. Elles sont généralement situées au niveau des zones séborrhéiques du corps telles que le visage, le cuir chevelu, le décolleté, le dos et peuvent être associées à des sensations de démangeaison, de brûlure voire des douleurs. (17)

Ces éruptions papulo-pustuleuses apparaissent généralement dans les trois premières semaines de traitement et sont réversibles après son arrêt. Elles touchent une majorité de patients traités par thérapies ciblées, et en particulier les inhibiteurs de tyrosine-kinase et les anti-EGFR. C'est un effet indésirable directement lié à l'action du traitement et est un reflet de son efficacité. (17)

4.3.2. Xérose cutanée

La xérose cutanée désigne une sécheresse de la peau mais aussi des muqueuses, associée à un prurit, et pouvant aller jusqu'à l'apparition de fissures ou de crevasses. On la retrouve principalement dans le traitement de thérapies ciblées mais aussi dans l'hormonothérapie, notamment avec les anti-aromatases.

C'est un effet indésirable qui peut être très inconfortable pour le patient et sa prise en charge se fait essentiellement par le biais de soins d'hygiène.

4.3.3. Syndrome main-pied

Le syndrome main-pied est caractérisé par une érythrodysesthésie palmo-plantaire, c'est-à-dire par une inflammation de la paume des mains et de la plante des pieds, qui peuvent présenter des rougeurs, des œdèmes, des douleurs, une paresthésie, des desquamations, voire des ulcérations. En fonction de la sévérité des symptômes, cela peut aller de l'inconfort pour le patient, dans les cas les moins sévères, à une incapacité à exécuter des activités de la vie quotidienne pouvant

entraîner l'arrêt du traitement anticancéreux lorsque que l'atteinte est trop importante et/ou trop handicapante.

C'est un effet indésirable que l'on retrouve principalement avec certains traitements cytotoxiques (exemple : le 5-fluorouracile, la capécitabine, la doxorubicine, ...) ainsi que certaines thérapies ciblées (exemple : le sorafenib, sunitinib, ...).

4.3.4. Radiodermites

La radiodermite regroupe l'ensemble des lésions cutanées provoquées par la radiothérapie. En effet, l'exposition à des rayonnements ionisants provoque une réaction inflammatoire de la peau qui se manifeste par des rougeurs, des démangeaisons, des sensations de chaleur, et, dans les cas les plus sévères par des desquamations, voire des ulcérations de la peau.

4.3.5. Alopécie

L'alopécie correspond à la perte partielle ou totale des cheveux, pouvant parfois s'accompagner d'une perte de poils sur l'ensemble du corps (cils, sourcils, aisselles, etc.). C'est un effet secondaire fréquent des traitements anticancéreux, aussi bien dans la chimiothérapie cytotoxique, que l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie (lorsque la zone concernée est proche du cuir chevelu ou quand les doses d'irradiation sont importantes), l'immunothérapie et parfois même la chirurgie.

C'est l'une des toxicités les plus redoutées suite aux traitements anticancéreux puisque c'est un effet indésirable difficile à vivre pour les patients du fait qu'il peut affecter l'estime de soi et avoir un impact psychosocial. Toutefois, l'alopécie est quasiment toujours réversible et les cheveux peuvent repousser dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement alopeciant, avec parfois un changement de texture et/ou de couleur de cheveux. (18)

4.3.6. Mucites

Les mucites sont l'une des principales toxicités aux traitements anticancéreux. Elles peuvent survenir suite à un traitement de chimiothérapie (notamment avec les cytotoxiques) et/ou de radiothérapie (particulièrement la radiothérapie au niveau des voies ORL).

Les mucites correspondent à une inflammation des muqueuses touchant principalement la cavité buccale (stomatite), et pouvant s'étendre jusque dans les muqueuses gastriques, intestinales et colorectales. Elles se manifestent par des rougeurs avec une sensation de brûlure et de douleurs, des difficultés à déglutir, des irritations, voire des ulcérations et pouvant aller jusqu'à des nécroses pour les cas les plus sévères. (19) C'est un effet indésirable à ne pas sous-estimer car, en plus d'avoir un impact sur la qualité de vie du patient, les mucites peuvent entraîner une dénutrition sévère nécessitant une alimentation par voie parentérale (du fait que l'alimentation par voie orale devienne trop douloureuse voire impossible).

Un examen complet de l'état bucco-dentaire peut être demandé, avant la mise en place d'un traitement oncologique. La mise en place de mesures préventives est essentielle pour limiter la survenue et la sévérité de mucites, qui consistent en une hygiène bucco-dentaire stricte. (17)

En cas de présence de mucites, surtout en présence de douleurs diffuses ou de brûlure, il sera essentiel d'en informer l'équipe médicale pour optimiser sa prise en charge.

4.3.7. Toxicité unguéale

La toxicité unguéale désigne les effets indésirables qui affectent les ongles des doigts mais aussi des orteils. Ces effets indésirables peuvent inclure des paronychies (inflammation de la peau autour de l'ongle), des onycholyses (décollement de la partie distale de l'ongle), des mélanonychies (modifications de la couleur de l'ongle) ou l'apparition de lignes caractéristiques sur l'ongle (lignes de Beau) qui peuvent avoir un impact sur la qualité de vie du patient.

Cette toxicité unguéale peut être observée avec la chimiothérapie conventionnelle, en particulier les taxanes (ex : docétaxel, paclitaxel), ainsi qu'avec certaines thérapies ciblées notamment les anti-EGFR (ex : afatinib, erlotinib).

4.4. Toxicité cardiovasculaire

La toxicité cardiovasculaire des médicaments anticancéreux fait référence aux effets indésirables qui peuvent affecter le cœur et les vaisseaux sanguins. Elle représente l'une des complications les plus préoccupantes, et peut concerner une majorité des traitements oncologiques (cytotoxiques, thérapies ciblées, hormonothérapie et immunothérapie).

Les mesures préventives de la toxicité cardiaque reposent sur des contrôles réguliers des fonctions cardiovasculaires, avant et pendant le traitement.

Parmi les effets indésirables de toxicité cardiovasculaire, on peut citer par exemple l'insuffisance cardiaque qui concerne principalement les anthracyclines mais aussi les agents intercalants, les inhibiteurs de tyrosine-kinase, les anticorps monoclonaux et l'interféron alpha. Des contrôles réguliers de la fonction cardiaque sont indispensables à l'initiation et au cours du traitement, comprenant une surveillance de l'ECG (électrocardiogramme) ainsi qu'une échographie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). (20) Une autre toxicité cardiovasculaire retrouvée dans les traitements anticancéreux, est l'hypertension artérielle. Elle survient principalement avec les médicaments anti-angiogéniques tels que le sunitinib et le sorafénib, qui peuvent entraîner une augmentation de la pression artérielle. Une surveillance régulière de la tension artérielle sera alors recommandée lors de la prise de ces médicaments.

4.5. Autres effets indésirables

Neurotoxicité

La neurotoxicité est une atteinte au niveau du système nerveux pouvant avoir un impact sur la qualité de vie du patient.

On retrouve deux types de toxicité neurologique chimio-induite :

- Toxicité neurologique centrale : concerne les médicaments qui ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique comme les alkylants, les dérivés du platine, les antimétabolites et certaines thérapies ciblées. Cette toxicité peut se manifester par des céphalées, des troubles de la conscience, des convulsions, un déficit moteur ou encore des anomalies du comportement. (21,22)
- Toxicité neurologique périphérique : les symptômes de cette toxicité sont caractérisés par une neuropathie périphérique avec des paresthésies de type fourmillements ou picotements, des dysesthésies, des engourdissements et des douleurs neuropathiques. Elle concerne les médicaments anticancéreux suivants : poisons du fuseau (taxanes, vinca-alkaloïdes), sels de platine et certaines thérapies ciblées (bortézomib, thalidomide, ...). (23)

Néphrotoxicité

La toxicité rénale ne fait pas partie des toxicités les plus fréquentes avec les médicaments anticancéreux, en revanche elle peut s'avérer être un effet indésirable grave. Parmi les médicaments anticancéreux, le cisplatine est un médicament anticancéreux dont l'un de ses principaux effets indésirables est sa néphrotoxicité.

Une évaluation des fonctions rénales sera mise en place avant l'initiation du traitement et sera continuée tout au long. Ainsi, en fonction des résultats, la posologie du médicament anticancéreux pourra être adaptée. L'instauration de mesures préventives de la toxicité rénale, telle qu'une bonne hydratation ainsi qu'une surveillance biologique régulière, est essentielle pour éviter une atteinte rénale. (24)

Hépatotoxicité

Les traitements anticancéreux peuvent être responsables d'une certaine toxicité hépatique. Un bilan hépatique sera réalisé avant le début du traitement et une

surveillance des fonctions hépatiques par bilan biologique, voire par imagerie, pourra être mise en place afin de minimiser les risques de toxicités hépatiques.

En fonction de l'atteinte hépatique, un ajustement de posologie pourra s'avérer nécessaire.

Fatigue

La fatigue est un effet secondaire très fréquent chez les patients recevant un traitement anticancéreux. Elle peut être induite par plusieurs facteurs : le cancer lui-même, les traitements (que ce soit les traitements anticancéreux ou de support), l'état émotionnel (anxiété, stress, ...), les habitudes de vie (sommeil, alimentation, ...), etc.

Réactions d'hypersensibilité

L'hypersensibilité médicamenteuse est une réponse du système immunitaire à un médicament spécifique. Ces réactions peuvent se produire de différentes manières et à des degrés différents, allant d'une éruption cutanée de type urticaire, à des difficultés respiratoires, des gonflements du visage, voire à une anaphylaxie pouvant être mortelle.

Stérilité

Les traitements anticancéreux peuvent présenter une toxicité gonadique autant chez l'homme que chez la femme, entraînant des problèmes de fertilité. Cette toxicité va varier en fonction du type de molécule utilisée, du dosage administré, de l'âge du patient, etc. Par ailleurs, l'atteinte tumorale d'organes reproducteurs peut aussi avoir un impact sur la fertilité du patient du fait de sa localisation.

Hormonothérapie

Les effets indésirables retrouvés avec l'hormonothérapie sont liés à des perturbations hormonales telles que l'apparition de bouffées de chaleur, une ménopause précoce, des dysfonctionnements érectiles, une perte de libido, une prise

de poids, une ostéoporose ainsi qu'une gynécomastie chez l'homme. Ces effets indésirables vont évidemment dépendre du type d'hormonothérapie, de sa dose ainsi que de facteurs individuels du patient.

5. Cancer, impact émotionnel et anxiété

Le cancer est une maladie qui affecte non seulement le corps, mais aussi l'esprit et les émotions. L'impact émotionnel provoqué par la maladie cancéreuse va être vécu différemment selon les individus, chaque personne éprouve et gère cet impact émotionnel de façon singulière. Ces réactions vont dépendre de divers facteurs, tels que le type et le stade du cancer, les traitements suivis, le soutien social de la personne, ainsi que la capacité de résilience propre à la personne. Par exemple, suite à l'annonce d'un cancer, certaines personnes peuvent éprouver des sentiments de choc et de déni, de peur, de tristesse, de culpabilité ou encore d'anxiété.

L'anxiété est l'un des sentiments les plus omniprésents dans le cancer. Selon l'AFSOS¹ 2013 sur les troubles anxieux et le cancer, il est défini que (25) :

« L'anxiété est une émotion adaptative ; c'est aussi un sentiment pénible et souvent indéfinissable de peur sans objet, ou appliqué de manière disproportionnée à des événements réels. »

L'anxiété est un phénomène physiologique naturel, touchant les patients à toutes les étapes du parcours : lors de l'annonce du diagnostic de la maladie cancéreuse, lors d'examens et de consultations de suivis par crainte de récurrence, lors de changements du processus de soin (nouveaux traitements, nouveaux examens), lors de chirurgie, lors de récurrence, lors d'apparition de métastases, ou encore lors de la fin des traitements où l'incertitude quant à l'avenir et la peur de récurrence peuvent devenir pesantes. De plus, cette anxiété peut être exacerbée par d'autres facteurs que la

¹ AFSOS = Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

maladie cancéreuse tels que des difficultés financières, familiales, professionnelles ou encore un sentiment d'isolement.

Toujours selon l'AFSOS 2013 sur les troubles anxieux et le cancer (25), on distingue 3 types d'anxiété selon la durée : l'anxiété aiguë qui dure quelques minutes à quelques heures, subaiguë qui peut durer quelques heures à quelques semaines, et chronique lorsque celle-ci est supérieure à 6 mois. La limite entre « anxiété physiologique normale » et « anxiété pathologique » (ou troubles de l'anxiété) est souvent floue. Il est considéré que lorsque l'anxiété est excessive et entraîne une souffrance clinique significative, un trouble anxieux peut alors être évoqué. (25)

La prévalence de l'anxiété chez les patients atteints de cancer est très variable. Elle va dépendre des méthodes de mesures utilisées, des critères diagnostiques et des échantillons. Selon une méta-analyse de Mitchell et al. (2011) réalisé sur 70 études comprenant 10 071 patients atteints de cancer, la prévalence de l'anxiété était de 10,3% en milieu oncologique et hématologique et de 9,8% en soins palliatifs. (26) Une autre méta-analyse plus récente de Amiri (2024) et incluant 84 études, a évalué une prévalence des symptômes et troubles anxieux à 23% chez des patients atteints de cancer, avec une prévalence plus élevée observé chez les patients atteints de cancers de l'ovaire, du sein et du poumon (27).

Il est important de reconnaître que l'anxiété est une réaction normale face à une maladie aussi complexe que le cancer. Elle ne doit pas être négligée ou ignorée, puisqu'elle peut avoir des répercussions variées sur sa prise en charge que ce soit par une perturbation des soins médicaux (ex : risque de défaut de compliance aux soins), une exacerbation de symptômes, une détérioration de la qualité de vie, etc. Il est alors crucial que les professionnels de santé soient attentifs à l'anxiété des patients et intègrent une approche globale dans leur prise en charge. Le cancer ne se limite pas qu'à une dimension physique : il s'agit d'une expérience globale qui nécessite une prise en charge alliant soins médicaux, soutien psychologique et accompagnement humain. D'autre part, le soulagement de l'anxiété par des médicaments expose à des risques d'effets indésirables et d'interactions. Cette notion souligne, d'autant plus, la nécessité d'une approche globale, et non uniquement axée sur des traitements médicamenteux.

II. GENERALITES SUR L'AROMATHERAPIE

1. Définitions

1.1. Définition de l'aromathérapie

L'aromathérapie se définit comme étant une médecine complémentaire dite « naturelle » basée sur l'utilisation d'huiles essentielles, dans le but de soigner, ou de prévenir certains symptômes. C'est une thérapie qui peut aussi bien agir sur la santé physique que sur la santé mentale. (28,29)

Le terme « aromathérapie » est créé en 1928 par René-Maurice Gattefosse, un Lyonnais qui menait des recherches sur les parfums. Lors d'un incident de brûlure sur la main, ce chercheur plongea, par reflexe, sa main dans un vase rempli d'huile de lavande. Suite à cela, il découvrit les bienfaits des huiles essentielles : cicatrisants, antiseptiques et calmants. (30,31)

1.2. Définitions d'une huile essentielle

Une huile essentielle est un liquide concentré, hydrophobe et volatile composé de substances actives naturelles extraites de plantes, et plus précisément d'organes producteurs de la plante.(28)

La Pharmacopée Européenne définit l'huile essentielle comme un « *produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une drogue végétale, botaniquement définie, par entraînement à la vapeur d'eau, par distillation sèche ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Les huiles essentielles sont séparées de la phase aqueuse, le cas échéant, par un procédé physique n'en modifiant pas significativement la composition.* » (32)

Le terme d'huile essentielle est défini selon l'AFNOR ISO 9235 de 2013, comme un « *produit obtenu à partir d'une matière première naturelle d'origine végétale, soit*

par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicerpe de fruits de citrus (agrumes), soit par distillation sèche, après séparation de l'éventuelle phase aqueuse par des procédés physiques. L'huile essentielle peut subir des traitements physiques n'entraînant pas de changement significatif de sa composition (par exemple : filtration, décantation, centrifugation). » (33)

En conclusion, l'aromathérapie est une branche de la phytothérapie étant donné qu'elle utilise des composés extraits de plantes et que les huiles essentielles représentent l'essence distillée de la plante. Toutefois, il est tout de même important de noter que les vertus et les indications d'une plante et de son huile essentielle peuvent être aussi bien similaires que complètement différentes du fait de leur mode d'extraction et donc de leur possibles différences de composition (cf. partie Mode d'obtention).

2. Identification d'une huile essentielle

Pour identifier une huile essentielle, il est important de regarder l'étiquette de l'huile essentielle afin de connaître ses différentes caractéristiques :

- La dénomination botanique :

L'identification d'une huile essentielle se fait par indication de sa dénomination botanique scientifique sur l'étiquette. Celle-ci est composée de deux termes, selon la nomenclature binomiale : le nom du Genre commençant par une lettre majuscule puis le nom de l'espèce, et le tout écrit en italique. (34) Parfois, il peut être mentionné aussi la sous-espèce (« ssp »), la variété (« var. ») ou le cultivar (« cv »).

Par exemple, si on recherche une « huile essentielle d'eucalyptus », il sera important de préciser l'espèce d'eucalyptus car le terme de « Eucalyptus » regroupe plus d'une centaine d'espèces de plantes qui ont des compositions et des indications plus ou moins différentes. Pour le traitement d'une infection bronchique, on utilisera les huiles essentielles *d'Eucalyptus radiata* ou *Eucalyptus globulus* qui sont reconnues pour

avoir des propriétés anti-infectieuses, expectorantes et anti-catarrhales grâce notamment à leur teneur en 1,8-cinéole. Alors qu'au contraire, l'utilisation d'huile essentielle d'*Eucalyptus dives*, qui est une huile essentielle connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, entrainerait peu d'amélioration de l'état infectieux bronchique du fait de sa composition très différente. (30,34–36)

- La partie de la plante extraite :

Les huiles essentielles sont synthétisées par les tissus sécréteurs de la plante qui se trouvent dans toutes les parties de la plante : des fleurs (ex : Camomille romaine), des feuilles (ex : Eucalyptus radié), de l'écorce (ex : Cannelle écorce de Ceylan), des racines (ex : Vétiver), des fruits (ex : Litsée citronnée), du zeste (ex : Mandarine), des rameaux (ex : Romarin), des aiguilles (ex : Sapin baumier), des rhizomes (ex : Gingembre) ou encore de la plante entière (ex : Menthe poivrée). (35)

La composition de l'huile essentielle peut être complètement différente en fonction de la partie de la plante dont elle sera extraite, même si celle-ci est extraite de la même espèce. On peut citer l'exemple de l'étude de 2011 de Marzoug et al., où il est démontré que la composition chimique et l'activité microbienne des huiles essentielles d'*Eucalyptus oleosa* étaient différentes en fonction de la partie de la plante extraite. (37) En effet, les différentes huiles essentielles d'*Eucalyptus oleosa* ont été extraites par hydrodistillation de tiges, de feuilles adultes, de fleurs immatures et de fruits, puis analysées par chromatographie pour déterminer leur composition chimique. Le composé principal des huiles essentielles de fleurs immatures, de tiges et de fruits était le 1,8-cinéole qui représente respectivement 47,0 %, 31,5 % et 29,1 % de la composition de ces huiles essentielles. Alors que dans l'huile essentielle de feuilles adultes, on retrouve principalement deux composés : le spathuléol (16,1%) et le γ -eudesmol (15,0%). Par la suite, ils ont comparé l'activité antioxydante et antimicrobienne de chaque huile essentielle. Ils ont trouvé que toutes les parties d'*Eucalyptus oleosa* présentaient une activité antimicrobienne, bien que les fleurs immatures aient présenté une plus grande prévalence d'activité. Cette activité antimicrobienne est suspectée d'être due à leur forte teneur en composés oxygénés (1,8-cinéole, p-cymène, spathuléol, γ -eudesmol). En effet, le 1,8-cinéole, le spathuléol, le p-cymène et l' α -pinène, que l'on retrouve dans la composition de ces

huiles essentielles, ont une activité antimicrobienne significative selon Nada et al. (38) et à Tabanca et al. (39). Ceci expliquerait que, du fait de leur composition chimique, les fleurs immatures aient eu une activité antimicrobienne plus élevée comparativement aux autres huiles.

Un autre exemple que l'on peut citer est celui de l'orange amère (*Citrus aurantium ssp amara L.*) dont les huiles essentielles se nomment différemment en fonction de la partie de la plante extraite : lorsqu'elle est extraite des fleurs on obtient « l'huile essentielle de Néoli » ayant des propriétés antidépressives, tranquillisantes et neurotoniques alors que lorsqu'on l'extrait des feuilles, elle donne « l'huile essentielle Petit grain Bigaradier » ayant des propriétés relaxantes, antispasmodiques et anxiolytiques.

- L'importance du chémotype

Pour une même plante, les composés actifs des huiles essentielles peuvent varier en fonction de son environnement : son lieu de culture, le climat, la composition du sol, son moment de récolte, etc. C'est la notion de « chémotype » ou de « chimiotype », c'est-à-dire que des huiles essentielles issues de la même espèce botanique peuvent se retrouver avec une composition chimique très différente, ainsi que des propriétés et des toxicités plus ou moins opposées. Ce principe de « chémotype » fut introduit en 1975 par le chercheur pharmacologue Pierre Franchomme, qui va déterminer la « carte d'identité chimique de la plante » en fixant le ou les composé(s) majoritaire(s) de l'huile essentielle. (30)

On peut citer par exemple le romarin officinal (*Rosmarinus officinalis L.*) qui est classé en 3 types de chémotypes principaux selon Napoli et al., 2010. (40) Ces chémotypes sont déterminés par un composé dominant différent en fonction de l'origine géographique, et par conséquent, les indications vont également pouvoir varier. (35,41,42)

- Chémotype *cineoliferum*, ou type eucalyptol (CT cinéole) : avec comme composé majoritaire le 1,8-cinéole, retrouvé au Maroc, en Tunisie ou encore en Italie. Cette huile essentielle est utilisée pour ses propriétés broncho-pulmonaires : expectorante, anti-catarrhale, mucolytique et antiseptique.

- Chémotype *camphoriferum* ou type camphre-borneol (CT camphre) : riche en camphre (> 20%) retrouvé principalement en Espagne. Cette huile essentielle possède des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques, elle est très utilisée dans le cas de rhumatismes.
- Chémotype *verbenoniferum* ou type verbénone (CT verbénone) : qui contient davantage de verbénone en comparaison avec les autres chémotypes, et qui est retrouvé par exemple en Corse. C'est une huile essentielle principalement utilisée comme hépato-protecteur.

Donc, si on recherche une huile essentielle de romarin officinal pour un effet hépato-protecteur, il faudra utiliser le *Rosmarinus officinalis CT verbenone* qui présente des propriétés spécifiques à cet effet, et non pas le *Rosmarinus officinalis CT camphre*, dont il a été démontré dans des études que la présence de camphre expose à une hépatotoxicité, et aurait donc l'effet inverse. (43)

Pour conclure, il est important de préciser sur l'étiquette le chémotype d'une huile essentielle puisque ses indications thérapeutiques peuvent varier, ainsi que ses précautions d'emplois. Une huile essentielle utilisée pour une indication thérapeutique sans considération de son chémotype pourrait s'avérer inefficace, voire toxique.

3. Mode d'obtention

En ce qui concerne la production d'huiles essentielles, il est défini dans la Pharmacopée Européenne que : (32)

« Les drogues végétales utilisées pour préparer des huiles essentielles sont de qualité appropriée et, le cas échéant, satisfont aux exigences des monographies de la Pharmacopée Européenne qui leur sont applicables.

Selon la monographie, la drogue végétale peut être fraîche, préfanée, fanée, partiellement séchée, séchée, entière, fragmentée, brisée ou coupée. » A l'exception des fruits du genre Citrus qui sont traités à l'état frais. (32)

Il existe différentes méthodes d'extraction des huiles essentielles que nous allons détailler ci-dessous.

3.1. La distillation à la vapeur d'eau

C'est le procédé le plus connu et le plus couramment utilisé.

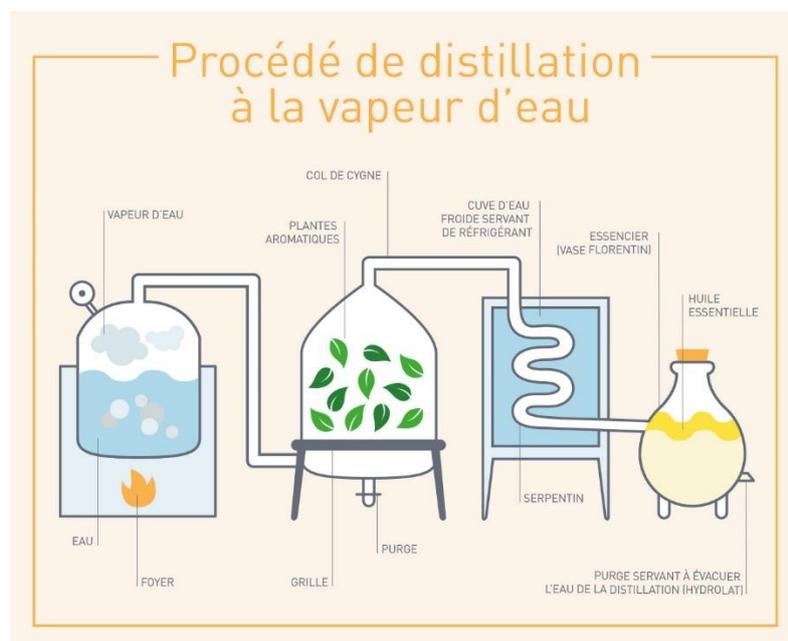


Figure 1 : Distillation à la vapeur d'eau (44)

La distillation à la vapeur d'eau ou entraînement à la vapeur d'eau en alambic est un mode d'extraction où la matière végétale n'est pas directement en contact avec l'eau. En effet, la matière végétale est placée dans un alambic où elle sera traversée par de la vapeur d'eau qui, grâce à l'effet de la chaleur et à la pression, va entraîner un éclatement des structures cellulaires de la plante, libérant ainsi l'huile essentielle et ses composés volatils jusqu'à une cuve de refroidissement. La cuve de refroidissement est composée d'un serpentin entouré d'eau froide, qui va permettre de condenser la vapeur d'eau riche en huiles essentielles en liquide. Ce liquide, formant un mélange d'eau et d'huiles essentielles, pourra ensuite être récupéré dans un

essencier où la phase organique (huile essentielle) sera séparée de la phase aqueuse (eau végétale) par décantation, les deux n'étant pas miscibles. (45,46)

L'extraction à la vapeur d'eau permet le plus souvent de recueillir 95% des molécules volatiles en seulement une demi-heure, avec en premier les notes de « tête » qui sont les molécules les plus légères (donc les plus volatiles) et qui suffisent aux besoins de l'industrie et de la parfumerie. En ce qui concerne le domaine de l'aromathérapie, l'extraction se fera le plus longtemps possible pour pouvoir récupérer la totalité des composants aromatiques volatils. (46)

Cette méthode permet de recueillir des composants qui ne sont pas présents dans la plante à l'origine, comme par exemple la molécule responsable de la coloration bleue de l'huile essentielle de *Matricaria chamomilla*, le chamazulène (qui est produit lors de la distillation). Et a contrario, d'autres composants présents dans la plante à l'origine ne seront pas retrouvés dans l'huile essentielle car trop lourds ou thermosensibles.

Ceci explique pourquoi les propriétés entre les huiles essentielles et leurs plantes peuvent différer.

De plus, cette technique d'extraction permet d'obtenir une meilleure qualité d'huile essentielle comparée à l'hydrodistillation (cf. partie ci-dessous sur l'hydrodistillation) du fait que la plante végétale ne soit pas directement en contact avec l'eau.

3.2. Hydrodistillation

L'hydrodistillation est la méthode d'extraction la plus archaïque, et est très proche de la méthode de distillation à la vapeur d'eau.

La différence entre cette méthode et la méthode précédente, est que la plante va être directement immergée dans de l'eau portée à ébullition produisant ainsi des vapeurs d'eau, et entraînant avec elles les substances volatiles de la plante. Par la suite, tout comme dans la distillation à la vapeur, la vapeur d'eau sera condensée dans

un réfrigérant et l'huile essentielle sera récupérée dans un essencier et va se séparer de l'eau par différence de densité.

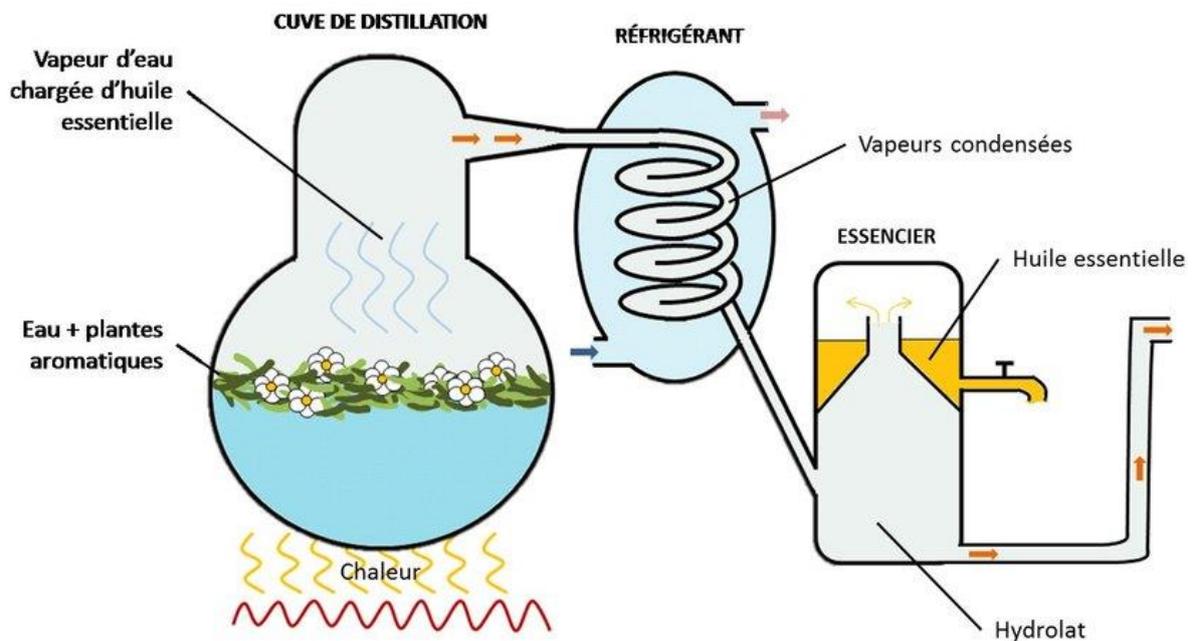


Figure 2 : Schéma du procédé d'hydrodistillation (47)

Cette méthode présente plusieurs avantages. Premièrement, l'hydrodistillation est une méthode dont l'installation est simple et présente un faible coût. En plus de cela, le fait que la matière végétale soit immergée dans l'eau, permet de mettre en place un brassage empêchant la formation de masse compacte où la vapeur d'eau ne pourrait pas passer et permettant ainsi d'obtenir un meilleur rendement (comparé à l'extraction à la distillation à la vapeur d'eau), c'est le cas par exemple des pétales de rose. De plus, une méthode se nommant la « cohobation » réside sur un principe de « recyclage » de l'eau aromatique. Certains principes actifs sont retenus dans l'eau d'entraînement tels que certaines substances odorantes surtout hydrophiles. L'objectif de la cohobation va être de récupérer l'eau aromatique à la fin de la première distillation suite à la séparation de la phase aqueuse et de l'huile essentielle, et directement de réinjecter dans l'alambic le mélange matière végétale/eau afin de limiter les pertes en substances.

En revanche, l'hydrodistillation est une méthode d'extraction plus lente que l'entraînement à la vapeur qui va alors nécessiter une demande en énergie plus importante contrebalançant le faible coût d'installation et de rendement évoqué précédemment. Le principal inconvénient de ce procédé est que la matière végétale baigne dans l'eau, entraînant une macération de la plante et pouvant conduire à des phénomènes d'hydrolyse, de dégradation, d'oxydation par exemple, qui peuvent alors nuire à la qualité de l'huile essentielle et entraîner des changements dans sa composition finale.

3.3. Distillation sèche

C'est un des trois modes d'extraction mentionnés dans la Pharmacopée Européenne avec l'entraînement à la vapeur d'eau et l'expression à froid. Elle est décrite dans la Pharmacopée Européenne comme une méthode permettant d'obtenir l'huile essentielle par « chauffage à haute température de la drogue végétale, sans ajout d'eau ni de vapeur d'eau, dans une installation appropriée. » (32) En effet, sous l'effet de la chaleur, l'huile essentielle va se libérer, et comme dans les méthodes précédentes, elle sera ensuite condensée dans un réfrigèrent puis récupérée dans un récipient.

La distillation sèche est une technique d'extraction très peu utilisée. On l'utilise plus particulièrement pour l'obtention d'huiles essentielles de cade et de bouleau.

3.4. L'expression à froid

L'extraction par expression à froid concerne les huiles essentielles des hespéridés, également connus sous le nom d'agrumes, tel que le citron, l'orange, la bergamote, etc.

C'est une méthode qui fonctionne par un procédé mécanique sans chauffage et qui consiste à briser les poches sécrétrices, situées dans les zestes du fruit (aussi appelées épicarpes en botanique), par une forte pression afin d'extraire l'essence de la plante. Le produit obtenu se nomme une « essence », et non une « huile essentielle » car c'est la substance odorante et volatile fabriquée naturellement par la plante, sans aucune modification du produit végétal qui peut intervenir par la méthode de distillation.

Ce procédé mécanique permet de conserver certaines molécules, notamment à l'origine de l'odeur caractéristique du fruit, qui sont thermosensibles et qui, extraites par distillation, deviennent des composés malodorants. Par ailleurs, il permet également de conserver d'autres composés qui ne peuvent être extraits par la distillation, tels que des molécules apolaires et non volatiles, on peut citer par exemple les furocoumarines, flavonoïdes, caroténoïdes, etc.

3.5. Autres méthodes d'extractions

D'autres méthodes d'extractions que celles citées ci-dessus peuvent être utilisées pour l'obtention d'une huile essentielle. On peut citer par exemple :

- La percolation : où le flux de vapeur traverse la plante du haut de la cuve vers le bas (et non du bas vers le haut contrairement à ce qu'on a vu avec les méthodes précédentes). Ce qui en sera extrait ne s'appellera pas « huile essentielle », mais « essence de percolation » car cette méthode permet d'extraire des composés non volatils et que l'on ne retrouve donc pas dans les huiles essentielles.
- L'enfleurage : C'est un procédé ancien utilisé en parfumerie. Il consiste le plus souvent à l'extraction de fleurs par la graisse et permet d'obtenir une « pommade florale » qui peut être utilisée pour les cosmétiques ou être traitées par de l'alcool qui va extraire les substances odorantes de la graisse pour donner ce qu'on appelle un absolu d'enfleurage.

- Extraction par solvant : c'est une méthode proche de l'enfleurage qui utilise des solvants volatils non aqueux (à la place de la graisse). L'extrait recueilli sera appelé une « absolue » et sera utilisé en parfumerie.
- Extraction par CO₂ supercritique : cette méthode utilise un gaz, le plus souvent le dioxyde de carbone (CO₂), dans des conditions de températures et de pressions qui vont lui permettre d'être dans un état intermédiaire aux phases gazeuse et liquide que l'on appelle « état supercritique ». Cet état va lui conférer une grande diffusibilité et solvatation.

4. Étapes de traitement

La Pharmacopée Européenne mentionne que les huiles essentielles peuvent subir des traitements après leur extraction afin de les purifier, tout en maintenant leur composition chimique.(32)

« Les huiles essentielles obtenues à partir des premières étapes de production peuvent être soumises à un traitement ultérieur approprié afin d'en éliminer les matières indésirables (matières insolubles, par exemple) ou l'eau résiduelle, sans en modifier significativement la composition. »

De plus, elle indique que des traitements post-extraction peuvent être réalisés afin de modifier la composition chimique de l'huile essentielle dans les cas suivants. (32)

« Une huile essentielle dont la composition a été significativement modifiée est qualifiée comme suit :

– Huile essentielle rectifiée : huile essentielle dont certains constituants ont été éliminés, en tout ou partie, par rectification.

– Huile essentielle déterpénée : huile essentielle dont les hydrocarbures monoterpéniques ont été éliminés, en tout ou partie, par rectification ou par tout autre procédé approprié.

– Huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée : huile essentielle dont les hydrocarbures monoterpéniques et sesquiterpéniques ont été éliminés, en tout ou partie, par rectification ou par tout autre procédé approprié.

– Huile essentielle privée de « x » ou partiellement privée de « x » : huile essentielle dont un ou plusieurs constituants donnés ont été éliminés, en tout ou partie, par rectification ou par tout autre procédé approprié. »

5. Techniques d'identification des composés des huiles essentielles

Ici nous allons parler de deux techniques d'identification qui sont mentionnées dans la Pharmacopée Européenne. Il s'agit de la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et la chromatographie en couche mince (CCM). Ces techniques sont utilisées pour l'identification des huiles essentielles et ses constituants mais aussi pour le contrôle qualité d'une huile essentielle.

La chromatographie est une technique séparative des composés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques. Le principe est de faire migrer les différents composés du mélange grâce à une phase mobile et de les faire passer au travers d'une phase stationnaire. Les composés seront alors séparés en fonction de leurs propriétés et affinités physico-chimiques avec les différentes phases, puis identifiés et analysés de manière qualitative et quantitative.

Chromatographie en phase gazeuse

Dans la chromatographie en phase gazeuse, l'huile essentielle est introduite dans le chromatogramme via un injecteur pour y être soumise à une température lui permettant de s'évaporer. Elle sera ensuite entraînée par la phase mobile, qui est un gaz, puis va passer au travers de la phase stationnaire, qui est une colonne solide. Cette dernière va retenir les molécules en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de leurs affinités, ce qui va donc permettre de séparer les différents

constituants de l'huile essentielle. Par la suite, les molécules seront identifiées et quantifiées à la sortie de la colonne, en fonction de leur temps de rétention par un détecteur qui va émettre un signal électrique analysé via un logiciel sur PC.

Chromatographie sur couche mince

Pour la chromatographie sur couche mince (CCM), l'huile essentielle sera appliquée sur une phase stationnaire, qui est une fine couche de matériau adsorbant (le plus souvent du gel de silice). La plaque de CCM est ensuite placée dans une chambre d'élution avec la phase mobile (un solvant organique) qui va migrer par capillarité vers le haut et entraîner avec elle, les composés de l'huile essentielle en fonction de leurs affinités pour la phase mobile et stationnaire. La plaque de CCM est retirée de la chambre d'élution dès que le solvant atteint le haut de la plaque pour ensuite être chauffée et séchée. La détection des composés se fait ensuite soit directement à la lumière blanche ou sous irradiation UV, soit en utilisant des révélateurs, et l'analyse quantitative pourra se faire à l'aide d'un densitomètre.

6. Les familles chimiques

Comme mentionné précédemment, une huile essentielle est constituée de molécules chimiques définies et quantifiées, qui lui confèrent ses propriétés actives.

La plupart des huiles essentielles sont « polymoléculaires », c'est-à-dire qu'elles sont composées d'une multitude de molécules minoritaires qui représentent seulement quelques pourcents de la composition totale de l'huile essentielle et que la majorité de la composition chimique de l'huile essentielle est représentée par quelques composés chimiques. Même si les composés minoritaires représentent une petite partie de la composition chimique de l'huile essentielle, ils peuvent tout de même jouer un rôle important. Par exemple l'orange douce et le pamplemousse qui sont deux huiles essentielles constituées en très grande majorité par du limonène (entre 80 et 97%), possèdent une odeur distincte du fait de leurs molécules minoritaires. En effet, l'odeur

de « pamplemousse » dans l'huile essentielle de *Citrus paradisi Macf.* serait conférée par une présence infime de nootkatone. (48)

A contrario, certaines huiles essentielles sont dites « monomoléculaires » car constituées quasi exclusivement d'une seule molécule : par exemple la Gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens L.*) constituée, à 99%, de salicylate de méthyle.

Il est possible de classer les huiles essentielles en fonction de la présence et de la proportion des composés chimiques les composant, ce qui permet de les regrouper en familles biochimiques partageant des caractéristiques, des propriétés et des contre-indications similaires relatives à leurs principaux composants actifs majoritaires.

Nous allons aborder, ici, les différents types de familles biochimiques des huiles essentielles avec leurs principales propriétés, précautions d'emploi et contre-indications ainsi que les molécules chimiques et les huiles essentielles appartenant à ces familles biochimiques.

Les données relatives à ces familles chimiques ont été déterminées à l'aide de plusieurs ouvrages sur l'aromathérapie tels que les livres *L'aromathérapie exactement* (30), *L'aromathérapie et ses alliés naturels* (35), *Aromathérapie pour les soignants* (49), *Les huiles essentielles pour les adultes* (34) ainsi que *Essential Oil Safety* (50).

6.1. Les terpènes

Les terpènes sont les molécules que l'on retrouve le plus fréquemment dans les huiles essentielles. Ils sont construits à partir d'unités isopréniques juxtaposées les unes aux autres.

On retrouve trois groupes de terpènes dans les huiles essentielles :

- Les monoterpènes, à dix carbones
- Les sesquiterpènes, à quinze carbones
- Les diterpènes, à vingt carbones

À savoir que plus les terpènes contiennent d'atomes de carbone, plus on est en présence de molécules ayant une masse élevée, et donc plus il sera difficile de les extraire des plantes par entraînement à la vapeur d'eau. En effet, leur température d'ébullition sera plus élevée, et alors ils seront moins volatils. C'est pour cela que les huiles essentielles sont très riches en monoterpènes, et ainsi moins riches en sesquiterpènes et encore moins en triterpènes. (51)

Il existe de nombreux dérivés terpéniques en fonction de :

- Leur structure : si elle est ouverte (= molécule aliphatique) ou fermée (= molécule cyclique), saturée ou polyinsaturée.
- Leur(s) fonction(s) : hydrocarburés, alcools, aldéhydes, cétones, esters, éthers ou oxydes, phénols, peroxydes.

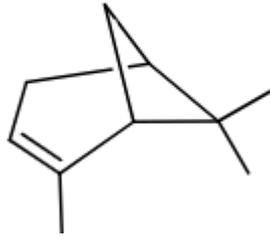
6.1.1. Les monoterpènes hydrocarburés

Comme dit précédemment, les monoterpènes sont les terpènes les plus fréquents dans les huiles essentielles. Ce sont des composés hydrocarburés, c'est-à-dire qu'ils contiennent seulement des atomes de carbone et d'hydrogène. Ce sont des molécules présentes dans de nombreuses plantes, mais on les retrouve principalement chez les conifères.

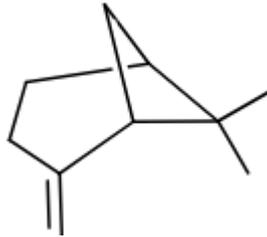
Les monoterpènes sont des stimulants et toniques généraux, de très bons antiseptiques atmosphériques, des décongestionnants du système lymphatique, veineux et respiratoire, ainsi que de bons antalgiques par voie percutanée. Il est mentionné dans le livre de Franchomme, un effet cortison-like de certains terpènes sur l'axe hypophyso-cortico-surrénalien, notamment les monoterpènes présents dans le pin sylvestre (*Pinus sylvestris L.*) et l'épinette noire (*Picea mariana*). (30)

Précautions d'emplois : Les monoterpènes peuvent présenter un potentiel effet **dermocaustique** pour la peau et les muqueuses. Il sera alors préconisé de les diluer dans une huile végétale à 50% et de ne pas les utiliser de façon prolongée afin d'en limiter la toxicité.

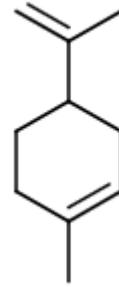
Quelques exemples de molécules :



α -pinène



β -pinène



Limonène

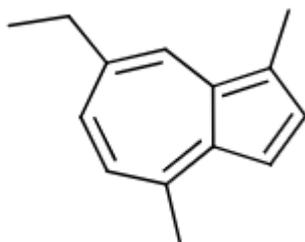
Autres : α - et β -phellandrène, α -, β - et γ -terpinènes, α -thujène, camphène, myrcène, ocimène, paracymène, terpinolène.

Quelques exemples d'huiles essentielles qui en contiennent : bergamote, citron, cyprès, encens, épinette noire, pin sylvestre.

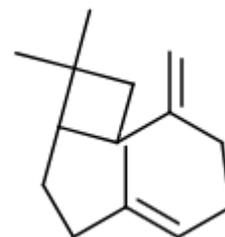
6.1.2. Les sesquiterpènes hydrocarbonés

Les sesquiterpènes sont, comme les monoterpènes, des molécules hydrocarbonées sauf qu'elles possèdent 15 atomes de carbone au lieu de 10. Ce sont des molécules qui présentent de puissantes propriétés anti-inflammatoires et des propriétés anti-allergiques.

Quelques exemples de molécules :



Chamazulène



β -caryophyllène

Autres molécules : curcumène, farnesène, viridiflorène.

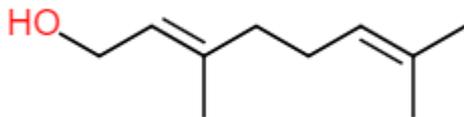
Quelques exemples d'huiles essentielles qui en contiennent : camomille matricaire, cannelle écorce, cèdre, curcuma, pin sylvestre, verveine citronnée.

6.2. Les alcools

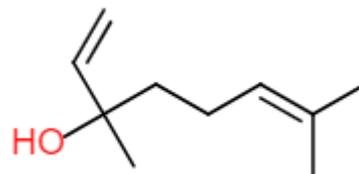
6.2.1. Les monoterpénols

Les monoterpénols sont des molécules à 10 atomes de carbone qui possèdent une fonction alcool. Ce sont de puissants anti-infectieux à large spectre : antibactériens, antiviraux, fongicides et antiparasitaires. Ils ont aussi des propriétés immunostimulantes, anesthésiantes, et sont des toniques du système nerveux.

Quelques exemples de molécules :



Geraniol



Linalol

Autres : bornéol, citronellol, lavandulol, menthol, myrténol, nérol, terpinéol, thujénol.

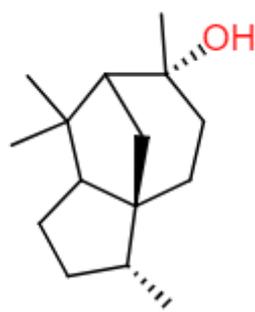
Quelques exemples d'huiles essentielles qui en contiennent : lavande vraie, lavande aspic, géranium rosat, niaouli, petit grain bigaradier, thym à linalol ou à thujanol, ylang-ylang.

6.2.2. Les sesquiterpénols

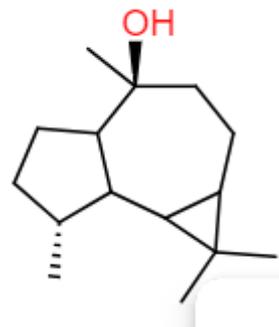
Les sesquiterpénols sont des molécules lourdes de 15 atomes de carbone retrouvées dans les huiles essentielles. Ce sont de faibles anti-infectieux, néanmoins ils possèdent des propriétés toniques, immunostimulantes ainsi que des propriétés intéressantes en tant que décongestionnants veineux et lymphatiques. De plus, ils sont décrits dans plusieurs ouvrages comme ayant un effet hormone-like, en particulier un effet œstrogène-like contre-indiquant leur utilisation dans certains cas (par exemple : cancer hormonodépendant). (30,35)

Précautions d'emplois : Du fait de leur potentiel **effet œstrogène-like**, les huiles essentielles contenant des sesquiterpénols sont contre-indiquées chez les femmes enceintes, allaitantes ainsi que chez les personnes ayant une pathologie hormonodépendante : cancers hormonodépendants (sein, utérus, ovaires), mastose, endométriose, kyste, fibrome.

Quelques exemples de molécules :



Cédrol



Viridiflorol

Autres : bisabolol, carotol, carvéol, cédrol, nérolidol, patchoulol, santalol, viridiflorol

Quelques exemples d'huiles essentielles qui en contiennent : bois de santal, camomille matricaire, cèdre de virginie, niaouli, patchouli

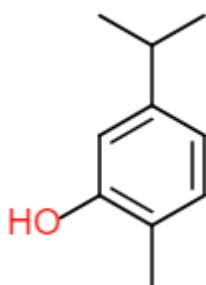
6.2.3. Les phénols

Les phénols sont des molécules aromatiques constituées d'un cycle benzénique et d'un groupement hydroxyle.

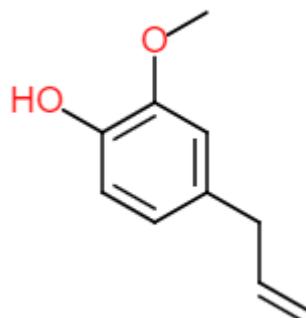
Les phénols sont les molécules anti-infectieuses les plus puissantes retrouvées dans les huiles essentielles, possédant une activité antibactérienne à large spectre ainsi qu'une activité antivirale, antiparasitaire et antifongique. Leur action anti-infectieuse est complétée par une action immunostimulante et anti-inflammatoire. Ils possèdent aussi des propriétés hypertensives et sont des stimulants du système nerveux.

Précautions d'emplois : En dépit de leur puissance anti-infectieuse, les phénols sont des molécules à utiliser avec précaution. En effet, leur noyau benzénique leur confère un certain **effet dermocaustique** (irritation pour la peau et les muqueuses) et, lors d'une prise au long cours, une certaine **hépatotoxicité**. Il est alors recommandé de les utiliser fortement dilués dans une huile végétale afin de limiter ces effets dermocaustiques et hépatotoxiques. Pour une utilisation par voie orale, on va favoriser la prise au cours du repas pour limiter le potentiel irritatif sur la muqueuse gastrique. On évitera de les utiliser en diffusion atmosphérique du fait de leur pouvoir **irritatif sur les muqueuses**. Leur utilisation sera aussi déconseillée chez les personnes à risque : enfants, femmes enceintes, allaitantes et chez les personnes souffrant d'hypertension du fait de leur pouvoir **hypertensif**.

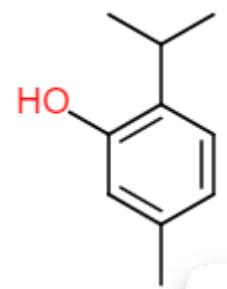
Quelques exemples de molécules :



Carvacrol



Eugénol



Thymol

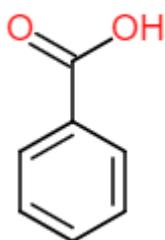
Quelques exemples d'huiles essentielles qui en contiennent : girofle, origan, sarriette, thym à thymol et thym à carvacrol.

6.3. Les acides

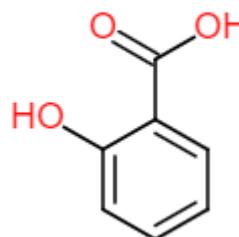
Ce sont des molécules qui possèdent une fonction carboxyle (-COOH) et qui sont présentes dans les huiles essentielles à l'état de traces.

Les acides possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.

Quelques exemples de molécules :



Acide benzoïque



Acide salicylique

Autres : acide campholénique, acide citronnellique, acide géranique.

Exemples d'huiles essentielles qui en contiennent : ciste, bois de santal, copaïba.

6.4. Les aldéhydes

6.4.1. Aldéhydes terpéniques

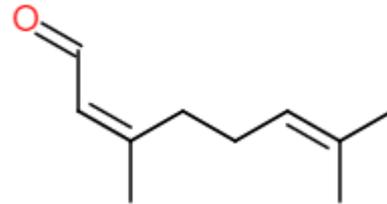
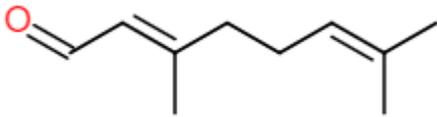
Ce sont des molécules non aromatiques ayant une fonction carbonyle (-C=O) en bout de la chaîne carbonée.

Les aldéhydes terpéniques dégagent une odeur particulière citronnée. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, anti-infectieuses, spasmolytiques, calmantes, sédatives et antalgiques.

Précautions d'emplois : Tout comme les phénols, la présence d'un cycle benzénique les rend **dermocaustiques** (irritants pour la peau et les muqueuses) et

lors d'une utilisation prolongée, ils peuvent être **hépatotoxiques**. De ce fait, on préconisera de les utiliser dilués à 10% dans une huile végétale.

Quelques exemples de molécules :



Les citrals : *Géranial (isomère trans du citral)*

Néral (isomère cis du citral)

Autres : citronellal, myrténal.

Exemples d'huiles essentielles : citronnelles, eucalyptus citronnée, lemongrass, verveine citronnée, litsée citronnée.

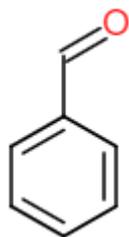
6.4.2. Aldéhydes aromatiques

Tout comme les aldéhydes terpéniques, les aldéhydes aromatiques possèdent une fonction carbonyle en bout de chaîne. La différence entre les deux est que les aldéhydes aromatiques sont composés d'un cycle benzénique, contrairement aux aldéhydes terpéniques.

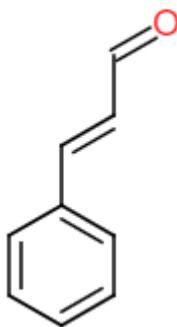
Leurs propriétés sont assez similaires à celles des phénols, c'est-à-dire que ce sont aussi de puissants anti-infectieux, des immunostimulants et des toniques généraux.

Précautions d'emplois : Tout comme les phénols, ce sont des molécules **dermocaustiques** (irritants pour la peau et les muqueuses) et lors d'une utilisation à long court ils peuvent être **hépatotoxiques**. De ce fait, on les utilisera dilués à une concentration maximale de 10% dans une huile végétale.

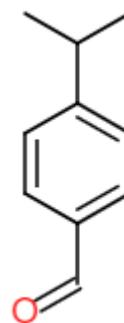
Quelques exemples de molécules :



Benzaldéhyde



Cinnamaldéhyde



Cuminaldéhyde

Exemples d'huiles essentielles : cannelle écorce, cannelle de chine, carvi, cumin.

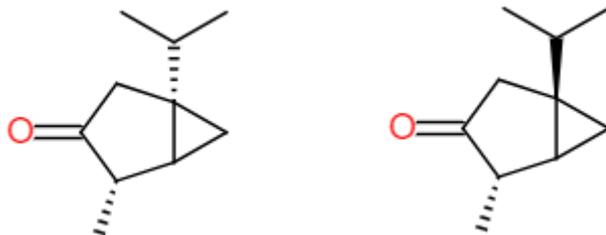
6.5. Les cétones

Les cétones sont des molécules possédant un groupement carbonyle ($-C=O$) en milieu de chaîne.

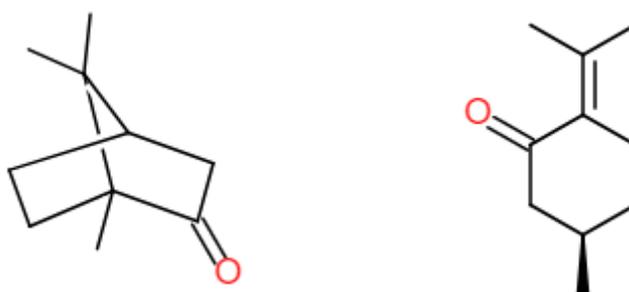
Ils possèdent des propriétés cicatrisantes et régénérantes pour la peau et les muqueuses dans le traitement d'escarres, de brûlures, d'ulcères, de plaies, etc. Ils présentent une activité mucolytique dans la sphère respiratoire notamment, ainsi qu'une activité anti-infectieuse. De plus, certaines huiles essentielles, comme l'*Helichrysum italicum*, contenant des β -diones, possèdent une activité anti-ecchymotique favorisant la résorption des hématomes et présentent également une activité anticoagulante.

Précautions d'emplois : Les cétones sont des molécules à utiliser avec beaucoup de précaution. Leur toxicité est dose-dépendante, c'est-à-dire qu'à fortes doses ou à doses répétées, elles sont **neurotoxiques**, épileptisantes, stupéfiantes et abortives. Cette activité neurotoxique est plus importante par voie orale comparativement à la voie cutanée, en raison du passage des cétones au travers de la barrière hémato-encéphalique qui, par la suite, entraîne une destruction de la gaine de myéline, perturbant le fonctionnement électrique des neurones, pouvant provoquer des convulsions, un coma, voire la mort. (30)

Quelques exemples de molécules :



Thuyones (α -thuyone à gauche et β -thuyone à droite)



Camphre

Pulégone

Autres : α - et β -vétivone, davanone, fenchone, isothujone, italidione, menthone, pinocamphone, pinocarvone, verbénone.

Exemples d'huiles essentielles : cèdre, curcuma, hélichryse immortelle, lavande aspic, menthe verte, menthe poivrée, romarin à camphre, romarin à verbénone, sauge officinale.

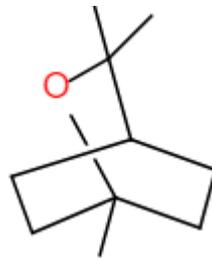
6.6. Les oxydes terpéniques

Les oxydes terpéniques sont des molécules caractérisées par la présence d'un atome d'oxygène lié à des chaînes de carbones (-R-O-R') qui s'insère dans le squelette terpénique.

Ils possèdent des propriétés expectorantes, mucolytiques, fluidifiantes au niveau des sécrétions bronchiques, ainsi que des propriétés antibactériennes, antivirales, antiparasitaires et antifongiques.

Précautions d'emplois : Certains oxydes, tels que l'ascaridole, présentent une toxicité sur le système nerveux qui se manifeste par des nausées, vomissements, vertiges, troubles visuels, troubles auditifs, voire une bradycardie. L'eucalyptol (ou le 1,8-cinéole) peut être **irritant** pour les voies respiratoires et mal toléré par les asthmatiques, notamment lors d'une utilisation par diffusion ou sur la cage thoracique.
(30)

Quelques exemples de molécules :



1,8-cinéole

Autres : ascaridole, linaloloxyde.

Exemples d'huiles essentielles : cajeput, eucalyptus globuleux, eucalyptus radié, laurier noble, myrte, ravintsara, romarin à cinéole.

6.7. Les phénols méthyl-éthers et ses dérivés

Les phénols méthyl-éthers sont des molécules caractérisées par la présence d'un groupement phénol où le radical hydroxyle (-OH) est remplacé par une fonction méthyl-éther (-R-O-CH₃).

Les éthers sont connus pour leur forte activité antispasmodique et antalgique. Ce sont des équilibrants du système nerveux central, et possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques, antibactériens (selon la loi du « tout ou rien ») et

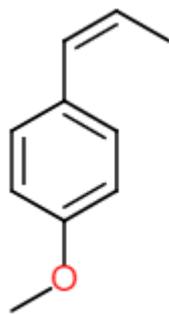
antiviraux. Certaines molécules telles que l'anéthol présentent des propriétés œstrogène-like et devront donc être utilisées avec précaution.

Précautions d'emplois : A fortes doses, certaines molécules peuvent devenir dopantes et stupéfiantes provoquant une surexcitation, une ivresse alcoolique et des convulsions. Certaines molécules telles que la myristicine et l'apiole, peuvent être abortives.

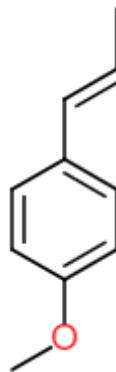
Il faut aussi faire attention avec la conservation, notamment d'huiles essentielles à base de *trans*-anéthol. En effet, le *cis*-anéthol présente une neurotoxicité contrairement au *trans*-anéthol, sauf en cas de surdosage. Or, lors d'une mauvaise conservation, la forme *trans*-anéthol peut s'oxyder en *cis*-anéthol.(30)

De plus, le *trans*-anéthol présente des effets œstrogène-like. Son utilisation sera alors contre-indiquée chez les femmes enceintes, allaitantes ainsi que chez les personnes ayant une pathologie hormonodépendante : cancers hormonodépendants (sein, utérus, ovaires), mastose, endométriose, kyste, fibrome.

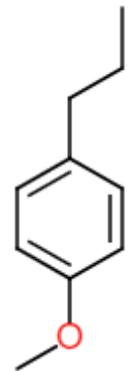
Quelques exemples de molécules :



cis-anéthol



trans-anéthol



méthylchavicol ou estragol

Autres : apiole, méthyleugénol, myristicine, safrole.

Exemples d'huiles essentielles : anis vert, basilic tropical, cyprès, estragon, fenouil, laurier noble, persil, noix de muscade.

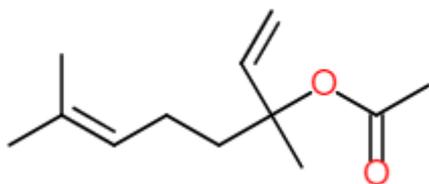
6.8. Les esters

Les esters sont des molécules dérivées d'acide carboxylique où le groupement fonctionnel $-(C=O)-O-$ est en milieu de chaîne, et non à son extrémité.

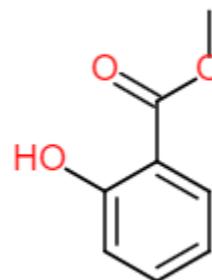
Ils possèdent des propriétés antispasmodiques, décongestionnantes, anti-inflammatoires, antalgiques et relaxantes. Ils sont également antifongiques.

Précautions d'emplois : Les esters sont des huiles essentielles peu toxiques. Ils peuvent provoquer un dessèchement des téguments lors d'une utilisation de longue durée et doivent donc être dilués dans une huile végétale. **Le salicylate de méthyle** est un ester similaire à l'Aspirine et sera donc **contre-indiqué chez les personnes allergiques aux salicylés** et chez les **personnes sous anticoagulants**, à cause notamment du risque de majoration hémorragique.

Quelques exemples de molécules :



Acétate de linalyle



Salicylate de méthyl

Autres : acétate de bornyle, acétate de géranyle, benzoate de benzyle...

Exemples d'huiles essentielles : bergamote, camomille romaine, gaulthérie, sauge sclarée, ylang-ylang

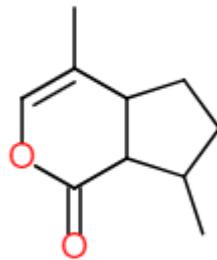
6.9. Les lactones

Les lactones sont des hétérocycles oxygénés. Ce sont des molécules assez rares dans les huiles essentielles, le plus souvent présentes à l'état de trace.

Elles possèdent des propriétés anti-infectieuses, mucolytiques et expectorantes. Certaines lactones possèdent aussi des propriétés myorelaxantes et hépato-stimulantes.

Précautions d'emplois : Ces molécules dermocaustiques peuvent être allergisantes par voie cutanée. Par voie orale et à fortes doses, les lactones peuvent avoir une certaine neurotoxicité.

Quelques exemples de molécules :



Népétalactone

Autres : massoialactone, santolactone

Exemples d'huiles essentielles : achillée millefeuille, camomille matricaire, inule odorante

6.10. Les coumarines

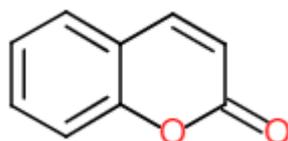
Les coumarines sont des molécules aromatiques retrouvées principalement dans les zestes.

Elles possèdent des propriétés sur le système nerveux, ce sont de puissants calmants et sédatifs. Elles possèdent aussi des propriétés anticoagulantes², antispasmodiques et hypotensives.

² Dans *L'aromathérapie exactement* de Franchomme, il est décrit que « les dicoumarines, qui ne se rencontrent pas dans les huiles essentielles, sont à l'origine d'hémorragies diverses, plus ou moins graves (en particulier chez les herbivores qui broutent du mélilot en grande quantité). Chez l'homme, la

Précautions d'emplois : On distingue les coumarines simples, des furacoumarines (fusion d'un noyau coumarine et furane) et des pyranocoumarines (fusion d'un noyau coumarine et pyrane). Les furocoumarines et les pyranocoumarines sont **photosensibilisantes**, mais les pyranocoumarines sont en plus **hépatotoxiques**. Il faudra donc éviter l'exposition au soleil dans les 12 heures suivant l'application cutanée d'huiles essentielles contenant des coumarines.

Formule chimique de la coumarine :



Coumarine

Molécules de coumarines : coumarine simple (coumarine, ombélliferone, herniarine, limettine), furocoumarines (bergaptène, psoralène...), pyranocoumarine (visnadine)...

Exemples d'huiles essentielles : bergamote, citron, mandarine, orange, pamplemousse, verveine citronnée...

coumarine pure peut entrainer des hémorragies ; mais cette constatation reste du domaine de l'expérimentation car cette molécule n'est présente dans les huiles essentielles qu'à très faibles doses. »
(30)

7. Voies d'administration des huiles essentielles

Les huiles essentielles peuvent être utilisées via diverses voies d'administration, en fonction de différents critères : l'âge et l'état de santé du patient, la nature et la localisation de la pathologie à traiter, ainsi que des propriétés et des précautions spécifiques associées à chaque huile essentielle utilisée.

Il existe trois voies principales d'administration des huiles essentielles :

- Voie orale
- Voie cutanée
- Voie respiratoire / aérienne

D'autres voies d'administration, bien que moins courantes, peuvent également être utilisées comme la voie anale, la voie vaginale ou la voie sublinguale.

7.1. Voie orale

L'administration des huiles essentielles par voie orale est une méthode puissante puisqu'elle permet une bonne biodisponibilité de l'huile essentielle dans l'organisme. Un exemple de la bonne biodisponibilité orale est fourni par l'étude de Zimmermann et al. (1995), où après l'ingestion de capsules de GeloMyrtol® ou de GéloMyrtol forte®, un traitement pour la bronchite et la sinusite, la biodisponibilité du 1,8-cinéole (l'ingrédient principal) était de 93,2% et 95,6% respectivement (52).

La voie orale est une voie généralement réservée chez l'adulte, et souvent utilisée pour agir sur un état infectieux, sur le système digestif ou sur le stress. La prise d'huiles essentielles par voie orale peut se faire soit sous forme de gélules, de sirops, de capsules molles ou de gouttes à avaler (sur une huile végétale, de la mie de pain, du miel, un sucre ou sur un comprimé neutre).

Cette voie d'administration nécessite une prudence d'utilisation, notamment en automédication, en raison du risque accru de toxicité. En effet, lors d'une administration par voie orale, le risque de surdosage est plus élevé que pour les autres

voies. La majorité des cas d'intoxications recensées liées aux huiles essentielles est attribuée à cette voie, et qui s'explique, entre autres, par la biodisponibilité élevée de cette méthode. Par ailleurs, la voie orale présente également des risques d'irritation gastriques ainsi que des risques d'interactions médicamenteuses plus élevés.

En pratique, il est recommandé de ne pas utiliser plus de 6 gouttes d'huiles essentielles par jour, avec une durée de traitement maximale ne dépassant pas 3 semaines.

7.2. Voie respiratoire

L'utilisation des huiles essentielles par voie respiratoire est une méthode couramment utilisée, aussi bien pour un usage local que systémique. En effet, les composants des huiles essentielles peuvent atteindre la circulation sanguine par inhalation, notamment via les poumons, mais aussi via les muqueuses des voies respiratoires supérieures.

Certaines études sur la pharmacocinétique des composants des huiles essentielles, menées auprès de volontaires sains, ont mis en avant une absorption pulmonaire efficace de ces substances par inhalation. On peut citer par exemple : le 1,8-cinéole qui a montré une bonne absorption³ à partir de l'air respiré avec une concentration plasmatique maximale après environ 18 minutes ou encore l' α -pinène, le limonène et le δ -3-carène qui ont également montrés une absorption pulmonaire élevée (60 – 70%)⁴ dans des études pharmacocinétiques réalisées chez l'homme (53–55). Dans l'étude de Kohlert et al. (2000) regroupant plusieurs études sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique de terpènes naturels volatiles retrouvés dans certaines huiles essentielles chez l'homme et l'animal, il a été montré une absorption pulmonaire chez l'humain avec une plage allant de 54 à 76 %⁵ de la dose fournie (56).

³ Le pourcentage d'absorption du 1,8-cinéole n'a pas été précisé dans l'étude.

⁴ Pour les niveaux de concentrations les plus élevées de ces composants, l'absorption pulmonaire pouvait aller jusqu'à 60% pour l' α -pinène et jusqu'à 70% pour le limonène et δ -3-carène.

⁵ Les terpènes volatils naturels de l'étude et leur absorption pulmonaire sont : α -pinène (61 %), (-)- α -pinène (58 %), (+)- α -pinène (58 %), bornéol (58 %), camphre (54 %), limonène (66 %) et menthol (76 %)

À savoir que les molécules absorbées via la muqueuse nasale semblent pouvoir atteindre facilement le système nerveux central, ce qui peut présenter un risque en cas de présence d'éléments neurotoxiques, notamment chez des patients épileptiques. Toutefois, l'inhalation d'huiles essentielles présenterait un niveau de risque faible pour la plupart des personnes, à condition de respecter certaines précautions :

- Pas d'exposition prolongée aux huiles essentielles (> 30 minutes),
- Pas d'exposition avec des concentrations élevées en huiles essentielles (par exemple, en inhalant directement le flacon),
- Éviter l'utilisation d'huiles essentielles avec des concentrations élevées en composants neurotoxiques (ex : pinocamphone ou thuyone).

Il existe différentes méthodes pour utiliser les huiles essentielles par voie respiratoire :

- Diffusion par ventilation sèche : L'huile essentielle est diffusée sans ajout d'eau ou de chaleur. Par exemple par un dépôt de quelques gouttes d'huiles essentielles via un diffuseur passif (fait passer un jet d'air pour évaporer les molécules aromatiques).
- Diffusion humide : l'huile essentielle est diffusée à l'aide d'un appareil utilisant de l'eau (ex : diffuseurs à ultrasons ou brumisateurs) où les gouttes d'huiles essentielles sont ajoutées directement dans le réservoir d'eau.
- Inhalation humide : l'huile essentielle est inhalée avec de la vapeur d'eau via le dépôt de quelques gouttes dans un bol d'eau chaude par exemple. Ceci va permettre une action directe et rapide sur les voies respiratoires.
- Inhalation sèche : l'huile essentielle est inhalée directement, sans vapeur, par dépôt sur un mouchoir, un stick inhalateur ou un galet poreux. Cette voie est généralement utilisée pour des effets pharmacologiques directs sur les voies respiratoires (ex : décongestion).
- Olfaction ou olfactothérapie : tout comme pour l'inhalation sèche, les huiles essentielles sont déposées sur un support neutre (stick olfactif, mouchoir ou sur un textile). En revanche, l'olfactothérapie se distingue de l'inhalation sèche en s'appuyant sur l'impact des huiles essentielles sur notre psychisme. En effet, les effluves aromatiques des huiles essentielles vont activer les récepteurs olfactifs et transmettre des signaux vers le système limbique, une région clé

dans la régulation des émotions, entraînant des réactions émotionnelles variées (ex : réduction de l'anxiété).

Le choix de la méthode à utiliser se fait alors en fonction de l'objectif recherché. Généralement la diffusion des huiles essentielles est plutôt utilisée pour créer une ambiance relaxante, parfumer une pièce ou pour l'assainissement de l'air, alors que l'inhalation permet de cibler les affections ORL ou pour l'accompagnement des émotions (apaisement, troubles du sommeil, stress...).

7.3. Voie cutanée

La voie cutanée consiste à appliquer des huiles essentielles directement sur la peau. Elle est très souvent utilisée sous forme de massages, mais d'autres utilisations existent comme par exemple : dans les bains, dans les shampooings ou en masques.

La voie cutanée est une voie relativement peu toxique. Selon Tisserand, il n'y aurait pas de cas mortels d'huiles essentielles répertoriés liés à l'utilisation cutanée (50). Ceci pourrait être corrélé au fait que l'absorption cutanée est plus faible en comparaison aux autres voies d'administration. En effet, toujours selon Tisserand, ils supposent que le maximum d'absorption cutanée des composants des huiles essentielles se trouve autour de 10 %. De plus, pour appuyer cette hypothèse, dans l'étude de Friedl et al. (2015), ils ont observé que les niveaux sanguins et plasmatiques mesurés chez 8 volontaires sains après l'inhalation étaient environ dix fois plus élevés que ceux après massage avec le 1,8-cinéole (57).

Cependant, il est important de noter que l'absorption cutanée peut être influencée en fonction de l'état de la peau. Par exemple, l'utilisation d'huiles essentielles sur une peau endommagée ou malade, ou encore chez les personnes âgées et les jeunes enfants (dont la peau est plus sensible et perméable), peut faciliter l'absorption des huiles essentielles.

Toutefois, bien que l'absorption cutanée soit considérée comme faible, l'administration des huiles essentielles par voie cutanée peut également entraîner certains effets indésirables :

- Irritations cutanées : l'utilisation d'huiles essentielles pures est déconseillée. Il est recommandé de les diluer dans une huile végétale pour limiter les risques d'irritations.
- Réactions allergiques : certains composés des huiles essentielles sont dits « allergisants » et peuvent provoquer des réactions allergiques. De ce fait, il est donc conseillé de réaliser un test cutané en appliquant quelques gouttes au niveau du pli du coude et en observant l'apparition éventuelle d'une réaction, avant l'utilisation de ces huiles essentielles sur une surface plus large.
- Photosensibilisation : ce phénomène concerne les huiles essentielles d'agrumes. Il sera alors préconisé de ne pas s'exposer au soleil dans les 8 à 12h suivant leur application.

7.4. Autres voies d'administration

L'administration d'huiles essentielles par voie rectale se fait sous forme de suppositoires. Cette méthode est souvent indiquée pour les affections respiratoires (bronchites, laryngites, angines, etc.), en particulier pour les nourrissons et les enfants. La muqueuse rectale, étant hyper vascularisée, permet une absorption rapide et efficace.

L'utilisation d'huiles essentielles par voie vaginale, sous forme d'ovules, est intéressante pour traiter les affections gynécologiques (ex : mycoses).

La voie sublinguale consiste à déposer quelques gouttes d'huiles essentielles sous la langue. La muqueuse sublinguale, richement vascularisée, permet une absorption rapide sans passer par le système digestif.

8. Réglementation

Il n'existe pas de réglementation universelle concernant les huiles essentielles. La seule réglementation applicable aux huiles essentielles dépendra de leur champ d'utilisation : cosmétiques, alimentaires, produits biocides ou bien médicaments. Ce sera alors au responsable de mise sur le marché de définir son champ d'application et son mode d'emploi. Ainsi, une même huile essentielle pourra être soumise à différentes réglementations en fonction de l'utilisation préconisée.

Les huiles essentielles sont des produits qu'on retrouve la plupart du temps en vente libre, que ce soit dans des pharmacies, en grande surface, dans des magasins spécialisés ou encore sur internet. Les huiles essentielles étant des composés chimiques hautement concentrés, ils peuvent présenter une certaine toxicité. Une recommandation de l'ANSM de 2008 alertait déjà les consommateurs sur le fait que les huiles essentielles « *ne doivent pas être considérées comme des ingrédients courants mais comme des substances particulières non dénuées d'effets secondaires* ». (58)

8.1. Huiles essentielles et médicaments

Huiles essentielles qui répondent à la législation des médicaments :

Sur le site du ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique, la DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes) indique que :

« Toute allégation laissant penser qu'une huile essentielle en vente libre pourrait prévenir ou traiter une pathologie est par ailleurs interdite. Elle ferait de l'huile essentielle un médicament par présentation, au sens du Code de la santé publique. Certaines huiles essentielles entrent d'ailleurs dans la composition de médicaments. »
(59)

Il est à noter que les huiles essentielles qui répondent à la définition du médicament ne peuvent être commercialisées qu'en pharmacie, et seulement après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

On peut retrouver dans certaines spécialités pharmaceutiques des huiles essentielles comme par exemple dans le COQUELUSEDAL ADULTES® contenant de l'huile essentielle de niaouli ou le PERUBORE® contenant de l'huile essentielle de lavande, de thym rouge et de romarin. Celles-ci répondent alors à la définition de médicament à base de plantes, selon le Code de la santé publique, déterminée dans l'article L5121-1 alinéa 16 :

« Tout médicament 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 plante ». (60)

Les médicaments à base de plantes peuvent être dispensés d'autorisation de mise sur le marché et être soumis à une simple obligation d'enregistrement auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Certaines préparations à base d'huiles essentielles peuvent aussi rentrer dans ce cadre sous réserve de l'avis de l'ANSM.

Pour résumer, les médicaments à base de plantes ne peuvent être commercialisés sans une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ANSM permettant de garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité dans les indications spécifiées. On retrouve trois modalités d'obtention d'autorisation de mise sur le marché :

Format de la demande	Délivrance par l'ANSM	Conditions
<p style="text-align: center;">Demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier complet</p>	<p style="text-align: center;">Autorisation de mise sur le marché (AMM)</p>	<p>Les modalités de cette demande répondent aux exigences requises pour une demande d'AMM standard dont la sécurité et l'efficacité sont démontrées sur la base d'essais non-cliniques et cliniques. Le dossier à fournir est « dit » complet et contient 5 modules, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les informations chimiques et pharmaceutiques garantissant la qualité (Module 3) - Les rapports non-cliniques (Module 4) - Les rapports d'études cliniques (Module 5)
<p style="text-align: center;">Demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base de l'usage médical bien établi (dossier bibliographique)</p>	<p style="text-align: center;">Autorisation de mise sur le marché (AMM)</p>	<p>La différence avec la demande d'AMM sur la base d'un dossier complet est qu'ici le niveau de sécurité et d'efficacité est défini sur la base de l'usage, démontré par une documentation bibliographique. Le dossier contient aussi 5 modules à la différence que les modules 4 et 5 contiennent une bibliographie scientifique détaillée sur les caractéristiques non-cliniques et cliniques basées sur un usage bien établi depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne.</p>

<p style="text-align: center;">Demande d'enregistrement pour les médicaments traditionnels à base de plantes</p>	<p style="text-align: center;">Enregistrement</p>	<p>Il s'agit d'une procédure simplifiée d'autorisation pour les médicaments qualifiés de « médicaments traditionnels à base de plantes ».</p> <p>Le dossier comporte 5 modules, mais le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais non-cliniques et cliniques. A la place, il doit fournir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des données bibliographiques et des rapports d'experts démontrant que le médicament a fait l'objet d'un usage médical depuis au moins 30 ans avant la demande, dont 15 ans minimum dans l'Union européenne - Une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert (si nécessaire, des essais complémentaires peuvent être exigés pour l'évaluation de la sécurité) <p>Le contenu du dossier de demande d'enregistrement est défini par l'article R5121-107-4.</p>
--	---	--

Huiles essentielles appartenant au monopole pharmaceutique

Certaines huiles essentielles, en raison du risque qu'elles présentent, font l'objet de restrictions de délivrance et autorisations de vente. Selon l'article L4211-1 du Code de la Santé publique sur le monopole pharmaceutique :

« Sont réservées aux pharmaciens [...] la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ». (61)

On peut retrouver cette liste dans l'article D4211-13 du code de la Santé Publique et elle est fixée comme suit (62) :

« Huiles essentielles de :

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.) ;
- Petite absinthe (*Artemisia pontica* L.) ;
- Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.) ;
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso) ;
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.) ;
- Thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*Thuya Koraenensis* Nakai), dits "cèdre feuille" ;
- Hysopé (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- Saugé officinale (*Salvia officinalis* L.) ;
- Tanaïsie (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- Thuya (*Thuya plicata* Donn ex D. Don.) ;
- Sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ;
- Sabine (*Juniperus sabina* L.) ;
- Rue (*Ruta graveolens* L.) ;
- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.) ;
- Moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson). »

8.2. Huiles essentielles et usages en cosmétique

Les huiles essentielles sont fréquemment utilisées dans les produits cosmétiques, que ce soit dans les parfums, les savons, etc.

La réglementation sur les produits cosmétiques est issue des dispositions du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Il y est listé 26 substances identifiées comme susceptibles d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes sensibles et dont la présence doit être mentionnée obligatoirement sur l'étiquetage des produits, comme cité dans le règlement de 2009. (63)

Une mise à jour de la liste des substances parfumantes allergisantes a été émise par la Commission européenne, le 26 juillet 2023, dans le règlement (UE) 2023/1545 et inclue 56 nouvelles substances, en complément des 26 susmentionnées (voir dans la partie III sur l'hypersensibilité ou la dermatite de contact allergique). (64)

8.3. Huiles essentielles et usages dans l'alimentation

Certaines huiles essentielles sont comestibles et peuvent être utilisées comme arômes en cuisine pour parfumer ses plats notamment. L'utilisation aromatique des huiles essentielles est conforme à la réglementation européenne (CE) n°1334/2008 sur les arômes, qui établit diverses dispositions, notamment en ce qui concerne l'étiquetage et les obligations des responsables lors de la première mise sur le marché. (65)

8.4. Huiles essentielles et compléments alimentaires

Les huiles essentielles peuvent être utilisées comme compléments alimentaires. Ils sont définis comme suit, selon la Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 (66) :

« Les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés... »

On peut les retrouver comme produits susceptibles d'améliorer les apports nutritionnels, aider à mincir, aider à l'endormissement, etc. Il est important de souligner que les compléments alimentaires ne doivent pas être considérés comme des substituts à l'alimentation courante, ni comme des médicaments, bien que leur forme puisse être similaire.

8.5. Huiles essentielles et biocides

On peut retrouver les huiles essentielles dans les produits pour nettoyer les surfaces, les produits de lessive, les aérosols (désodorisants, insecticides). Dans ce cas précis, les huiles essentielles doivent répondre aux dispositions du règlement (CE) n° 528/2012 régissant la commercialisation des substances et produits biocides. La mise sur le marché des produits relevant de cette catégorie est conditionnée à l'autorisation des substances actives les composant, pour un usage biocide. (67) Il est également requis de soumettre une déclaration préalable avant leur commercialisation, accompagnée d'une déclaration annuelle des quantités de produits écoulées, à adresser au ministère en charge de l'environnement. Un étiquetage spécifique est requis avec le nom de l'huile essentielle, sa concentration et son action.

9. La sécurité, qualité des huiles essentielles

9.1. Standards officiels

La sécurité d'utilisation des huiles essentielles repose en grande partie sur la qualité des matières premières utilisées et de sa composition finale. Afin d'assurer leur qualité, il sera exigé que les huiles essentielles soient extraites de matières premières clairement identifiées puis soumises à des contrôles selon des procédures spécifiques

pour déterminer de manière précise leurs caractéristiques physico-chimiques, en plus d'une bonne conservation.

La qualité des huiles essentielles est définie par des standards officiels internationaux ou nationaux.

On retrouve 4 principaux standards :

- ISO (organisme international de normalisation) : référentiel unique qui a pour objectif de rassembler les normes nationales en une norme ISO commune internationale.
- AFNOR (Association Française de NORmalisation) : définit les normes qualité et les méthodes d'analyse des huiles essentielles dans la Commission T75A Huiles essentielles. Ces normes vont être agrémentées du sigle NF (pour Normes Françaises) ou NF ISO (dans le cas où les normes françaises et internationales sont identiques).
- Pharmacopée européenne : décrit la qualité pharmaceutique des huiles essentielles sous forme de monographies (et non de normes).
- Pharmacopée française : même principe que la pharmacopée européenne.

Ces standards sont des gages de qualité, de sécurité ainsi que d'efficacité d'une huile essentielle, tout en définissant des normes sur ses caractéristiques : organoleptiques (couleur, aspect, odeur), physico-chimiques (densité, indice de réfraction, pouvoir rotatoire) ainsi que le profil chromatographique (composition biochimique).

A titre indicatif, la liste des huiles essentielles retrouvées dans les pharmacopées européennes et/ou françaises se retrouvent dans l'annexe I de cette thèse. (32,68)

9.2. Huiles essentielles labellisées

Le label AB ou le logo européen (« Eurofeuille ») :

Les labels sont des critères de qualité qui assurent que les produits sont issus de l'agriculture biologique et garantissent l'absence de pesticides, herbicides ou d'engrais

chimiques dans l'huile essentielle. Ces certifications biologiques sont obtenues par des organismes certificateurs indépendants agréés, comme par exemple : Ecocert. (69,70)

Au niveau européen, le logo européen « agriculture biologique », encore appelé « Eurofeuille », désigne une huile essentielle respectant le règlement relatif à la production biologique de l'Union européenne.

En France le label « AB », qui peut être complémentaire au logo européen et qui est une propriété du ministère français de l'Agriculture et de l'Alimentation, garantit le respect de la réglementation en vigueur en France.



Le label HEBBD ou HECT :

Le label « HEBBD » ou « Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie » désigne des huiles essentielles produites à partir d'extraits de plantes botaniquement identifiés et qui ont fait l'objet d'une analyse chimique par chromatographie pour déterminer leur chémotype. Il en est de même pour le label « HECT » ou « Huile Essentielle Chémotypée ».

Ces labels sont mis en avant comme critères de qualité. Toutefois, il faut prendre en compte que ces labels sont non officiels, ils garantissent l'identification de la plante distillée et de son chémotype. Ce sont des labels privés qui ne bénéficient pas d'un contrôle externe des organismes certificateurs. (71)



III. AROMATHERAPIE ET CANCER

1. Intérêt de l'aromathérapie en oncologie

La prise en charge d'un cancer ne se limite pas au traitement du cancer en lui-même mais elle doit aussi tenir compte de tout ce qui l'entoure, notamment afin de garantir une bonne qualité de vie au patient. C'est l'objectif de ce qu'on appelle les soins de support.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la qualité de vie comme :

« La perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. » (72)

Le terme de « *soins de support* » (dérivé de l'anglais « *supportive care* ») englobe l'ensemble des soins et soutiens aux personnes malades, mais aussi de leur entourage. Ils permettent une prise en charge globale visant à garantir une meilleure qualité de vie en prenant en compte les aspects physiques, psychologiques et sociaux autour de la maladie. Ces soins de support peuvent être mis en place à tous les stades de la maladie et font partie intégrante du parcours de soins. Ils ne doivent pas être considérés comme secondaires ou facultatifs, en effet ils sont indispensables et complètent les traitements spécifiques anticancéreux déjà mis en place.

L'aromathérapie est une médecine naturelle utilisant les propriétés des huiles essentielles pour soigner certains maux, améliorer le bien-être physique, mental et émotionnel. Elle peut être utilisée en tant qu'approche complémentaire au traitement conventionnel et présente alors un intérêt dans les soins de supports, de par ses différentes propriétés et ses divers bienfaits, que nous allons énumérer ci-dessous, sous forme de liste non exhaustive.

1.1. Intérêt pour freiner la progression du cancer et/ou augmenter l'efficacité du traitement

Les médecines naturelles, que ce soit la phytothérapie ou l'aromathérapie, sont utilisées depuis des millénaires dans un but curatif et/ou préventif, en particulier en Asie de l'Est. Certaines plantes médicinales sont connues pour leurs propriétés anticancéreuses et un nombre considérable de médicaments anticancéreux utilisés en clinique aujourd'hui sont d'origine naturelle. On peut citer par exemple les poisons du fuseau mitotique tels que les vinca-alcaloïdes (ex : vinblastine, vincristine, vinorelbine) qui sont extraits de différentes pervenches tropicales, en particulier la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus* G. Don), les taxanes (paclitaxel, docétaxel) qui sont eux respectivement extraits de l'If du Pacifique (*Taxus brevifolia*) et de l'If commun européen (*Taxus baccata*), ou encore les inhibiteurs de topoisomérases (irinotécan, topotécan) issus de « l'arbre du bonheur » (*Camptotheca acuminata*). (73–75). La découverte de produits naturels extraits de plantes et leur introduction sur le marché ont constitué une avancée significative dans la prise en charge du cancer.

Les huiles essentielles sont des concentrés d'actifs naturels aux propriétés diverses. Certaines études scientifiques, comme nous allons le voir ci-dessous, ont mis en avant les propriétés et l'intérêt de l'utilisation des huiles essentielles dans la prise en charge du cancer.

1.1.1. Effet antioxydant

Il est connu que les espèces réactives à l'oxygène sont cytotoxiques et responsables de l'induction du cancer. Ces radicaux libres ou ROS (Reactive Oxygen Species) peuvent être : soit d'origine endogène et être produits par les cellules lors du processus de respiration cellulaire, soit d'origine exogène et être produits par exemple

lors d'exposition à des rayonnements ionisants (ex : le soleil), lors d'exposition à des polluants ou à certains médicaments. (76,77)

La production de radicaux libres est contrôlée par la présence d'antioxydants cellulaires qui permettent de détoxifier les espèces réactives. Lorsque cet équilibre est perturbé, un stress oxydatif se met en place où les radicaux libres, qui sont des espèces très réactives, peuvent entraîner des dommages cellulaires tels que des mutations génétiques, des altérations des voies de transduction, voire la mort cellulaire. (78) En conséquence, les espèces réactives de l'oxygène jouent un rôle dans le développement de cancers en influençant le microenvironnement tumoral. Elles peuvent agir à tous les stades du cancer, de l'initiation à la progression, et déclencher la survie des cellules tumorales, favoriser leur angiogenèse mais aussi la production de métastases. (79)

L'activité antioxydante est l'une des activités les plus étudiées dans la recherche d'huiles essentielles, du fait de son implication dans plusieurs maladies telles que le cancer. Les huiles essentielles sont d'excellentes sources d'antioxydants naturels et permettent de prévenir les dommages cellulaires causés par les radicaux libres de l'oxygène. (80)

Ci-dessous, nous allons décrire certaines études scientifiques qui ont pu mettre en avant une activité antioxydante des huiles essentielles :

- **L'huile essentielle de mélisse** (*Melissa officinalis* L.) a mis en avant une potentielle activité antioxydante importante dans une étude de Mimica-Dukic et al. (2004), comparable à celle du BHT⁶ (connu pour être un puissant antioxydant) (81). Il a aussi été proposé une activité antitumorale contre une série de lignées cellulaires cancéreuses humaines dans l'étude de De Sousa et al. (2010) (82),
- **L'huile essentielle de clou de girofle** (*Eugenia caryophyllus* (C. Spreng.) Bull. et Harr.) pourrait avoir un effet antioxydant très puissant, potentiellement supérieur à celui d'antioxydants puissants connus (BHT, BHA⁷) selon l'étude de Jirovetz et al., 2006 (83),

⁶ BHT = hydroxytoluène butylé

⁷ BHA = hydroxyanisole butylé

- **L'huile essentielle de thym** (*Thymus vulgaris* L.) semble avoir une activité antioxydante puissante ainsi qu'une meilleure activité de piégeage de radicaux superoxydes par rapport au BHT selon les études de Grigore et al., 2010 et Stoilova et al., 2008 (84,85),
- Dans l'étude de Ruberto et al., **l'huile essentielle de fenouil** (*Foeniculum vulgare* Mill.) pourrait avoir une capacité antioxydante comparable, dans certains cas, à certains antioxydants de référence tels que l'alpha-tocophérol et le BHT. (86)
- **L'huile essentielle d'eucalyptus globuleux** (*Eucalyptus globulus* Labill.) a présenté dans l'étude de Harkat-Madouri et al., une potentielle activité antioxydante faible, qui pourrait être expliquée par sa composition chimique. En effet, l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux est riche en 1,8-cinéole (> 70% selon la Pharmacopée Européenne (32)), qui posséderait une activité antioxydante plus faible comparée aux phénols par exemple. (87)

On retrouve aussi des études comparatives de l'activité antioxydante de différentes huiles essentielles, comme par exemple l'étude de Wei et Shibamoto qui analyse l'effet antioxydant de 25 huiles essentielles différentes : il y est décrit que l'huile essentielle qui aurait le pouvoir antioxydant le plus puissant parmi les huiles essentielles analysées serait **l'huile essentielle de thym**⁸ (*Thymus vulgaris*) suivi de **l'huile essentielle de feuilles de giroflier** (*Eugenia caryophyllata*) avec une activité antioxydante comparable au thym, puis **l'huile essentielle de feuilles de cannelle** (*Cinnamomum zeylanicum*), **de basilic** (*Ocimum basilicum*), **d'eucalyptus globuleux** (*Eucalyptus globulus*) et **de camomille noble** (*Anthemis nobilis*). (88) Plusieurs constituants aromatiques présents dans les huiles essentielles ont été proposés comme composés contribuant à l'activité antioxydante de ces huiles. Les plus actifs étant les phénols, et particulièrement, le thymol et le carvacrol dont les activités antioxydantes se rapprocheraient de celle de l'α-tocophérol. (89)

⁸ Il n'est pas précisé de quel chémotype d'huile essentielle de thym il s'agit. Il semblerait toutefois qu'il s'agisse de l'huile essentielle de thym CT p-cymène car il est mentionné que « dans l'huile essentielle de thym, le p-cymène représentait près de 45% de l'huile essentielle totale » et que le thymol et le camphène représentaient 23% et 5% respectivement.

1.1.2. Activité antimutagène

Le cancer peut résulter d'une modification ou d'une lésion de l'ADN, provoquée par une mutation génétique. (90)

Les huiles essentielles possèdent des propriétés antimutagènes par différents mécanismes, par exemple par : inhibition de la pénétration de mutagènes dans les cellules, inhibition de la conversion de pro-mutagènes en mutagènes ou encore par activation de réparation de l'ADN sans erreur.

On peut citer par exemple l'étude de Mezzoug et al. (2007) qui met en avant un effet antimutagène potentiel de **l'huile essentielle d'origan compact** (*Origanum compactum* Benth.), avec comme composant supposément responsable de cet effet, le carvacrol. (91) Certaines études montrent que diverses huiles essentielles pourraient avoir une activité antimutagène contre les mutations causées par la lumière UV, comme par exemple dans l'étude de Vukovic-gacic et al. (2006) sur **l'huile essentielle de sauge officinale** (*Salvia officinalis* L.) et ses principaux constituants (thuyone, 1,8-cinéole, camphre et limonène) qui démontre une inhibition de la mutagenèse induite par les radiations UV-C chez *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* et *Saccharomyces cerevisiae*. (92)

1.1.3. Effet antiprolifératif

Certaines huiles essentielles ont montré un potentiel antiprolifératif, ce qui signifie qu'elles pourraient inhiber la croissance incontrôlée des cellules cancéreuses. Cette activité antiproliférative a été mise en avant dans plusieurs études *in vitro*.

On peut citer par exemple l'étude de Lampronti et al. (2006) qui ont analysé les activités antiprolifératives d'une variété d'huiles essentielles dont les plantes appartiennent à la division Magnoliophyta : *Satureja montana*, *Salvia officinalis*, *Lavandula officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Calamintha organifolia*, *Foeniculum vulgare* et *Mentha arvensis* sur des cellules érythroleucémiques humaines K562. **L'huile essentielle de sarriette des montagnes** (*Satureja montana* L.) a montré l'activité biologique la plus intéressante en inhibant la croissance cellulaire et en induisant la

différenciation érythroïde des cellules K562, et dont les composants caryophyllène et l'alpha-terpinéol ont pu montrer un potentiel antiprolifératif significatif sur les cellules K562. (93) Dans une autre étude, celle de Bayala et al. (2014), ils ont conclu que les **huiles essentielles d'herbe à bouc (*Ageratum conyzoides*) et de thé de savane (*Lippia multiflora*)** pourraient présenter l'effet antiprolifératif le plus actif sur les cellules de cancer de la prostate et de glioblastomes, comparés à d'autres huiles essentielles (*Ocimum basilicum*, *Ocimum americanum*, *Hyptis spicigera*, *Eucalyptus camaldulensis* and *Zingiber officinale*). (94)

1.1.4. Amélioration des fonctions immunitaires

L'aromathérapie pourrait contribuer à améliorer les fonctions du système immunitaire, par exemple en contrôlant les hormones sécrétées par les glandes surrénales pour soulager le stress oxydatif, en stimulant la réponse immunitaire par augmentation de la production de cellules immunitaires, en aidant la lymphe à éliminer les toxines ou encore en incitant à la destruction des micro-organismes nocifs.

Certaines huiles essentielles ont déjà pu mettre en avant une amélioration de la fonction immunitaire dans différentes études, comme répertoriées dans la revue « *Much more than a pleasant scent : a review on essential oils supporting the immune system* » (95). On y retrouve notamment les huiles essentielles suivantes, comme ayant montré un potentiel d'effet stimulant sur le système immunitaire *in vitro* : **l'huile essentielle d'encens (*Boswellia carteri*)** (96), **l'huile essentielle de thym rouge (*Thymus vulgaris*)** (97), **l'huile essentielle de lavande vraie (*Lavandula angustifolia*)** (98). Et *in vivo*, les huiles essentielles suivantes ont pu mettre en avant une amélioration des fonctions immunitaires dans des études pré-cliniques : **l'huile essentielle de clou de girofle (*Eugenia caryophyllata*)** (99), **l'huile essentielle de niaouli (*Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn)** (100), **l'huile essentielle de gingembre (*Zingiber officinale*)** (101), ainsi que **l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus*)** qui a démontré une stimulation du système immunitaire *in vitro* et *in vivo* (102,103).

On retrouve aussi des études cliniques mettant en avant les capacités des huiles essentielles pour soutenir le système immunitaire chez l'Homme. Parmi celles-ci, on peut citer :

- L'étude de Chen et al. (2017) où ils ont étudié les effets du massage d'aromathérapie avec 2% **d'huile de lavande vraie** (*Lavandula augustifolia* Mill.) mélangé avec de l'huile d'amande douce toutes les deux semaines entre la 16^e et 36^e semaines de gestation chez des femmes enceintes en bonne santé. Ils ont mesuré les taux d'IgA salivaire, utilisé comme indicateur des fonctions immunitaires, avant et après chaque séance d'aromathérapie. Ils ont alors remarqué que les taux d'IgA étaient significativement plus élevés dans le groupe d'intervention après le massage d'aromathérapie (n = 24) par rapport au groupe témoin (n = 28). De plus, ils ont observé un potentiel impact sur le long terme : les taux d'IgA salivaires avant massage à la 32^e et 36^e semaine de gestation étaient significativement plus élevés par rapport à la 16^e semaine de gestation (début de l'étude). Selon l'interprétation des auteurs, cette étude pourrait présenter une preuve sur les capacités du massage d'aromathérapie dans l'amélioration des fonctions immunitaires chez les femmes enceintes. (104)
- L'étude de Kuriyama et al. (2005) qui utilise un mélange **d'huiles essentielles de lavande vraie** (*Lavandula augustifolia*), **de cyprès** (*Cupressus sempervirens*) et **de marjolaine à coquilles** (*Origanum majorana*) dans de l'huile d'amande douce en massage sur 11 volontaires sains, n'a pas démontré de différence significative dans l'IgA salivaire entre le massage d'aromathérapie et le contrôle. En revanche, il a été mis en avant une augmentation significative du nombre de lymphocytes T CD8+ et de CD16+ (cellules NK). Cette étude met en lumière les avantages immunologiques que pourrait avoir le massage d'aromathérapie. Toutefois, il reste essentiel de vérifier les résultats de manière prospective sur une population plus étendue de patients. (105)

Les effets des huiles essentielles sur les fonctions immunitaires pourraient également avoir été observés dans plusieurs études menées auprès de patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie :

- L'étude de Khiewhern et al. (2013) a étudié, sur une période d'une semaine, l'effet de massage thaïlandais d'un mélange **d'huile essentielle de gingembre** (*Zinziber officinale* Roscoe) dans de l'huile végétale de noix de coco, sur 66 patients atteints d'un cancer colorectal et recevant une chimiothérapie réduisant le nombre de cellules sanguines. Il a été démontré à la fin de la semaine, une augmentation significative du nombre de lymphocytes ainsi qu'une réduction significative des scores de gravité des symptômes de fatigue, de douleur et de stress dans le groupe de massage d'aromathérapie comparé au groupe témoin. Les auteurs en ont alors déduit que l'utilisation d'aromathérapie en massage thaï pourrait s'avérer bénéfique pour le système immunitaire des patients atteints de cancer sous traitement de chimiothérapie (106).
- L'étude d'Imanishi et al. (2007) a examiné l'influence du massage d'aromathérapie sur les paramètres immunologiques chez 12 patientes atteintes d'un cancer du sein. Pour cela, ils ont réalisé un massage d'aromathérapie de 30 minutes deux fois par semaine pendant un mois, composé **d'huiles essentielles d'orange douce** (*Citrus aurantium*), **de lavande vraie** (*Lavandula augustifolia*) et **de bois de santal** (*Santalum album*) dans de l'huile végétale de jojoba. Les résultats ont montré une augmentation significative du nombre de leucocytes et de lymphocytes du sang périphérique après 1 mois de massage d'aromathérapie, suggérant ainsi que le massage d'aromathérapie pourrait permettre une amélioration de l'état immunologique chez des patients atteints de cancer (107).

Il convient de souligner que les études ci-dessus portant sur les propriétés et l'intérêt des huiles essentielles dans le cancer, ont été réalisées in vitro. Par conséquent, les effets observés dans ces conditions expérimentales sont très préliminaires et peu susceptibles de se reproduire dans un environnement in vivo, en raison de la présence de divers facteurs physiologiques pouvant modifier leur action. Compte tenu de ces limitations, il est alors essentiel de faire preuve de prudence dans l'interprétation de ces résultats. En effet, la transposition de ces résultats à un contexte clinique humain reste incertaine, et des études complémentaires plus approfondies sont nécessaires pour confirmer ces effets.

Pour rappel, les huiles essentielles ne doivent pas être considérées comme une alternative aux traitements anticancéreux. Leur utilisation ne peut être envisagée que comme un complément aux traitements conventionnels, et sous la supervision d'un professionnel de santé.

1.2. Intérêt pour réduire les effets indésirables liés aux traitements anticancéreux ou au cancer lui-même

Les traitements anticancéreux, bien qu'efficaces, sont connus pour être responsables de divers effets indésirables. Compte tenu des nombreuses vertus des huiles essentielles, l'aromathérapie pourrait être envisagée comme traitement naturel complémentaire aux soins conventionnels, afin de soulager et/ou prévenir certains effets indésirables des traitements anticancéreux (sous réserve de l'avis de l'équipe médicale).

Afin d'illustrer l'intérêt potentiel de l'aromathérapie dans la réduction des effets indésirables associés aux traitements anticancéreux, nous allons développer dans cette partie les études scientifiques ayant mis en évidence les bienfaits de l'aromathérapie chez des patients souffrant de cancer.

1.2.1. Pour réduire les troubles digestifs

La toxicité digestive est l'un des effets indésirables les plus courants liés aux traitements anticancéreux. On retrouve principalement des nausées, vomissements, diarrhées, de la constipation, des mucites, des troubles de l'appétit, etc. Même si ces troubles digestifs sont, la plupart du temps, légers ou modérés, ils peuvent avoir un impact sur la qualité de vie du patient.

Nausées et vomissements :

L'aromathérapie pourrait jouer un rôle dans le traitement complémentaire des troubles digestifs liés aux traitements anticancéreux, notamment grâce aux propriétés antinauséuses de certaines huiles essentielles. On peut citer parmi les plus connues, les huiles essentielles de citron, de menthe poivrée ou encore de gingembre dont les effets antiémétiques ont été présentés chez des patients traités par chimiothérapie dans les études scientifiques ci-dessous :

- **L'huile essentielle de menthe poivrée** (*Mentha x piperita* L.) connue pour ses effets antinauséux, a été étudiée dans l'étude de Efe Ertürk et Taşçı (2021) sur des patients sous chimiothérapie. Le groupe testé (n = 36) a appliqué une goutte d'huile essentielle de menthe poivrée entre la lèvre supérieure et le nez, trois fois par jour, durant les 5 jours suivant la chimiothérapie, en plus d'un traitement antiémétique standard, tandis que le groupe contrôle (n = 44) a uniquement reçu le traitement antiémétique standard. Il a alors été observé une diminution significative de la fréquence des nausées, des vomissements et des haut-le-cœur chez les patients ayant reçu l'aromathérapie, en comparaison au groupe contrôle (108).
- **L'huile essentielle de citron** (*Citrus limon* (L.) Osbeck) a montré une réduction significative de l'intensité des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (n = 34) dans l'étude de Hastuti et al. (2021) (109). De plus, dans une analyse rétrospective, l'application d'huile essentielle de citron semble avoir été efficace pour réduire les nausées et vomissements chez des patients atteints d'un cancer avancé dans un contexte de soins palliatifs (n = 66) (110).
- **L'huile essentielle de gingembre** (*Zingiber officinale* Roscoe) administrée en inhalation, a mis en avant une diminution des nausées chez des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par chimiothérapie (n = 60). En revanche, aucun effet significatif n'a été mis en avant pour les vomissements (111).

D'autres huiles essentielles ont aussi présenté des effets antiémétiques dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, on peut citer par exemple :

- **L'huile essentielle de rose** (*Rosa damascena* Mill.) dont l'application de 3 gouttes d'huile essentielle sur une gaze stérile fixée au collier du patient, a permis une diminution significative de la gravité des nausées et vomissements

chez des patients atteints de cancer sous chimiothérapie (n = 33) en comparaison au groupe contrôle (n = 33) (112).

- **L'huile essentielle de lavande vraie** (*Lavandula angustifolia* Mill.), administrée sur une gaze deux fois par jour pendant trois semaines consécutives, a permis une réduction significative des nausées et vomissements chez des patients atteints de cancer du sein et sous chimiothérapie (n = 20), comparé à un contrôle (n = 20). (113)

Constipation :

Concernant les problèmes de constipation, on peut les retrouver en effets indésirables de certains anticancéreux comme les vinca-alcaloïdes ou de certains traitements symptomatique (ex : antalgiques de type morphinique).

Une étude clinique a étudié l'intérêt de massages abdominaux d'aromathérapie constituée d'un mélange **d'huiles essentielles d'orange amère, poivre noir, romarin, marjolaine et de patchouli**⁹ diluées dans de l'huile d'olive, dans la constipation chez des patients atteints de cancers avancés. Le massage d'aromathérapie (n = 13) a montré de meilleurs résultats dans le soulagement de la constipation chez des patients atteints de cancers avancés, comparé au massage simple (n = 11) et au contrôle (n = 8) (114).

Troubles dyspeptiques :

D'autres huiles essentielles peuvent jouer un rôle sur l'amélioration des symptômes dyspeptiques, des douleurs abdominales et sur les flatulences. On peut citer notamment :

- **L'huile essentielle de menthe poivrée** (*Mentha x piperita* L.) est décrite dans la monographie de l'Agence européenne du médicament (EMA) comme ayant une utilisation « médicalement bien établie » dans le soulagement symptomatique des spasmes mineurs du tractus gastro-intestinal, des

⁹ Nb : il n'est pas précisé dans l'étude le nom botanique des huiles essentielles utilisées, et donc de leur chémotype.

flatulences et des douleurs abdominales, en particulier chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable (115).

- **L'huile essentielle de cannelle écorce** (*Cinnamomum verum* J. Presl.) est réputée pour son utilisation traditionnelle populaire dans les plaintes dyspeptiques telles que les spasmes gastro-intestinaux, les ballonnements, les flatulences, la perte d'appétit et la diarrhée, selon la monographie de *Cinnamomum verum* de l'EMA (116).
- **L'huile essentielle de camomille romaine** (*Chamaemelum nobile* (L.) All.) : une des utilisations traditionnelles de la camomille romaine est en tant que relaxant digestif pour traiter divers troubles gastro-intestinaux, notamment les flatulences, l'indigestion, la diarrhée, l'anorexie, le mal des transports, les nausées et les vomissements (117)
- **L'huile essentielle de basilic tropical** (*Ocimum basilicum* L.) : Une étude scientifique, réalisée en double aveugle contrôlée par placebo, a montré que le basilic tropical soulageait la dyspepsie fonctionnelle chez des patients souffrant de dysmotilité (n = 200), en particulier chez les femmes et les jeunes patients. (118)
- **L'huile essentielle de fenouil** (*Foeniculum vulgare* Mill.) : dans la monographie EMA du fenouil, l'Agence européenne du médicament considère comme traditionnel, l'usage du fenouil dans le traitement symptomatique de troubles gastro-intestinaux légers et spasmodiques, y compris les ballonnements et les flatulences (119).
- **L'huile essentielle de verveine odorante** (*Aloysia citriodora* Palau) : dans sa monographie EMA, il est mentionné que l'huile essentielle de verveine odorante peut être utilisée dans le traitement symptomatique des troubles gastro-intestinaux légers, notamment les ballonnements et les flatulences. (120)

Mucites

Les mucites sont une inflammation des muqueuses que l'on retrouve le plus souvent dans la zone bucco-pharyngée. C'est un effet indésirable plutôt courant avec les anticancéreux, en particulier avec les médicaments cytotoxiques.

L'aromathérapie pourrait présenter un intérêt dans l'amélioration de la santé bucco-dentaire chez des patients atteints de cancer, dont les bénéfices sont mis en avant dans certaines études, par exemple :

- **L'huile essentielle de manuka** (*Leptospermum scoparium*) et **l'huile essentielle de kanuka** (*Kunzea ericoides*) mélangées avec de l'eau, et utilisées en gargarisme chez des patients sous radiothérapie (n = 6), ont présenté un retard d'apparition de mucites, ainsi qu'une réduction de la douleur et des symptômes bucco-dentaires par rapport au groupe ayant fait des gargarismes avec de l'eau seule (n = 6) et au groupe ayant pratiqué des « soins habituels » (n = 7) (121).
- Un mélange d'**huiles essentielles de tea tree** (*Melaleuca alternifolia* Maiden et Betche), de **bergamote** (*Citrus bergamia* Risso et Poit.) et de **géranium** (*Pelargonium graveolens* L'Hér.) avec un demi-verre d'eau tiède et utilisé en gargarisme 5 fois par jour chez des patients atteints de cancer du sein (n = 32), a été étudié dans l'étude de Gravett, (2000) et comparé à un groupe contrôle recevant un traitement conventionnel de bains de bouche (n = 48). Bien que cette étude n'ait pu mettre en avant que très peu de différences significatives entre les deux groupes, les patients ont tout de même préféré utiliser le bain de bouche à base d'huiles essentielles en raison de moins de sensations d'inconfort, en comparaison aux bains de bouche de routine (n = 48) (122)
- **L'huile essentielle de menthe poivrée** (*Mentha x piperita* L.) a été donnée en tant que rince-bouche, à raison de 10 gouttes 3 fois par jour chez 40 patients atteints d'un cancer du côlon ou du rectum, en prévention de la mucite buccale induite par la chimiothérapie. L'incidence de la mucite buccale ainsi que son grade se sont avérés significativement plus faibles chez les patients s'étant rincé la bouche avec quelques gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée, comparée au placebo¹⁰. (123)

¹⁰ L'étude n'étant ni en anglais, ni en français, nous nous sommes basés sur les données disponibles dans le résumé de l'étude (qui est en anglais).

Le nombre de patients présents dans le groupe expérimental et le groupe témoin n'étant pas mentionné dans le résumé, nous ne connaissons que le nombre total de patients inclus dans l'étude.

1.2.2. Pour réduire la toxicité hépatique

La toxicité hépatique est un effet indésirable lié à de nombreux traitements anticancéreux. Cette toxicité peut se présenter sous différentes formes : asymptomatique, symptomatique avec des symptômes aspécifiques (ex : fièvre, éruption cutanée) ou des symptômes spécifiques (ex : ictères), et peut même faire apparaître des symptômes sur d'autres organes. (12)

Certaines huiles essentielles sont connues pour leurs propriétés hépatoprotectrices, c'est-à-dire qu'elles permettraient de protéger le foie contre des dommages toxiques et de favoriser son bon fonctionnement. On peut citer par exemple **l'huile essentielle de bergamote** (*Citrus bergamia* Risso et Poit.) dont l'effet hépatoprotecteur a déjà été souligné sur l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat (124) ou encore **l'huile essentielle de citron** (*Citrus limon*) qui est réputée pour son action protectrice au niveau du foie, et où, dans une étude de Bouzenna et al. (2016), l'administration d'huile essentielle de citron chez le rat a permis de prévenir les lésions hépatiques et rénales induites par l'aspirine (125). D'autres exemples d'huiles essentielles qui pourraient avoir des effets hépatoprotecteurs : **l'huile essentielle de thym** (*Thymus vulgaris* L.) qui a présenté des effets hépatoprotecteurs potentiels sur les lésions hépatiques induites par le paracétamol (aussi appelé acétaminophène) chez la souris (126), ou encore les **huiles essentielles d'origan d'Espagne** (*Thymus capitatus*) et de **sauge officinale** (*Salvia officinalis* L.) qui ont montré aussi un potentiel effet hépatoprotecteur envers l'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez le rat, notamment en raison de leur activité antioxydante (127). Certaines études scientifiques ont pu mettre en avant un potentiel hépatoprotecteur des huiles essentielles sur l'hépatotoxicité induite par les médicaments anticancéreux. On peut citer, par exemple :

- L'étude de Abd Rachid et al., de 2020 qui a montré que **l'huile essentielle de *Polygonum minus***, à faible dose, pourrait protéger contre l'hépatotoxicité induite par le cisplatine via l'inhibition du stress oxydatif, de l'inflammation et de l'apoptose. Au contraire, à concentration plus élevée, elle aurait des effets inverses : pro-oxydants, pro-inflammatoires, pro-apoptotiques (128).

- **L'huile essentielle de romarin à cinéole** (*Rosmarinus officinalis* L.) aurait produit un effet hépato-protecteur dans l'étude de Fahim et al., suite à l'utilisation de tétrachlorure de carbone et de cyclophosphamide comme composés mutagènes et hépatotoxiques (129).
- L'étude de Sheweita et al. (2016) sur des souris mâles aurait montré que l'administration d'**huiles essentielles de fenouil** (*Foeniculum vulgare* Miller), de **cumin** (*Cuminum Cyminum* L.) et de **clou de girofle** (*Syzygium aromaticum* L.) a présenté un potentiel effet hépato-protecteur vis-à-vis de la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide, probablement grâce à l'induction de systèmes de défense antioxydants. Ses auteurs suggèrent même, dans leur conclusion, que la coadministration d'huiles essentielles de fenouil, de cumin et/ou de clou de girofle avec le cyclophosphamide pourrait être envisagée pour réduire l'hépatotoxicité causée par cet anticancéreux (130).

1.2.3. Pour réduire les troubles cutanés

L'aromathérapie pourrait aussi être bénéfique dans la réduction des troubles cutanés liés au traitement anticancéreux, grâce notamment à ses propriétés anti-inflammatoires, décongestionnantes, antalgiques, cicatrisantes, régénérantes et anti-hématomes.

Par exemple dans l'étude de Halm et al. (2014), ils ont étudié les effets d'un mélange **d'huiles essentielles d'Hélichryse** (*Helichrysum angustifolium*), **d'encens** (*Boswellia carterii*), **de lavande vraie** (*Lavandula angustifolia*) et **de géranium** (*Pelargonium graveolens*) avec des huiles végétales de jojoba, aloé véra, de calophylle et d'onagre sur les réactions cutanées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein recevant une chimiothérapie (n = 13), en comparaison à des soins standards (n = 11). Le mélange n'a pas fourni un meilleur effet protecteur de la peau que les soins standards, cependant les auteurs estiment que le mélange d'huiles essentielles s'est tout de même avéré efficace pour protéger la peau des radiations de manière équivalente aux soins standards (131).

1.2.4. Pour réduire les phlébites

La phlébite, aussi appelée thrombose veineuse, est provoquée par la formation d'un caillot dans une veine bloquant partiellement ou totalement la circulation sanguine. Fréquente lors de l'administration intraveineuse de médicaments de chimiothérapie, elle doit être prévenue en raison du risque de complications graves, telles qu'une embolie pulmonaire, pouvant être fatale.

L'utilisation externe d'huile végétale telle que l'huile de sésame (*Sesamum indicum*) ou encore d'huile de nigelle (*Nigella sativa*) appliquée autour de la zone distale du cathéter semble avoir été efficace dans la prévention de phlébites induites par la chimiothérapie dans les études de Nekuzad et al. (2012) et de Behnamfar et al. (2019) (132,133). Dans une autre étude analysant l'efficacité de l'application d'huile de camomille sur la phlébite chez des patients sous chimiothérapie, il a été démontré que le score de phlébite chez les patients subissant une chimiothérapie aurait été significativement réduit après l'application **d'huile essentielle de camomille** (134).

1.2.5. Pour réduire les douleurs

Les douleurs sont un symptôme courant chez les personnes atteintes de cancer et peuvent être causées par différents facteurs : le cancer lui-même, les traitements anticancéreux ou d'autres facteurs associés à la maladie. Elles peuvent avoir un impact sur la qualité de vie du patient, c'est pour cela qu'il est essentiel de les prendre en charge. Il est possible d'utiliser les huiles essentielles comme alternative naturelle pour soulager les douleurs. En effet leurs capacités de réduction de la douleur chez des patients atteints de cancer a été mis en avant dans certaines études, citées ci-dessous. Par exemple :

- L'étude de Deng et al. (2022), réalisée sur des patientes atteintes d'un cancer du sein pendant les périodes péri-opératoires, où le groupe ayant reçu un mélange **d'huiles essentielle de lavande, bergamote et géranium**¹¹ (n = 40)

¹¹ Le nom botanique de chaque huile essentielle n'est pas mentionné dans l'étude.

en inhalation présentait une amélioration de l'intensité de la douleur comparé au groupe contrôle (n= 40)¹² (135).

- Une autre étude a analysé les effets du massage d'aromathérapie sur la fatigue et la douleur neuropathique périphérique induite par la chimiothérapie chez des patients recevant de l'oxaliplatine. Les auteurs ont mis en évidence une réduction significative du taux de douleur neuropathique à la semaine 6 dans le groupe ayant reçu le massage d'aromathérapie (n = 22) avec **des huiles essentielles de menthe poivrée** (*Mentha piperita*), **camomille** (*Chamomilla recutita*) **et du romarin** (*Rosmarinus officinalis*) comparé au groupe recevant des soins standards (n = 24). (136)
- L'aromathérapie utilisée en inhalation s'est avérée efficace pour réduire la douleur chronique chez des enfants atteints de cancer (n = 10) comparé aux soins standards (n = 10). (137) En revanche, il n'est pas précisé quelles huiles essentielles ont été utilisées dans cette étude.

1.2.6. Pour réduire l'anxiété

Les patients atteints de cancer souffrent de divers problèmes psychologiques liés à la maladie cancéreuse ou à son traitement. Parmi eux, l'anxiété et la dépression sont relativement courants, entraînant des effets négatifs sur la qualité de vie du patient.

L'aromathérapie est un traitement complémentaire pouvant être envisagé pour diminuer les symptômes d'anxiété et de dépression, soit par massage d'aromathérapie en apaisant le corps et l'esprit, soit par inhalation qui va venir stimuler les récepteurs olfactifs et transmettre des signaux au cerveau pour sécréter des neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la dopamine qui vont atténuer les problèmes psychologiques (138).

Des études ont rapporté les potentiels effets bénéfiques des huiles essentielles sur l'anxiété chez les patients atteints de cancer. On retrouve par exemple les huiles

¹² Les auteurs ont aussi étudié les effets de la musique seule et de l'aromathérapie combinée à la musique sur la douleur et l'anxiété. Tout comme l'aromathérapie, ces deux groupes ont aussi présenté des changements sur l'intensité de la douleur, avec la plus grande amélioration dans le groupe combiné.

essentiels suivantes (Nb : Lorsqu'une huile essentielle est citée sans son nom botanique, c'est parce que celui-ci n'est pas spécifié dans les études correspondantes)

:

- **L'huile essentielle de camomille romaine** (*Chamaemelum nobile*) : Dans l'étude de Wilkinson et al. (1999), l'huile essentielle de camomille romaine a été utilisée en massage d'aromathérapie pendant 3 semaines chez des patients cancéreux dans un cadre de soins palliatifs (n = 43) et un autre groupe de patient a reçu un massage seul avec une huile de support (n = 44). Les niveaux d'anxiété ont été mesurés grâce au répertoire sémiologique de l'anxiété, appelé « inventaire d'anxiété état-trait » (STAI), à la liste des symptômes de Rotterdam (RSCL) ainsi qu'un questionnaire semi-structuré mesuré avant et après massage. Les auteurs ont conclu que le massage simple complet du corps ou aux huiles essentielles semblent réduire le niveau d'anxiété, et l'addition d'une huile essentielle pourrait augmenter l'effet du massage et améliorer les symptômes physiques et psychologiques, ainsi que la qualité de vie globale du patient (139).
- L'utilisation **d'huile essentielle de lavande** (*Lavandula angustifolia*) en inhalation a permis de diminuer les niveaux d'anxiété chez des patientes atteintes de cancer du sein, avant chirurgie. En effet dans le groupe d'intervention (n = 40), les résultats moyens de STAI en pré-test et en post-test ont montré une différence significative, contrairement au groupe contrôle (n = 40) où aucune différence significative n'a été observée (140).
- **L'huile essentielle d'ylang-ylang** (*Cananga odorata*) a été utilisée dans l'étude de San Juan et al. (2014) sur 34 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II et III, présentant une anxiété faible à modérée et réparties aléatoirement entre le groupe aromathérapie et le groupe témoin. Selon leurs résultats d'étude, l'administration d'ylang-ylang a conféré une réduction significative de l'état d'anxiété selon les scores moyens de STAI chez les patientes présentant une anxiété modérée, en comparaison au groupe témoin (141).
- L'utilisation d'un **mélange d'huiles essentielles d'encens, de bergamote et de lavande**¹³ mélangées dans de l'huile végétale de jojoba utilisé en

¹³ Le nom botanique de chaque huile essentielle utilisée n'a pas été précisé dans ces études.

automassage des mains (n = 15) a soulagé significativement l'anxiété comparé au groupe contrôle (n = 17), ainsi que l'intensité de la douleur et la dépression chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (142).

- L'utilisation d'un mélange d'**huiles essentielles de mandarine, de poivre noir, de pin et d'arbre à thé**¹³ dans de l'huile végétale d'argan en intervention d'auto-réflexologie plantaire (n = 32) semble avoir permis de réduire la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, l'anxiété et la dépression chez des patientes atteintes d'un cancer gynécologique, en comparaison au groupe contrôle (n = 31) (143).
- Des mélanges individualisés et personnalisés pour chaque patient de 1% **d'huiles essentielles de lavande, citronnelle, néroli, pamplemousse, bergamote, encens ou bois de santal**¹³ (avec la combinaison la plus courante : lavande + bergamote) auraient été bénéfiques pour l'amélioration du fonctionnement émotionnel, de la fatigue ainsi que pour réduire les symptômes d'anxiété et de dépression chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (n = 110) après six séances d'une heure de massage d'aromathérapie, en comparaison à un groupe témoin (n = 106) (144)

De plus, les effets de l'aromathérapie sur l'anxiété et la dépression chez des patients atteints de cancer ont été mis en avant dans des méta-analyses telles que :

- « *Aromatherapy with inhalation can effectively improve the anxiety and depression of cancer patients : A meta-analysis* » dont 11 études qualifiées ont été incluses dans la méta-analyse comprenant un total de 1 724 patients (4),
- « *The Effects of Aromatherapy on Anxiety and Depression in People With Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis* » : un total de 17 études ont été incluses dans la revue systématique et 10 articles ont été réalisés dans la méta-analyse, pour un total de 1 611 patients atteints de cancer qui ont été recrutés (5).

De ces méta-analyses, il a été conclu que chez les patients atteints de cancer, l'aromathérapie semble s'être avérée efficace pour soulager l'anxiété, en particulier en inhalation. Concernant son effet sur la dépression et le bien-être psychologique, il semblerait que l'utilisation d'huiles essentielles puisse aider à soulager les symptômes

de dépression. Toutefois, les auteurs suggèrent que des études supplémentaires avec des protocoles standardisés et des échantillons plus importants sont nécessaires pour clarifier davantage les effets de l'aromathérapie sur l'anxiété et les symptômes dépressifs chez les patients atteints de cancer.

1.2.7. Pour améliorer la qualité du sommeil

Les troubles du sommeil sont une plainte médicale récurrente chez les patients atteints de cancer et dont les huiles essentielles pourraient avoir un effet bénéfique dans l'amélioration de la qualité du sommeil.

On peut citer par exemple les huiles essentielles suivantes dont les potentiels effets bénéfiques ont été mis en avant pour l'amélioration du sommeil :

- **L'huile essentielle de rose** (*Rosa damascena*) utilisée en inhalation à 5% (n = 15) et 10% (n = 15) 30 minutes avant de dormir pendant 2 semaines, semblent avoir amélioré considérablement la qualité du sommeil chez des patients atteints de cancer, comme démontré dans l'étude de Heydarirad et al. (2019). L'évolution des scores de qualité du sommeil a été évaluée par l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) et a montré une diminution significative de l'indice PSQI dans les groupes aromathérapie ainsi qu'une baisse du temps de latence du sommeil en comparaison au groupe témoin (n = 15) (145).
- L'utilisation **d'huile essentielle de géranium** pourrait permettre une amélioration de la qualité du sommeil chez des patients atteints d'un cancer gastrique (n = 60), selon l'étude de Li et al. (2018). En effet, les scores moyens du PSQI du groupe expérimental étaient significativement inférieurs à celui du groupe témoin (n= 60) (146).
- **L'huile essentielle de lavandin** (*Lavandula hybrida*) utilisé en massage d'aromathérapie à 5% (n = 40) semble avoir augmenté la qualité du sommeil chez les patients ayant subi une chirurgie colorectale en période préopératoire. En effet, il a été démontré que les scores moyens de STAI et RCSQ (Richard Campbell Sleep Questionnaire) du groupe expérimental ont diminué après la réalisation d'un massage d'aromathérapie le matin de l'intervention, en

comparaison avec les scores enregistrés la veille. De plus, il a été constaté une différence statistique de ces scores enregistrés le matin entre le groupe expérimental et le groupe témoin (n = 40) (147).

- **Les huiles essentielles de menthe poivrée (*Mentha piperita*) (n = 40) et de lavande (*Lavandula angustifolia*) (n = 40)** pourraient aider à améliorer la qualité du sommeil chez des patients atteints de cancer. Ceci a été démontré par une diminution significative des scores moyens du PSQI dans les groupes de lavande et de menthe poivrée en comparaison avec le groupe témoin (148).
- **Les huiles essentielles de lavande vraie (*Lavandula angustifolia*) (n = 30) et de tea tree (*Melaleuca alternifolia*) (n = 20)** utilisées en inhalation ont chacune pu améliorer la qualité du sommeil chez des patients recevant une chimiothérapie hebdomadaire de paclitaxel selon les scores moyens du PSQI (149).
- Une étude chez 50 patients nouvellement diagnostiqués avec une leucémie aigüe et hospitalisés pour recevoir une chimiothérapie a montré que **l'utilisation d'huiles essentielles de lavande, de menthe poivrée ou de camomille¹⁴** pratiquée en diffusion dans la chambre du patient a permis une amélioration de la qualité du sommeil révélée par les scores moyens du PSQI, et a permis aussi l'amélioration d'autres symptômes comme la fatigue, la somnolence, le manque d'appétit, la dépression, l'anxiété et le bien-être. (150)

Par ailleurs, il est important de prendre en compte qu'il existe un lien entre l'anxiété et la qualité du sommeil. Par exemple dans l'étude de Ozkaraman et al. (2018), il est évoqué une « relation négative entre la qualité du sommeil et l'anxiété » : les patients ont commencé à se détendre, ce qui s'est traduit par une diminution de l'anxiété, et, par conséquent, une amélioration de la qualité de leur sommeil (149).

1.2.8. Pour soulager la fatigue

L'aromathérapie pourrait aussi avoir une efficacité dans la réduction de la fatigue chez des patients recevant une chimiothérapie.

¹⁴ Le nom botanique des huiles essentielles utilisées dans cette étude n'est pas précisé.

- Dans l'étude de Izgu et al (2017), vue précédemment dans la réduction des douleurs chez des patients recevant de l'oxaliplatine, il a été constaté que le massage d'aromathérapie avec des **huiles essentielles de menthe poivrée** (*Mentha piperita*), **camomille** (*Chamomilla recutita*) et de **romarin** (*Rosmarinus officinalis*) pourrait réduire l'intensité de la fatigue. En effet, à la semaine 8, l'intensité de la fatigue était significativement inférieure pour le groupe aromathérapie (n = 22) comparé à celle du groupe recevant des soins standards (n = 24) (136).
- Une autre étude citée précédemment sur l'utilisation du massage thaïlandais d'aromathérapie avec de **l'huile essentielle de gingembre** (*Zingiber officinale*) dans de l'huile de noix de coco chez des patients atteints de cancer colorectal (n = 33) a permis une augmentation significative du nombre de lymphocytes ainsi que des symptômes de fatigue, en comparaison au groupe témoin (n = 33) (106).

Une méta-analyse « *Effects of Aromatherapy on Cancer Patients' Sleep and Fatigue : A Systematic Review and Meta-Analysis* » a étudié l'efficacité de l'aromathérapie pour réduire la fatigue et pour améliorer la qualité du sommeil chez les patients atteints de cancer sur la base d'essais contrôlés randomisés avec un niveau de preuve élevé, comptant au total 11 études randomisées contrôlées¹⁵. Ils ont conclu que l'aromathérapie améliore significativement la qualité du sommeil chez les patients atteints de cancer mais ne réduit pas significativement la fatigue. Cependant, il est possible que la puissance statistique de la méta-analyse soit faible en raison du petit nombre d'études incluses, et par conséquent, dans les études futures, les effets de l'aromathérapie sur la fatigue chez les patients atteints de cancer devraient être évalués plus en détail en utilisant un plus grand nombre d'études incluses. De plus, les effets de l'aromathérapie devraient être évalués en se concentrant sur des sous-ensembles spécifiques de patients, tels que des diagnostics de cancer spécifiques et des modalités spécifiques de traitement du cancer.

¹⁵ N'ayant pu avoir accès à l'article complet, les informations mentionnées ici se basent uniquement sur celles disponibles dans le résumé de l'article.

2. Interactions potentielles avec les traitements anticancéreux, précautions et contre-indications

Les huiles essentielles, bien qu'étant des produits d'origine naturelle, ne sont pas dépourvus d'effets indésirables et de risques potentiels d'interactions. Pour pouvoir les utiliser de façon sécurisée, il est alors important d'identifier chaque huile essentielle ainsi que ses toxicités éventuelles.

On distingue plusieurs types de toxicités potentielles avec les huiles essentielles :

Chez les personnes à risques :

Pour une utilisation sécurisée des huiles essentielles, elles doivent être utilisées avec précaution chez les personnes à risques, et dans certains cas elles peuvent même être contre-indiquées.

- L'utilisation des huiles essentielles chez les **femmes enceintes, allaitantes et les enfants** est à proscrire de façon générale (sauf avis médical) du fait de leurs toxicités neurotoxiques, abortives, utéro-toniques et œstrogène-like.
- Les **personnes épileptiques** : certaines huiles essentielles sont contre-indiquées chez les personnes épileptiques du fait qu'elles peuvent baisser le seuil épiléptogène et être pro-convulsivantes.
- Les **personnes asthmatiques** : certaines huiles essentielles peuvent favoriser une crise d'asthme et sont donc déconseillées chez les personnes asthmatiques.
- Les **personnes ayant un terrain allergique** : les huiles essentielles peuvent entraîner une réaction allergique, dans le doute il est recommandé d'effectuer un test allergique cutané.

Interactions pharmacodynamiques :

Elles sont définies par l'action d'une substance active (médicaments, aliments, plantes, ...) sur une autre substance. Cette action peut être de trois types : (151)

- **Action synergique** : lorsque l'effet pharmacologique combiné des deux substances va s'additionner et être supérieur à celui de l'une des substances utilisée seule. Ce type d'effet serait le résultat de l'interaction des deux substances au sein du même système.
- **Action potentialisatrice** : lorsque l'effet d'une des substances va être augmenté sous l'effet de l'autre substance et être supérieur à la somme des effets de chacune des substances. Ce type d'interaction est observé lorsque les deux substances agissent sur deux systèmes distincts.
- **Action antagoniste** : lorsqu'une substance va diminuer ou annuler complètement l'effet pharmacologique d'une autre substance.

Ces interactions pharmacodynamiques peuvent avoir un impact clinique important, mais elles sont généralement prévisibles, et donc évitables, sur la base des connaissances pharmacologiques disponibles.

Interactions pharmacocinétiques :

Ces interactions sont définies comme l'action d'une substance sur l'une des étapes pharmacocinétiques d'une autre substance : absorption, distribution, métabolisme, élimination. Ces interactions pharmacocinétiques peuvent alors affecter les concentrations plasmatiques du médicament, et donc en modifier son efficacité ainsi que sa toxicité.

Les principaux mécanismes impliqués dans les interactions pharmacocinétiques concernent l'étape de métabolisation via l'inhibition ou l'induction des enzymes du cytochrome P450. Ces enzymes de métabolisation sont responsables de la biotransformation de plusieurs molécules et vont amorcer la phase d'élimination. Parmi ces enzymes, la plus connue est le cytochrome P450 3A4, impliqué dans la métabolisation de la grande majorité des substrats. (151)

Dans les parties qui suivent, nous allons aborder premièrement les principaux effets indésirables et principales interactions pharmacodynamiques des huiles essentielles, que ce soit avec les traitements anti-cancéreux ou les autres traitements, ainsi que les précautions d'emplois et contre-indications liées à ces toxicités. Et dans un second

temps, les interactions pharmacocinétiques liées à la modification de l'activité des enzymes du cytochrome P450 avec les traitements anticancéreux et les autres traitements.

2.1. Effets indésirables et interactions pharmacodynamiques des huiles essentielles

2.1.1. Neurotoxicité

La neurotoxicité caractérise une substance chimique qui peut endommager le tissu neuronal et/ou altérer le fonctionnement normal du système nerveux. Cette perturbation peut être temporaire ou permanente, et peut aussi bien concerner le système nerveux central (SNC) que le système nerveux périphérique (SNP).

Les symptômes liés à une neurotoxicité sont des maux de tête, des déficits au niveau des fonctions cognitives (troubles du langage, de la concentration, ...), des troubles de l'humeur (irritabilité, dépression, anxiété, ...) ou du sommeil, en ce qui concerne les atteintes liées au SNC. Et lorsque le SNC et le SNP sont touchés, on peut observer comme symptômes une altération des fonctions motrices (faiblesse musculaire, tremblements, convulsions, ...) et des altérations des fonctions sensorielles (engourdissements, fourmillements, ...).

De plus, la neurotoxicité peut aussi concerner le développement du système nerveux du fœtus ou de l'embryon durant la grossesse ou encore agir pendant l'allaitement, en perturbant les schémas comportementaux, d'apprentissage ou développementaux.

2.1.1.1. Altérations structurelles du système nerveux central

Des altérations structurelles du système nerveux central ont été observées lors de tests à doses répétées sur des animaux, en utilisant certains composants des huiles essentielles.

Dans l'étude de Madsen et al. (1986) l'administration de (-)-menthone chez des rats pendant 28 jours, à des doses de 400 mg/kg/jour et 800 mg/kg/jour, a produit des espaces ressemblant à des kystes dans la substance blanche du cervelet observés par examen histopathologique, mais pas à la dose de 200 mg/kg/jour. (152) De plus, dans l'étude de Thurop et al. (1983), des espaces ressemblant à des kystes dans la substance blanche du cervelet ont aussi été observés dans une étude de 28 jours chez des rats ayant reçu des doses de 80 ou 160 mg/kg/jour de pulégone, et pas aux dosages inférieurs. (153) Par ailleurs, l'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha piperita* L.) administrée par voie orale chez des rats pendant 28 jours, a aussi montré des changements dans la substance blanche du cervelet à des dosages de 40 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour. (154) Il est à noter que ces lésions sont observées pour des doses très élevées. En effet, chez l'homme, la dose journalière maximum recommandée en huile essentielle de menthe poivrée est de 1,2 mL (soit 1080-1099 mg d'huile essentielle de menthe poivrée) contenant au maximum 120 mg de pulégone + menthofurane selon la Pharmacopée Européenne. (32,115,155) Ce qui représente chez une personne de 50 kg, environ 22 mg/kg/jour d'huile essentielle de menthe poivrée et 2,4 mg/kg/jour de pulégone au maximum, valeurs bien inférieures aux dosages où des changements dans la substance blanche du cervelet ont pu être observés chez le rat. De plus, d'autres études n'ont pas réussi à reproduire ces lésions comme dans l'étude de Molck et al. (1997) qui ont administré par voie orale de la pulégone (160 mg/kg/jour) à des rats pendant 28 jours. (156)

Dans l'ensemble, **ces résultats suggèrent une certaine prudence quant à l'utilisation d'huile essentielle de menthe poivrée, a fortiori à des doses élevées.**

2.1.1.2. Effets stimulants sur le système nerveux central

Certains composants des huiles essentielles exercent des effets pharmacologiques sur le système nerveux central qui peuvent être potentiellement dangereux. Les convulsions sont une manifestation fonctionnelle de la neurotoxicité et constituent le problème de sécurité le plus important avec la stimulation du SNC par les huiles essentielles, en particulier celles contenant des cétones.

Le terme de convulsions désigne des changements involontaires du comportement tels que des contractions musculaires soudaines, pouvant être accompagnées de troubles visuels, de difficultés respiratoires, de miction involontaire, pouvant parfois aller jusqu'à une perte de conscience. Les crises d'épilepsie, quant à elles, sont définies par une manifestation clinique résultant d'une activité électrique excessive et anormale des neurones dans le cerveau. On différencie deux types de crises d'épilepsie : les crises focales ou partielles (lorsqu'elles proviennent d'une zone localisée) et les crises généralisées (lorsqu'elles proviennent de plusieurs zones). Les crises d'épilepsie sont une cause fréquente de convulsions. Néanmoins, des convulsions peuvent également survenir pour d'autres causes : fièvre (convulsions fébriles), traumatismes crâniens, infections, intoxications, déséquilibres électrolytiques, sevrage, etc.

La plupart des cas rapportés de crises d'épilepsie liées à l'utilisation d'huiles essentielles chez l'homme surviennent après une administration orale. Bien que dans certains cas, des crises soient apparues lors d'une exposition non orale chez de très jeunes enfants. En effet, le système nerveux immature des jeunes enfants les rend plus sensibles aux substances toxiques et aux crises d'épilepsie, en partie à cause de l'efficacité réduite de leur barrière hémato-encéphalique. (50)

Les cétones, en particulier les cétones monoterpéniques, représentent la famille chimique des huiles essentielles la plus associée à un risque élevé de neurotoxicité, pouvant provoquer des convulsions, notamment chez les enfants et les personnes épileptiques.

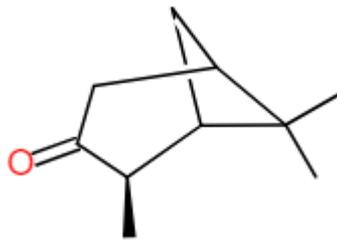
Précautions d'utilisation :

L'utilisation d'huiles essentielles à risques convulsifs doit se faire avec prudence. Elles sont contre-indiquées chez les personnes à risques, en particulier les enfants, les femmes enceintes, les femmes allaitantes ainsi que les personnes épileptiques ou avec des antécédents de convulsions.

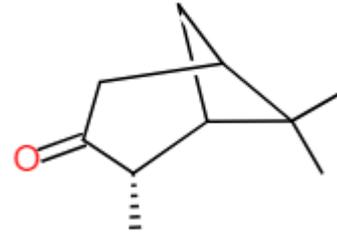
Ci-dessous, nous allons décrire les principaux constituants des huiles essentielles associés au risque le plus élevé de convulsions.

Pinocamphone

La pinocamphone est une cétone terpénique cyclique qui possède deux isomères *trans*-3-pinanone (pinocamphone) ainsi que le *cis*-3-pinanone (isopinocamphone).



Pinocamphone (trans-3-pinanone)



Isopinocamphone (cis-3-pinanone)

La pinocamphone est une molécule neurotoxique dont les effets convulsivants et mortels ont été mis en évidence en injection intrapéritonéale chez le rat au-delà de 0,05 mL/kg. (157) Elle agit comme antagoniste des récepteurs GABA-A, action caractéristique de certains agents pro-convulsifs. (158)

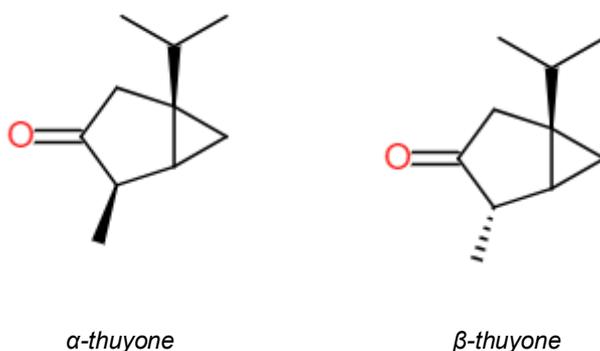
La seule huile essentielle qui contient plus de 5% de pinocamphone est l'**hysope officinale** (*Hyssopus officinalis* L. ssp. *officinalis*). En effet, selon le standard ISO 9841 et la Pharmacopée française, l'huile essentielle d'hysope officinale contient entre 8 – 25% de pinocamphone et entre 25 – 45% d'isopinocamphone. (68,159) Par ailleurs, l'huile essentielle d'hysope officinale a montré des effets convulsivants chez le rat dans l'étude de Millet et al. (1979), où lorsqu'elle a été injectée par voie intrapéritonéale chez des rats, elle a induit des convulsions à partir de doses uniques de 0,13 g/kg. (160) De plus, des cas de convulsions chez l'humain, suite à l'ingestion d'huile essentielle d'hysope officinale, ont déjà été signalés. Le premier cas est celui d'un enfant de 7 ans, chez qui des crises convulsives, puis un état de coma aréflexique sont apparus une heure après l'ingestion d'une demi-cuillère d'huile essentielle d'hysope officinale. Le second cas est assez similaire au premier. Il s'agit d'une jeune fille qui a ingéré 30 gouttes d'huile essentielle d'hysope officinale ayant entraîné, dans l'heure, des convulsions toniques. Et le dernier cas est celui d'une jeune femme de 26 ans qui a pris 10 gouttes d'huile essentielle d'hysope officinale pour une grippe pendant 2 jours consécutifs et qui a présenté une crise tonique le deuxième jour. (157,160)

Au vu de ces données, la pinocamphone présente un risque pro-convulsivant important et il a été estimé une dose maximale de pinocamphone pour la voie orale à 0,1 mg/kg dans le livre *Essential Oil Safety* de Tisserand. (50).

D'autre part, au vu de la teneur en pinocamphone et du risque convulsivant à faibles doses que représente l'huile essentielle d'hysope, elle fait alors partie des huiles essentielles relevant du monopole pharmaceutique.

Thuyone

La thuyone est une cétone monoterpénique qui possède deux formes isomériques : α -thuyone et β -thuyone.



La thuyone présente des propriétés convulsivantes et un mode d'action similaire à celui de la pinocamphone, c'est-à-dire qu'elle aussi va inhiber le récepteur GABA-A, provoquant une excitation et des convulsions. (161)

Dans une déclaration de l'EMA et du HMPC de 2012, « *Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone* », ils indiquent que les symptômes les plus importants associés à une intoxication aigue à la thuyone sont des convulsions épileptiformes, correspondant au mécanisme d'action mentionné ci-dessus. (162) Par ailleurs, certaines études chez le rat mettent en avant cette neurotoxicité. On peut citer, par exemple, dans la section toxicité à dose unique de la déclaration de l'EMA, l'étude de Pinto-Scognamiglio (1967) où l'administration intra-péritonéale de thuyone à 180 mg/kg chez des rats a induit des effets convulsivants et létaux chez le rat. (163) Mais aussi celle de Millet et al. (1981), qui a démontré que l'injection intrapéritonéale de thuyone a induit des effets convulsivants et létaux chez le rat pour des doses au-delà

de 0,2 mL/kg. (157) Une autre étude, celle de Margaria (1963), analyse la toxicité à doses répétées de la thuyone chez des rats, administrées par gavage à des doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg/jour 6 fois par semaine pendant 14 semaines. Dans cette étude, il a été observé trois décès associés à des convulsions chez les rats femelles et un chez les rats mâles à la dose la plus élevée. La NOEL (dose sans effet observable) pour les convulsions a alors été déterminée à 10mg/kg pour les rats males et 5 mg/kg pour les femelles. (164)

Ces études sur l'animal semblent être pertinentes pour la situation humaine puisque des cas d'intoxications humaines par des préparations contenant de la thuyone ont été rapportés. On peut citer par exemple :

- **L'huile essentielle de sauge officinale** (*Salvia officinalis* L.) dont des cas de convulsions ont été recensés, probablement en raison de la présence de thuyone et de camphre (dont on reparlera ci-dessous). On peut citer l'exemple d'un homme de 32 ans qui a ingéré accidentellement un demi-verre d'essence de sauge (*Salvia officinalis* L.) provoquant dans l'heure l'apparition d'un état de mal convulsif avec obnubilation, collapsus et acidose métabolique majeure. (160)

De plus, la monographie de l'EMA sur *Salvia officinalis* L. mentionne, dans la partie consacrée aux effets indésirables, que pour l'huile essentielle de sauge officinale : « après une utilisation prolongée d'extraits alcooliques ou d'huile essentielle pure, des convulsions épileptiformes peuvent survenir ».

- **L'huile essentielle d'absinthe** (*Artemisia absinthium* L.), riche en thuyone (33 - 60%), a provoqué l'hospitalisation d'un homme de 31 ans après ingestion de 10 mL. Retrouvé par son père dans un état d'agitation, d'incohérence et de désorientation, il présentait des crises toniques et cloniques avec une posture décortiquée, selon les ambulanciers. Aux urgences, il était dans un état léthargique mais belliqueux. Son état mental s'est amélioré après traitement par halopéridol. (165)

Par ailleurs, tout comme l'hysope, l'huile essentielle d'absinthe figure également parmi la liste des huiles essentielles appartenant au monopole pharmaceutique.

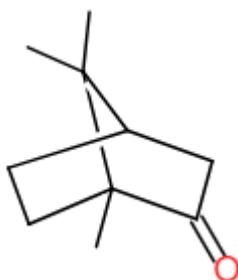
- **L'huile essentielle de thuya occidental** (*Thuja occidentalis* L.), riche en thuyone, a provoqué chez une femme âgée de 50 ans des convulsions après

qu'elle ait ingéré 20 gouttes, deux fois par jour pendant 5 jours, d'huile essentielle de thuya occidental non diluée, alors que son « naturopathe » lui avait indiqué de diluer la préparation à 1%. (157)

Selon la déclaration HMPC sur les produits contenant de la thuyone et la monographie EMA sur la sauge officinale, la présence maximale de thuyone dans les préparations a été déterminée à un apport quotidien maximum de 6 mg par personne par jour¹⁶. (162,166)

Camphre

Le camphre est un terpène bicyclique avec une structure cétonique, connu pour sa toxicité au niveau du système nerveux.



Camphre

Le camphre est un produit naturel que l'on retrouve dans plusieurs huiles essentielles, comme par exemple **l'huile essentielle de Camphrier** (*Cinnamomum camphora* L.), mais aussi dans plusieurs produits en vente libre, comme par exemple le « *Baume du Tigre* » utilisé notamment pour ses propriétés antalgiques et myorelaxantes.

Toutefois, le camphre est une substance toxique dont les premiers symptômes de toxicité peuvent apparaître dans les 5 à 15 minutes qui suivent son ingestion. Les effets toxiques du camphre semblent suivre un schéma de stimulation du système nerveux

¹⁶ La marge thérapeutique des préparations médicinales à base de plantes contenant de la thuyone n'est pas connue et sa détermination nécessiterait des études plus approfondies. Cependant sur la base des données disponibles, la quantité de thuyone dans une préparation doit être spécifiée et il faudra veiller à ce que les expositions comprises entre 3 et 7 mg/jour ne posent pas de problèmes particuliers. En prenant en compte un apport alimentaire moyen de 1 mg, la limite supérieure de l'apport supplémentaire sans danger en thuyone a été réduit pour donner 6 mg comme limite d'exposition quotidienne.

Toutefois, il est important de prendre en compte que cette dose maximale a été calculée pour un « être humain standard » de 60-70 kg.

central avec des délires, des crises convulsives, suivi d'une dépression qui peut se manifester par un manque de coordination, une dépression respiratoire, voire un coma. (50)

Comme mentionné ci-dessus, le camphre est présent dans plusieurs produits en vente libre, et son utilisation comme remède est largement reconnue. Cependant, un certain manque d'informations demeure parmi les consommateurs, notamment en raison du risque neurotoxique associé à son utilisation. En conséquence, des cas d'intoxications au camphre chez l'homme, et particulièrement chez l'enfant, sont relativement fréquents, résultant principalement d'une ingestion accidentelle. Un examen des données TESS¹⁷ de 1990 à 2003 a révélé qu'environ 10 000 expositions annuelles, suite à l'ingestion de produits contenant du camphre, ont entraîné des convulsions, une léthargie, une ataxie, des nausées sévères, des vomissements, voire un coma. (167) On peut citer quelques exemples d'intoxications, tels que celui d'un enfant de 2 ans qui a présenté une crise tonico-clonique après avoir bu 9,5mL d'une solution contenant 10,8% de camphre. (168) On peut citer également le cas d'intoxication de deux hommes âgés de 19 et 72 ans, qui ont tous les deux ingéré 1 oz d'huile camphrée (environ 6 g de camphre) ayant entraîné une crise généralisée sans conséquences graves. (169)

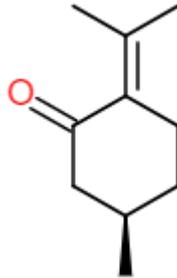
Chez l'enfant, il est considéré comme une ingestion toxique et à forte dose lorsqu'une dose totale de 500 mg à 1 000 mg est ingérée, ou lorsqu'une dose supérieure à 30 mg/kg est consommée, selon Tekin et al. (2015). (170) Le camphre présente ainsi un risque évident pour les humains, et ce, même en cas d'exposition non orale, notamment dans le cas des nourrissons. Comme par exemple chez un enfant de 15 mois qui a souffert d'une perte de coordination ainsi que de crises d'épilepsie, après avoir rampé dans de l'huile camphrée renversée par son frère. (171)

Dans l'étude de Leuschner (1997), il est mentionné que la dose thérapeutique humaine maximale quotidienne est en fait d'environ 1,43 mg/kg de camphre (en utilisant un ratio de 450 de marge de sécurité). (172) Et dans le livre *Essential Oil Safety*, la dose maximale par voie orale est estimée à 2 mg/kg. (50)

¹⁷ TESS (ou système de surveillance de l'exposition toxique) est une base de données complète de surveillance des empoisonnements, maintenue par l'American Association of Poison Control Centers.

Pulégone

La pulégone est une molécule monoterpénique cyclique avec une fonction cétone, qui possède une odeur caractéristique rappelant la menthe fraîche.



Pulégone

La pulégone présente un risque neurotoxique. En effet, dans une étude de Wenzel & Ross (1957), la pulégone administrée par voie sous-cutanée a provoqué des convulsions chez la souris à la dose mortelle de 1 709 mg/kg. Toutefois, il n'a pas été confirmé que les convulsions et les décès étaient liés. (173)

La pulégone est le composant majoritaire de **l'huile essentielle de menthe pouliot** (*Mentha pulegium* L.). Plusieurs cas d'intoxication à l'huile essentielle de menthe pouliot ont été recensés. Comme par exemple, le cas d'une intoxication par ingestion qui a entraîné un dysfonctionnement hépatique, ainsi qu'une encéphalopathie épileptique sévère chez un enfant dont les taux sanguins de pulégone et de menthofurane étaient respectivement de 25 et 41 ng/mL. (174) D'autre part, dans la revue de Anderson et al. (1996), ils ont identifié 18 cas d'intoxications de femmes ayant ingéré de l'huile essentielle de menthe pouliot comme abortif, et dans quatre cas, cela s'est traduit par des crises d'épilepsie. (175) Ces crises rapportées ont eu un début rapide et se sont généralement manifestées dans les 3 heures suivant l'ingestion. Les auteurs ont déduit des différents cas d'intoxications identifiés que l'ingestion de 10 mL ou moins d'huile essentielle de menthe pouliot chez l'adulte a été associée principalement à une gastrite et à une toxicité légère du système nerveux central, à l'exception de deux cas où l'ingestion de 5 mL d'huile essentielle de menthe pouliot a été associée à des comas et des convulsions. En revanche l'ingestion de 15 mL ou plus, a été mortelle chez l'adulte.

D'après la revue Anderson et al. (1996), ainsi que le livre *Essential Oil Safety*, le risque de convulsions lié à l'huile essentielle de menthe pouliot semble probablement limité à un surdosage oral. (50,175)

Par ailleurs, le HMPC a publié une déclaration publique sur l'utilisation de produits médicaux à base de plantes contenant de la pulégone et du menthofurane (métabolite majeur de la pulégone dans l'organisme), mais ils ne font pas mention de la neurotoxicité de la pulégone et de son risque convulsivant. En revanche, **il y est mentionné que la dose maximale quotidienne de pulégone et de menthofurane est de 37,5 mg par personne par jour pour une personne de 50kg (soit 0,75mg/kg/jour) pour une exposition à vie, et pour une durée de traitement inférieure à 1 an, un apport de 75mg/jour peut être accepté (soit 1,5mg/kg/jour).** (176)

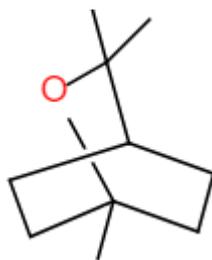
Tableau sur les doses maximales des principaux composants neurotoxiques présents dans les huiles essentielles

Composants	Dose maximale par voie orale par jour
Pinocamphone	0,1 mg/kg
Thuyone	1 mg/kg
Camphre	1,4 mg/kg
Pulégone	0,75 mg/kg

Les huiles essentielles contenant des quantités importantes de ces composés présentent un risque dose-dépendant de provoquer des convulsions. C'est pour cela qu'un dosage maximal est estimé pour limiter ce risque. Bien que celui-ci puisse être modifié par la coprésence de constituants anticonvulsivants ou pro-convulsivants.

1,8-cinéole

Le 1,8-cinéole, aussi appelé eucalyptol, est une molécule monoterpénique possédant un éther cyclique.



1,8-cinéole ou eucalyptol

Il s'agit d'un composant dont on suspecte une action neurotoxique pro-convulsivante. En effet, sur des modèles d'animaux, le 1,8-cinéole ainsi que le camphre ont été capables d'induire des crises à une dose de 0,5 mL/kg. (177)

Chez l'humain, des cas d'intoxications d'huiles essentielles riches en 1,8-cinéole ayant induit des convulsions ont été recensés. On peut citer l'exemple d'une intoxication à **l'huile essentielle de camphre**¹⁸ (*Cinnamomum camphora*), riche en 1,8-cinéole et en camphre, chez un jeune garçon de 15 mois pesant 10 kg, qui en a consommé 20 mL et qui a développé une crise tonico-clonique généralisée au bout de 10 minutes. (178). On peut citer un autre exemple d'huile essentielle riche en 1,8-cinéole et susceptible de causer des convulsions : **l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux** (*Eucalyptus globulus* L.), contenant au minimum 70% de 1,8-cinéole selon la Pharmacopée Européenne, en sachant qu'il est aussi fait mention de la présence de camphre (au maximum à 0,1%). (32) Dans l'étude de Spoerke et al. (1989), il est évoqué que, sur 14 cas d'intoxications rapportés avec l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux, un seul a provoqué des crises d'épilepsie avec une issue fatale chez un enfant de 8 mois, qui a ingéré 30 mL d'huile essentielle d'eucalyptus. (179) Par ailleurs, dans la monographie EMA sur *Eucalyptus globulus* Labill., il est mentionné qu'en ce qui concerne les risques de convulsions : « *les huiles essentielles étant des composants volatils, leur utilisation sous forme de liquide oral (y compris les capsules avec huile) ou d'inhalation pourrait également générer un risque de spasme réflexe chez les bébés et les très jeunes enfants. Par conséquent, l'utilisation chez les enfants de moins de 30 mois ou ayant des antécédents de convulsions doit être contre-indiquée.* » (180)

Toutefois, dans le livre *Essential Oil Safety*, il est décrit que « **les crises convulsives sont en fait très rares avec l'eucalyptus, même après ingestion de grandes**

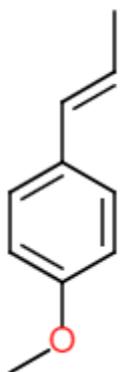
¹⁸ Le terme de camphre désigne aussi bien le nom de l'huile essentielle que le nom du composé isolé.

quantités ». Il est aussi fait mention que les crises d'épilepsie signalées sont principalement chez des jeunes enfants qui en ont ingéré ou inhalé une grande quantité (> 10 mL). (50).

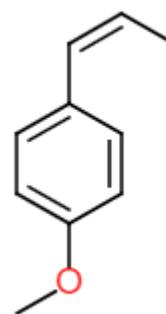
Au vu des données présentées ici, il semblerait que les crises convulsives liées au 1,8-cinéole soient très rares, et lorsqu'elles surviennent, elles pourraient être liées à la présence de camphre¹⁹.

Trans-anéthol et Fenchone

L'anéthol est un composé organique qui appartient à la famille des phénols et existe sous deux formes : *cis*-anéthol et *trans*-anéthol.



Trans-anéthol



Cis-anéthol

Le trans-anéthol est un composant majoritaire des huiles essentielles de fenouil. On le retrouve à 55 - 75% dans l'**huile essentielle de fenouil amer** (*Foeniculum vulgare* Miller var. *vulgare*) et à 78 – 83% dans l'**huile essentielle de fenouil doux** (*Foeniculum vulgare* Miller var. *dulce*) selon la monographie EMA. (119) Concernant les effets neurotoxiques de l'huile essentielle de fenouil, il est mentionné dans cette monographie que « **L'anéthol active le système nerveux central et son utilisation excessive peut entraîner des convulsions (Zagari, 1991)** ». D'autre part, un cas de crise d'épilepsie a été rapporté chez une femme de 38 ans, déjà connue comme patiente épileptique et contrôlée par traitement avec du lamotrigine, suite à l'ingestion

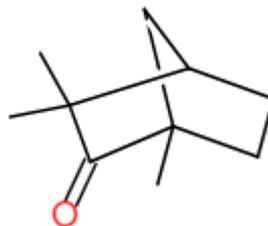
¹⁹ Même pour les cas d'intoxications liées à l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux, il est mentionné dans la Pharmacopée européenne, qu'il est possible de retrouver du camphre (au maximum à 0,1%) dans l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux. La présence de camphre en petite quantité pourrait expliquer que les crises convulsives soient très rares et concernent des cas d'intoxications à doses très élevées.

de 5 ou 6 parts de gâteau contenant une quantité inconnue d'huile essentielle de fenouil. Elle a ensuite développé une crise tonico-clonique généralisée pendant 45 minutes suivant son ingestion. (181)

Cependant des études sur l'animal ont démontré, qu'a contrario, l'anéthol pourrait avoir des effets protecteurs et anticonvulsivants. Dans deux études avec de **l'huile essentielle d'anis** (*Pimpinella anisum*), riche en trans-anéthol, il a été mis en avant un effet anticonvulsivant et neuroprotecteur chez la souris et le rat. (182,183)

A contrario, dans le livre « *L'aromathérapie exactement* » et dans certaines études, il est mentionné que l'isomère *cis*-anéthol est plus toxique en comparaison à son isoforme *trans*-, et qu'il pourrait être convulsivant. En sachant que lors d'une mauvaise conservation (sous l'influence de lumière ou températures élevées), l'isomère *trans*-anéthol est transformé en isomère *cis*-anéthol. (30,184)

Néanmoins, si on prend l'ensemble des résultats ci-dessus, **il est probable que la potentielle neurotoxicité associée à l'huile essentielle de fenouil ne soit pas associée à l'anéthol, mais plutôt à un autre composant chimique présent dans l'huile essentielle : le fenchone, qui est une cétone monoterpénique, isomère du camphre et qui pourrait agir de manière similaire.** (181)



Fenchone

2.1.1.3. Effet dépresseur du SNC

La dépression du système nerveux central fait référence à une diminution des fonctions cérébrales, et peut entraîner les symptômes suivants : une réduction de la vigilance, du rythme respiratoire, du rythme cardiaque mais aussi une sédation, une

analgésie, des troubles de la mémoire, une perte de la coordination motrice ou encore des effets anticonvulsivants.

En ce qui concerne les effets sédatifs, ils constituent une catégorie des effets dépresseurs du SNC et peuvent être utilisés pour soulager l'anxiété. À faibles doses, ils provoquent une relaxation, une somnolence et une diminution du rythme cardiaque. A des dosages plus élevés, ils peuvent affecter la parole, les réflexes, voire entraîner une perte de connaissance ou la mort dans les cas les plus extrêmes.

On peut citer par exemple, comme huile essentielle sédative, l'huile essentielle de lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Mill.) ainsi que ses principaux constituants, le **linalol** et l'**acétate de linalyle**, qui ont montré un effet sédatif sur des souris mesuré par une diminution de la motilité. (185) Ou encore l'**huile essentielle de valériane** (*Valeriana officinalis*) qui a montré une action sédative en réduisant considérablement la latence du sommeil et en prolongeant la durée totale du sommeil chez des rats, suite à l'inhalation d'huile essentielle de valériane. (186) Dans le livre *Essentiel Oil Safety* de Tisserand (2014), il est mentionné que « *De toutes les huiles essentielles étudiées, la valériane semble posséder l'activité sédative la plus forte, quelle que soit la voie d'administration.* ». (50)

Concernant les effets anticonvulsivants, plusieurs composés chimiques retrouvés dans une grande majorité d'huiles essentielles possèdent des propriétés anti-convulsivantes. On peut citer par exemple :

- **Anéthol** : comme vu précédemment, il est retrouvé dans l'**huile essentielle d'anis** (*Pimpinella anisum*) et a montré des effets neuroprotecteurs et anticonvulsivants, notamment en élevant le seuil de crise induit par le PTZ (pentylentétrazol), et a supprimé les convulsions toniques induites par le PTZ ou le MES (électrochoc maximal) qui sont des agents induisant des crises convulsives chez la souris et le rat. (182,183) De plus, dans une étude chez la souris, le trans-anéthol a montré un effet anticonvulsivant, en augmentant la latence des crises tonico-cloniques et réduisant la durée des crises induites par PTZ et MES. (187)

- **Citronellal** : est un aldéhyde monoterpénique retrouvé dans les **huiles essentielles d'eucalyptus citronné** (*Corymbia citriodora*) ainsi que de **mélisse** (*Melissa officinalis*). Il a été montré dans l'étude de Chowdhury et al. (2024) que le citronellal pourrait avoir une activité anticonvulsive modérée chez des souris souffrant de convulsions induites par l'isoniazide, probablement en renforçant l'activité du récepteur GABA-A et en inhibant le récepteur du canal sodique voltage-dépendant. (188)
- **Citronellol** : est un alcool monoterpénique présent dans les huiles essentielles de diverses espèces de plantes aromatiques, comme par exemple **l'huile essentielle de rose** (*Rosa damascena*). Le citronellol a aussi montré des activités anti-convulsivantes chez la souris en réduisant le nombre d'animaux ayant présenté des convulsions induites par PTZ et en augmentant la latence des crises cloniques dans les tests de PTZ et PIC (picrotoxin). (189)
- **Eugénol** : l'eugénol est un composé aromatique présent notamment dans **l'huile essentielle de clou de girofle** (*Eugenia caryophyllus*) qui, dans l'étude de Sharma et al. (2012), a permis de réduire le nombre de souris convulsives induites par le MES et a réduit significativement la durée de l'extension tonique des membres inférieurs. De plus, l'eugénol a aussi permis une augmentation de la latence des convulsions dans les crises induites par le PTZ. Ces résultats suggèrent alors que l'eugénol pourrait avoir un effet anticonvulsivant chez la souris. (190)
- **Linalol** : Le linalol oxyde qui est un composant majeur des huiles essentielles et retrouvé notamment dans les **huiles essentielles de lavande vraie** (*Lavandula angustifolia Mill.*) ou encore **de romarin** (*Rosmarinus officinalis L.*) a significativement réduit la durée des crises toniques induites par MES ainsi que par PTZ chez la souris. (191)
- **Menthol** : il s'agit d'un monoterpénol retrouvé dans **les huiles essentielles de menthe telles que la menthe poivrée** (*Mentha piperita*) ou encore la **menthe des champs** (*Mentha arvensis*) Dans l'étude de Zhang et al. (2008), l'administration de menthol a montré un effet anticonvulsivant dans des modèles murins en prolongeant significativement la latence des crises cloniques et toniques induites par PTZ. (192)
- **Thymol** : le thymol est un phénol contenu dans les **huiles essentielles de thym, notamment le thym à thymol** (*Thymus vulgaris CT thymol*). L'étude de

Sancheti et al. (2014) a montré que le thymol pourrait avoir des activités anti-convulsivantes et antiépileptiques. En effet, le thymol aux doses de 50 et 100 mg/kg en intra-péritonéal a manifesté une activité anticonvulsive contre des modèles murins MES et PTZ. (193)

- D'autres monoterpènes telles que le **bornéol**, le **carvacrol** ou encore le **citral** ont aussi montré dans une étude chez la souris qu'ils étaient capables de favoriser une augmentation de la latence pour le développement de convulsions induites par le PTZ, mais aussi de prévenir les convulsions toniques induites par le MES. (194)

Une huile essentielle étant multi-moléculaire, les composants anticonvulsivants peuvent, lorsqu'ils sont associés à des composants convulsivants, inhiber l'action convulsivante d'une même huile essentielle.

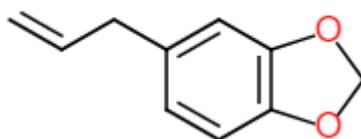
2.1.2. Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité désigne la capacité d'une substance à affecter et provoquer des dommages sur le foie. Les principaux types de lésions hépatiques sont : la nécrose hépatocellulaire, la stéatose, la cholestase, les granulomes et les lésions vasculaires.

Certains composants d'huiles essentielles peuvent avoir des effets néfastes sur le foie, notamment ceux de la famille des phénols. Nous allons voir ci-dessous les principales substances responsables de cette hépatotoxicité.

Safrole

Le safrole est un phénylpropène et un constituant végétal naturel, retrouvé par exemple en tant que composant majeur de l'huile essentielle de sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees), laquelle fait partie des huiles essentielles réservées au monopole pharmaceutique, en raison de sa toxicité.



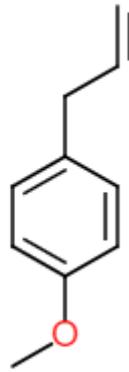
Safrole

Le safrole a mis en avant des effets hépatotoxiques chez le rat et la souris. L'exposition au safrole a entraîné une toxicité hépatique chez des rats dans l'étude de Hagan et al. (1964), comprenant une hypertrophie des cellules hépatiques, généralement focale, la formation de nodules, une hyperplasie adénomatoïde, une nécrose kystique, une métamorphose graisseuse et une prolifération des voies biliaires. (195) Cette hépatotoxicité a aussi été mise en évidence dans l'étude de Taylor et al. (1964) où le safrole, après quatre doses quotidiennes à 650 mg/kg de poids corporel chez le rat, a provoqué de graves lésions hépatiques avec une décoloration, une hypertrophie et une perte de texture normale. (196)

Dans « *Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the presence of safrole (1-allyl-3,4-methylene dioxy benzene) in flavourings and other food ingredients with flavouring properties* » du 9 janvier 2002, il est conclu que le safrole est génotoxique et cancérigène. De plus, **il est aussi mentionné que l'existence d'un seuil ne peut être présumée et que le Comité n'a pas pu établir de limite d'exposition sûre.** (197)

Estragol

L'estragol, aussi appelé méthylchavicol, est un phénylpropanoïde volatil appartenant au groupe d'alkénylbenzène. C'est un composant majeur de certaines huiles essentielles telles que l'estragon (*Artemisia dracunculus*) ou le basilic tropical (*Ocimum basilicum var. basilicum*).



Estragol

Il a été démontré un potentiel hépatotoxique de l'estragol dans certaines études scientifiques. On peut citer par exemple l'étude de Taylor et al. (1964) où des rats ayant reçu 4 doses quotidiennes d'estragol à des doses de 605 mg/kg de poids corporel ont présenté des lésions hépatiques observées lors de l'examen histopathologique. (196)

De plus, dans le « *Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole* » de EMA, le HMPC a étudié les dangers de l'utilisation de l'estragol dans les médicaments à base de plantes. Ils en ont conclu, sur la base des données toxicologiques disponibles, que l'estragol est un cancérigène génotoxique naturel. (198) Ils indiquent aussi qu'il existe un consensus général selon lequel le mécanisme d'action de la génotoxicité et de la cancérigénicité de l'estragol repose sur la production dose-dépendante d'un métabolite réactif, le conjugué sulfate du 1'-hydroxy estragol et de sa liaison ultérieure à l'ADN (par formation d'adduits, préférentiellement dans le foie).

En sachant qu'une huile essentielle est « polymoléculaire » et donc composée de plusieurs molécules, celles-ci peuvent affecter la toxicité de l'estragol. En effet, Gori et al. (2012) ont analysé les facteurs et les conditions affectant la cancérigénicité de l'estragol. Ils en ont conclu que les études réalisées jusqu'à présent donnent un profil toxicologique de l'estragol en tant que composé isolé, et non le profil de risque de l'ensemble du mélange phytochimique complexe. Dans leur analyse de la littérature, il apparaît qu'une multitude de substances dans les préparations affectent le devenir et les effets de l'estragol, et probablement dans la mesure où le risque cancérigène est considérablement réduit, voire complètement supprimé. (199) On peut citer l'exemple du fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.) qui contient de l'estragol, dont deux mélanges

dérivés de ce dernier : une poudre de graines de fenouil et l'huile essentielle de fenouil ont été étudiées dans l'étude de Levorato et al. (2017). Ils ont alors recherché la capacité de ces mélanges à provoquer une cytotoxicité, une génotoxicité, une apoptose et une perturbation du cycle cellulaire sur une lignée cellulaire de l'hépatome humain (HepG2). (200) Les résultats de l'étude ont démontré qu'aucun des deux mélanges n'a induit de dommages génétiques, en revanche l'huile essentielle de fenouil a exercé des effets apoptotiques dépendants de la dose sur les cellules HepG2. Ils en ont alors conclu que « *Bien que l'activité pro-apoptotique observée pour l'huile essentielle nécessite une étude plus approfondie afin de comprendre les mécanismes sous-jacents, nos données suggèrent qu'il est peu probable que l'estragol exerce des effets génotoxiques dans le contexte des préparations à base de fenouil* » soutenant ainsi l'hypothèse de Gori et al. (2012) où la multitude de substances exerce potentiellement un effet protecteur, inactivant la toxicité de l'estragol.

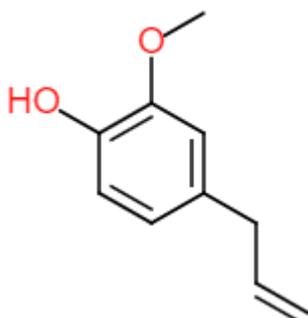
Concernant les limites d'utilisation de l'estragol, il est signalé dans la déclaration du HMPC que l'utilisation d'estragol dans la population générale devrait être aussi faible que possible. Même s'il n'existe actuellement aucune limite pour l'estragol dans le domaine des médicaments, **le rapport du HMPC considère comme limite, une dose de 0,05 mg d'estragol par personne par jour²⁰**. (198) Par ailleurs, **le HMPC avait déjà conclu en 2005 que l'exposition à l'estragol résultant de la consommation de produits médicinaux à base de plantes (utilisation de courte durée chez les adultes à la posologie recommandée) ne présente pas de risques significatifs de cancer.**

Eugénol

L'eugénol est un composé phénolique retrouvé par exemple dans l'huile essentielle de clou de girofle (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et L.M.Perry) entre 75

²⁰ Cette dose a été calculé selon la TD50 (= dose capable d'induire des tumeurs chez la moitié des animaux testés) d'estragol mentionné dans la base de données sur le potentiel cancérigène, qui est à 51,8mg/kg par jour selon l'étude de Miller (1983). (201) D'après l'ICH M7 (guide de recommandations pour l'évaluation et le contrôle des impuretés mutagènes dans les produits pharmaceutiques), l'apport acceptable a été calculé comme suit : TD50 divisé par 50 000 et ajusté au poids corporel humain. Pour un adulte, on calcule généralement avec un poids corporel de 50kg. Soit $51,8\text{mg/kg/jour} \div 50\,000 \times 50\text{ kg de poids corporel} = 0,052\text{mg/personne par jour}$.

– 88% ou encore dans l'huile essentielle de cannelle écorce (*Cinnamomum verum* J. Presl.) à moins de 7,5% selon la Pharmacopée Européenne. (32)



*Eugéno*l

L'eugéno

l a montré des effets hépatotoxiques chez la souris déplétée en glutathion dans l'étude de Mizutani et al. (1991). (202) En effet, les souris ont été traitées à l'eugéno

l (400 – 600 mg/kg de poids corporel) en association avec un inhibiteur de la synthèse du glutathion (buthionine sulfoximine) entraînant une hépatotoxicité caractérisée par une augmentation du poids relatif du foie et du GPT sérique, une congestion hépatique et une nécrose centro-lobulaire des hépatocytes. De plus, un garçon de 15 mois a développé une insuffisance hépatique fulminante après l'ingestion de 10 mL d'huile essentielle de clou de girofle (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry) très riche en eugéno

l. Après 24 h, le taux d'ALAT²¹ dépassait 13 000 U/L, avec une urée sanguine et une créatinine de 11,8 mmol et 134 µmol/L respectivement. L'insuffisance hépatique s'est résolue après l'administration intraveineuse de N-acétylcystéine de sorte que, 6 h plus tard, le taux d'ALAT était d'environ 10 000 U/L. La fonction hépatique et l'état clinique se sont améliorés au cours des 4 jours suivants. (203)

Dans la monographie EMA sur l'huile essentielle de giroflie

r (*Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry), il est indiqué que compte tenu des concentrations relativement élevées d'eugéno

l utilisées dans les études de cancérogénicité, le risque réel d'une utilisation à court terme semble être relativement faible. (204)

D'autre part, l'eugéno

l a montré des effets hépato-protecteurs à des dosages faibles. Par exemple, l'eugéno

l a montré des effets protecteurs contre l'hépatotoxicité

²¹ ALAT = Alanine aminotransférase

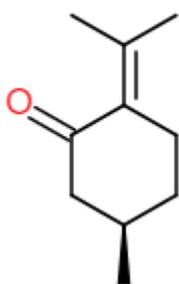
induite par le tétrachlorure de carbone dans l'étude de Nagababu et al. (2009) ainsi que contre l'acétaminophène (paracétamol) dans l'étude de Lister et al. (2019). (205,206)

Au vu des études présentées ci-dessus, l'eugénol semble présenter un **effet dose-dépendant avec une hépatotoxique à des dosages élevés, et un effet hépatoprotecteur à des dosages plus faibles. Il est précisé dans la monographie EMA que le risque réel de l'eugénol pour une utilisation à court terme semble être relativement faible compte tenu des concentrations relativement élevées d'eugénol utilisées dans les études de cancérogénicité.**

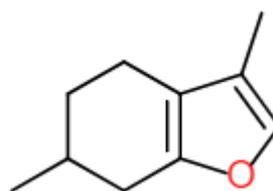
En ce qui concerne l'apport quotidien maximal autorisé d'eugénol, le Comité mixte d'experts des additifs alimentaires de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'OMS (JECFA) a estimé que **l'apport quotidien maximal autorisé d'eugénol ou d'huile essentielle de clou de girofle est de 2,5 mg/kg de poids corporel pour les humains.** (207)

Pulégone et menthofurane

Le menthofurane est un monoterpène bicyclique dérivé de la pulégone, une monoterpénétone monocyclique. Ce sont des constituants retrouvés dans certaines huiles essentielles telles que la menthe pouliot (*Mentha pulegium* L.) ou encore la menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.).



Pulégone



Menthofurane

La toxicité hépatique de la pulégone a été mise en avant dans une étude de toxicité à doses répétées de 3 mois chez le rat. Des groupes de 10 rats mâles et 10

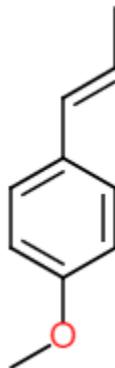
rats femelles ont reçu des doses allant de 0 à 150 mg/kg (0 ; 9,375 ; 18,75 ; 37,5 ; 75 ; 150 mg/kg) de poids corporel de pulégone, 5 jours par semaine pendant 14 semaines. À des doses élevées (75mg et 150mg/kg), plusieurs effets indésirables ont été observés : perte de poids, augmentation du poids absolu et relatif du foie et des reins, glomérulopathie hyaline, hyperplasie des voies biliaires, hypertrophie des hépatocytes, etc. Certains effets, tels qu'une augmentation du poids relatif du foie et des reins, ont aussi été observés à des dosages plus faibles (37,5mg/kg).

La pulégone est un composant majoritaire de la menthe pouliot (62 – 97%), selon le rapport du HMPC sur les produits médicinaux à base de plantes contenant de la pulégone et du menthofurane. (176) Comme décrit précédemment dans la partie sur la neurotoxicité, plusieurs cas d'intoxications à la menthe pouliot ont été recensés. Comme par exemple, celui d'un enfant montrant un dysfonctionnement hépatique ainsi qu'une encéphalopathie épileptique sévère, dont les taux sanguins de pulégone et de menthofurane étaient respectivement de 25 et 41 ng/mL. (174). Dans la revue d'Anderson et al. (1996), 18 cas d'intoxications de femmes ayant ingéré de l'huile essentielle de menthe pouliot comme abortif ont été identifiés. Il a alors été déduit des différents cas rapportés que l'ingestion de 10 mL d'huile essentielle de menthe pouliot chez l'adulte était associée principalement à une gastrite et à une toxicité légère du système nerveux central, à l'exception de deux cas où l'ingestion de 5 mL d'huile essentielle de menthe pouliot a été associée à des comas et des convulsions. En revanche, l'ingestion de 15 mL ou plus s'est avérée mortelle chez l'adulte. (175)

Dans « *Public statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran* » du HMPC, il y est fait mention que la **dose maximale quotidienne de pulégone et de menthofurane est de 37,5 mg par personne par jour pour une personne de 50 kg pour une exposition à vie (soit 0,75 mg/kg/jour), et que pour une durée de traitement inférieure à 1 an, un apport de 75 mg/jour peut être accepté (soit 1,5 mg/kg/jour).** (176)

Trans-anéthol

Le *trans*-anéthol est un composé organique appartenant à la famille des phénylpropènes. On le retrouve dans certaines huiles essentielles telles que le fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.).



Trans-anéthol

Dans une étude de 90 jours, 20 rats Sprague-Dawley de chaque sexe ont reçu du *trans*-anéthol (pureté > 99 %) dans leur alimentation, à des concentrations conçues pour délivrer une dose cible de 0, 150, 300, 600 ou 900 mg/kg de poids corporel par jour. Il a été déterminé grâce à cette étude que la dose sans effet observé (NOEL) était de 300 mg/kg de poids corporel par jour. En effet, à partir de 300 mg/kg, il a été observé une augmentation du rapport foie/poids corporel ainsi qu'une hypertrophie hépatocellulaire diffuse. Des augmentations sériques de la gamma-glutamyltransférase (gamma-GT) ainsi que des valeurs d'alanine et d'aspartate aminotransferase (ALAT et ASAT) ont été observées à des doses de 600 mg/kg ou 900 mg/kg.

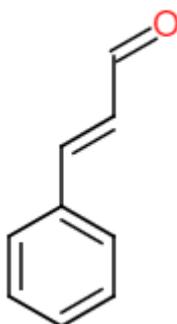
A contrario, l'huile essentielle de fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.), riche en *trans*-anéthol, a montré une action hépato-protectrice contre les lésions hépatiques induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) chez le rat. En effet, l'huile essentielle de fenouil a permis de réduire l'hépatotoxicité produite par l'administration aiguë de CCl₄ en diminuant les taux sériques d'ASAT, ALAT et de bilirubine. (208)

Lors de la 51^e réunion du Comité mixte d'experts des additifs alimentaires de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et de l'OMS (JECFA), un document sur l'évaluation de la sécurité du *trans*-anéthol a été préparé. Les données examinées lors de cette réunion ont permis de conclure que **le *trans*-anéthol et ses métabolites ne sont pas susceptibles d'être génotoxiques *in vivo***,

et suggèrent qu'un métabolite cytotoxique, l'époxyde d'anéthol, est l'agent causal possible des effets hépatotoxiques observés dans les études précliniques. (209) Le rapport du JECFA recommande une **dose journalière admissible (DJA) de 0 à 2 mg/kg de poids corporel de *trans*-anéthol** sur la base de la NOEL de 300 mg/kg de poids corporel par jour dans l'étude de 90 jours chez le rat, à laquelle un facteur de sécurité de 200 a été appliqué, la valeur étant arrondie à un chiffre significatif. (209)

Cinnamaldéhyde

Le cinnamaldéhyde, aussi appelé l'aldéhyde cinnamique, est un composé naturel appartenant à la famille des phénylpropanoïdes. On le retrouve notamment entre 55 – 75% dans l'huile essentielle de cannelle écorce (*Cinnamomum verum* J.Presl.) selon la Pharmacopée Européenne. (32)



Cinnamaldéhyde

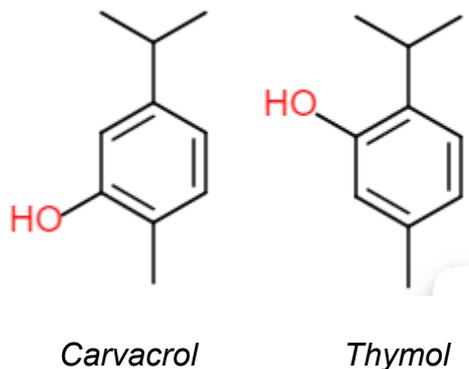
Dans une revue sur la pharmacologie, la pharmacocinétique et la sécurité du cinnamaldéhyde dans le diabète, il est décrit que le cinnamaldéhyde est considéré comme un ingrédient naturel sûr et bien toléré par l'homme et les animaux. (210) Il y est également précisé que ce concept est bien accepté par la FDA et le Conseil de l'Europe. Toutefois, il a été démontré des effets cytotoxiques dans les hépatocytes de rats (F344) mis en évidence par une diminution des niveaux de glutathion ainsi que par une augmentation du nombre de micronoyaux dans les cellules HepG2. (211,212) De plus, la fréquence des micronoyaux a augmenté dans les hépatocytes des rats (1100 mg/kg de poids corporel de cinnamaldéhyde) et des souris (850 et 1700 mg/kg de poids corporel de cinnamaldéhyde). (213) Ces résultats suggèrent qu'une dose

élevée de cinnamaldéhyde pourrait induire des altérations génétiques dans les hépatocytes.

D'autre part, dans la monographie EMA sur *Cinnamomum verum* J. S. Presl, le HMPC a déclaré **qu'en raison de l'activité de déplétion du glutathion démontrée expérimentalement par le cinnamaldéhyde, il est recommandé d'éviter d'administrer de l'huile essentielle d'écorce de cannelle per os aux patients souffrant de problèmes hépatiques, dans les cas d'alcoolisme et lors de la prise de paracétamol.** Par ailleurs, la FDA (Food Drug Administration) et le Conseil de l'Europe suggèrent une **dose journalière acceptable de 1,25 mg/kg.** (210)

Carvacrol et thymol

Le carvacrol est un phénol monoterpénique retrouvé dans les huiles essentielles d'origan (*Origanum compactum* Benth.) ou encore la sarriette des montagnes (*Satureja montana* L.). En ce qui concerne le thymol, c'est aussi un phénol monoterpénique contenu par exemple dans l'huile essentielle de thym à thymol (*Thymus vulgaris* L. CT thymol) à 37 – 55% selon la Pharmacopée Européenne. (32)



Le carvacrol et le thymol sont des molécules dont on suspecte des effets hépatotoxiques. En effet, dans plusieurs ouvrages tels que *L'aromathérapie et ses alliés* de C. Bourry et L. Lebrun, ainsi que dans le livre *L'aromathérapie pour les soignants* de A. Jaffrelo par exemple, il est mentionné qu'une utilisation à hautes doses et sur une longue durée de carvacrol ou de thymol peut entraîner une hépatotoxicité.

Dans la monographie EMA sur *Thymus vulgaris L.*, il est décrit que dans une étude de Stamatii et al. (1999), ils ont déterminé les cytotoxicités relatives du thymol et du carvacrol, et évalué leur génotoxicité potentielle dans des essais à court terme. Ils ont conclu que, d'après les résultats obtenus dans leur étude, le potentiel génotoxique du thymol et du carvacrol est très faible. (214,215) Une autre étude de Llana-Ruiz-Cabello et al. (2015), a évalué les profils pro-oxydants et anti-oxydants du carvacrol, du thymol et de son mélange. Selon les résultats de l'étude, à des concentrations élevées, le carvacrol et son mélange avec le thymol ont induit un stress oxydatif, alors qu'à contrario à des concentrations faibles, ils ont présenté un rôle protecteur contre un stress oxydatif induit. (216)

On peut rajouter en ce qui concerne le potentiel hépatotoxique du thymol, que dans une étude sur des hépatocytes de rats isolés, la libération d'ASAT a été augmentée de manière dose-dépendante de 0,2 à 4,0 mM de thymol. (217) De plus, un cas d'hépatite aigüe après ingestion de 25 mL d'huile essentielle de thym (composition inconnue), observé sur un marché local en Turquie, a été rapporté par Yürüktümen et al. (2011) et décrit dans la monographie EMA de *Thymus vulgaris L.* Cependant le rapport de cas n'est pas considéré comme pertinent pour la monographie du thym par le HMPC, en raison de la qualité inconnue du produit et de la dose élevée. (214,218)

Paradoxalement, des effets hépato-protecteurs ont été mis en évidence dans certaines études. Comme par exemple, celle de Palabiyik et al. (2016), où différentes doses de carvacrol avec du thymol ont protégé les cellules HepG2 contre la toxicité hépatique induite par le paracétamol, en augmentant l'activité antioxydante et en réduisant les cytokines pro-inflammatoires. (219) Une autre étude avec du carvacrol, celle de Canbek et al. (2008) chez le rat, a mis en avant une protection hépatique du carvacrol contre les lésions causées par l'ischémie et la reperfusion, ainsi qu'une non-hépatotoxicité à la dose appliquée (73 mg/kg de carvacrol).(220) En ce qui concerne le thymol, des effets hépato-protecteurs ont aussi été démontrés, notamment dans une étude *in vivo*, où 125 mg/kg de thymol par injection intra-péritonéal, a montré une protection considérable contre l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone chez les rats, mesurée par une réduction de la libération d'ALAT, associée à une activité marquée de piégeage des radicaux. (221) Une protection similaire a été

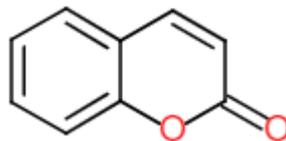
observée chez la souris, avec une dose orale unique de 300 mg/kg de thymol agissant comme un piègeur de radicaux libres de la peroxydation lipidique. (222)

De plus, dans une revue sur l'application thérapeutique du carvacrol, il est décrit que le carvacrol est considéré comme un composé chimique sûr en faible quantité et approuvé par la FDA. (223) Pour le thymol, dans l'étude de Ban et al. (2021), il est rapporté que d'après les évaluations du Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA), il n'y avait aucun problème de sécurité concernant le thymol, en termes de dose journalière acceptable (DJA). (224,225)

Au vu des études citées précédemment, il semblerait que le thymol et le carvacrol soient considérés généralement comme sûrs. Toutefois, par mesure de précaution, il est tout de même préférable de ne pas utiliser les huiles essentielles riches en thymol et/ou en carvacrol à des dosages élevés et sur une longue durée.

Coumarine

La coumarine est une molécule que l'on retrouve dans les huiles essentielles notamment d'agrumes.



Coumarine

Les coumarines peuvent s'avérer être potentiellement toxiques. Dans le Livre *Essential Oil Safety* de Tisserand, il est cité une étude de Lake et al. (1999) où l'administration de 125 mg/kg de coumarine par voie intrapéritonéale à des rats Sprague-Dawley mâles a entraîné une diminution du glutathion hépatique après 2 heures et une nécrose centrolobulaire hépatique après 24 heures. Une réduction marquée des taux de GSH a également été observée *in vitro*. Le métabolite de la coumarine, le 3,4-époxyde de coumarine, serait celui responsable de cette toxicité. Étant donné que le 3,4-époxyde de coumarine est le métabolite majeur chez les rats, mais seulement un métabolite mineur chez les humains car détoxifié beaucoup plus

efficacement, l'épuisement du glutathion ne semble pas être un problème chez les humains.

Tableau des composants des huiles essentielles ayant un potentiel hépatotoxique avec leur dosage maximum recommandé

Composants	Dosage maximum
Carvacrol	Pas de dose journalière limite déterminée (224,225)
Cinnamaldéhyde	1,25 mg/kg/jour (210)
Coumarine	Effet hépatotoxique non pertinent chez l'homme (50)
Estragol	0,05 mg/jour par personne (198)
Eugénol	2,5 mg/kg/jour (207)
Menthofurane	0,75 mg/kg/jour (176)
Pulégone	0,75 mg/kg/jour (176)
Safrole	Pas de limite d'exposition sûre déterminée (197)
Thymol	Pas de dose journalière limite déterminée (224,225)
<i>Trans</i> -anéthol	0 à 2 mg/kg/jour (209)

2.1.3. Toxicité cutanée

La toxicité cutanée correspond à une inflammation provoquée par le contact d'une substance avec la peau, appelée dermatite de contact. Elle se manifeste par différents symptômes, comme par exemple : des rougeurs, des démangeaisons, des éruptions cutanées, une desquamation, des gonflements, des brûlures ou encore des picotements. La gravité d'une réaction cutanée va varier en fonction de différents facteurs, tels que la partie et la surface totale de la peau exposée, la fréquence et la durée d'exposition, la ou les substance(s) appliquée(s), la dilution ou non du produit appliqué, l'exposition aux UV ou encore l'utilisation chez des personnes sensibles (par

exemple : les personnes jeunes ou ayant un terrain atopique ou une atteinte cutanée, chez qui les substances à risque peuvent traverser la barrière cutanée en quantités plus importantes qu'une peau normale du fait que la peau ne soit pas encore arrivée à maturité ou soit endommagée).

Les dermatites de contact peuvent être subdivisées en trois catégories de réactions cutanées indésirables :

- Dermatite de contact irritante causée par une irritation cutanée ou effet dermocaustique
- Dermatite de contact allergique provoquée par une hypersensibilité à certaines huiles essentielles ou à ses composants
- Photodermatose : provoquée par des substances dites « photosensibilisantes ».

À noter qu'il est parfois difficile de déterminer dans quelle catégorie se situe une réaction cutanée car les symptômes sont assez similaires.

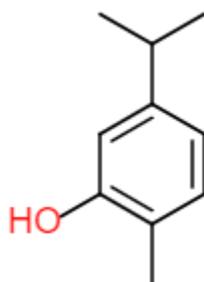
Il est important de retenir que, de façon générale, il est toujours recommandé de diluer une huile essentielle dans une huile végétale afin de diminuer le risque de toxicité cutanée.

2.1.3.1. Irritation cutanée et effet dermocaustique

Une réaction irritante est marquée par une réaction immédiate ou rapide après exposition à la substance et qui s'améliore après retrait de la substance impliquée.

On parle de « dermo-causticité » pour des substances capables de provoquer de fortes irritations, voire même des brûlures, au niveau de la peau et/ou des muqueuses. Certaines huiles essentielles présentent un certain effet dermocaustique en fonction des composés chimiques qu'elles contiennent. Les phénols et les aldéhydes aromatiques tels que le **thymol**, le **carvacrol**, le **cinnamaldéhyde** et **l'eugénol** sont souvent cités dans les ouvrages, par exemple *L'aromathérapie exactement*, comme ayant un effet dermocaustique et étant agressifs vis-à-vis de la peau et des muqueuses du fait de la présence d'un noyau benzénique. (30)

Carvacrol

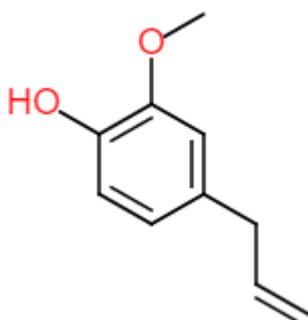


Carvacrol

Dans « *Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol* » publié par le Journal International de Toxicologie, il est cité plusieurs études qui mettent en avant l'effet irritant du carvacrol, notamment des études sur le lapin où 5 g/kg ainsi que 2,5 g/kg de carvacrol ont induit des effets irritants sur la peau de ce léporidé, tels que des rougeurs sévères et des œdèmes modérés. (226)

De plus, dans une autre étude de Klein et al. (2013), les auteurs ont montré que le carvacrol a induit des sensations de chaleur, d'engourdissement et d'irritation buccale en interagissant avec le canal ionique thermosensible TRPV3. (227)

Eugéno



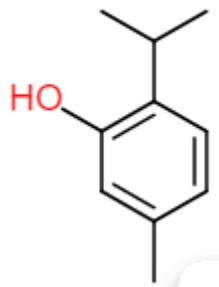
Eugéno

L'eugéno a aussi montré des effets irritants au niveau buccal chez l'homme, dans l'étude de Klein et al. (2013), qui, comme le carvacrol, a provoqué des sensations

de chaleurs, d'engourdissement et d'irritation, en interagissant avec le canal ionique thermosensible TRPV3. (227) Dans une étude multicentrique rétrospective, sur 2 527 patients atteints de dermatite, 15 ont eu une réaction irritante (0,6%) et 10 ont eu une réaction allergique (0,4%) à l'eugénol. (228)

Par ailleurs, dans le livre *L'aromathérapie exactement*, il est mentionné que l'eugénol est moins toxique en comparaison au thymol et au carvacrol. (30)

Thymol

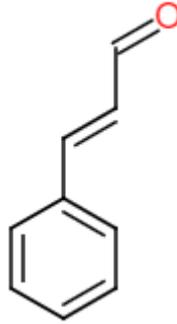


Thymol

En ce qui concerne le thymol, une étude de Oliveira et al. (2014) a montré que l'huile essentielle de *Lippia sidoides* Cham., qui contient 79,97% de thymol et 0,30% de carvacrol, a eu des effets irritants sur la peau de souris à des concentrations élevées (100% et 50%), mais qui se seraient révélés moins agressifs à de plus faibles concentrations (12%). (229) Dans un test *in vivo* sur la membrane chorioallantoïque de l'œuf de poule fécondé (test CAM), un modèle établi pour la détection de composés irritants, l'huile essentielle d'*Origanum onites* L. contenant 57,4% de carvacrol et 11,6% de thymol s'est révélée fortement irritante. Selon les auteurs, cette irritation est due au thymol, et non au carvacrol. En effet, les auteurs ont testé les principaux composants mis en cause pour l'irritation, les appliquant sous forme pure au CAM. Le thymol a alors montré des effets irritants (qui ont diminué à mesure que la concentration utilisée a été réduite) alors que le carvacrol n'a montré aucune irritation aux mêmes concentrations appliquées. (230)

Malgré le fait que le thymol et le carvacrol présentent des structures chimiques similaires, puisqu'ils sont isomères l'un de l'autre, il est évoqué dans le livre *L'aromathérapie exactement* que le thymol est pourtant 18 fois moins toxique que le carvacrol. (30)

Cinnamaldéhyde



Cinnamaldéhyde

Pour illustrer l'effet dermocaustique du cinnamaldéhyde, on peut citer par exemple, l'étude de Eiermann et al. (1982) qui est une étude prospective sur les effets indésirables liés aux cosmétiques et réalisée par onze dermatologues, où le cinnamaldéhyde a été responsable de 5 cas (1%) de dermatite de contact sur les 487 cas de dermatites identifiées comme d'origine cosmétique. (231) Dans l'étude de Frosch et al. (1985), le cinnamaldéhyde a été testé à 1% sur 1072 patients. Parmi tous ces participants, il a été observé 10 cas de réactions allergiques et 12 cas de réactions irritantes. (232)

Pour éviter les dommages cutanés avec les huiles essentielles présentant un risque dermocaustique, c'est-à-dire les huiles essentielles riches en composés dermocaustiques tels que le carvacrol, l'eugénol, le cinnamaldéhyde et/ou le thymol, il est recommandé de les diluer dans une huile végétale avant leur application cutanée.

2.1.3.2. Hypersensibilité ou dermatite de contact allergique

L'hypersensibilité désigne une réaction cutanée qui se produit chez une personne sensibilisée à une substance spécifique, appelée allergène. Cette réaction peut se manifester sous forme de dermatite de contact allergique et implique une réponse immunitaire de l'organisme. Lors d'une exposition à l'allergène, celui-ci déclenche la libération de médiateurs inflammatoires tels que l'histamine provoquant

comme symptômes : des démangeaisons, des rougeurs, des gonflements ou des éruptions cutanées. Ces manifestations peuvent survenir immédiatement ou de manière retardée, et leur intensité peut augmenter avec des expositions répétées.

La Commission européenne a émis le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, qui liste 26 substances identifiées comme susceptibles d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes sensibles, et dont la présence doit être mentionnée obligatoirement sur l'étiquetage des produits (disponible en annexe II). (63) Une mise à jour de cette liste a été réalisée par la Commission européenne le 26 juillet 2023, dans le règlement (UE) 2023/1545, et intègre 56 nouvelles substances, en complément des 26 substances de la liste initialement établie en 2009 (disponible en annexe III). (64)

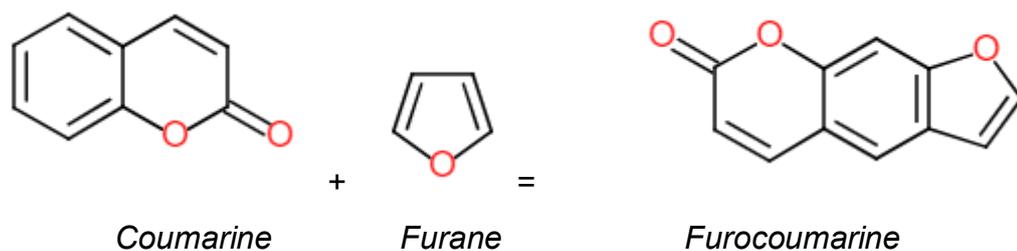
Au total, aujourd'hui, ce sont 82 allergènes qui ont été identifiés par la Commission européenne.

Afin d'éviter toute réaction allergique, il est important de tester l'huile essentielle sur la peau avant d'envisager une application cutanée. Pour cela, il faut mettre 1 à 2 gouttes d'une huile essentielle dans le pli du coude, d'attendre une vingtaine de minutes et d'observer si des signes de dermatites apparaissent.

2.1.3.3. Photosensibilité

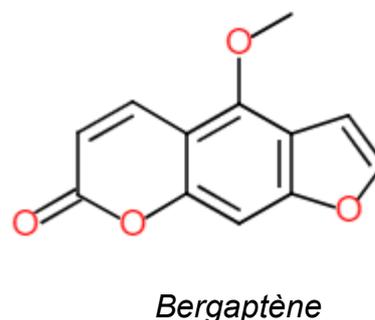
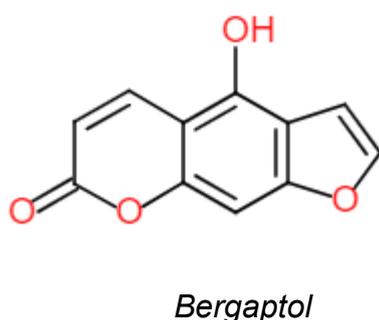
La photosensibilité se définit par une réaction à une substance appliquée à la peau qui se produit uniquement en présence de rayons UV, que l'on appelle « photodermatose ». Celle-ci se produit, en particulier, lors d'une application cutanée d'une huile essentielle « photosensibilisante », et à un degré moindre, lors d'une prise *per os*.

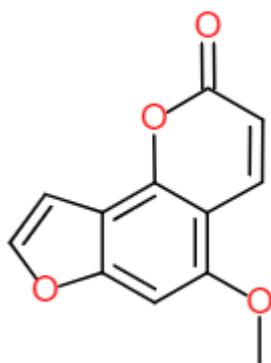
Les furocoumarines (ou furanocoumarines), aussi appelées psoralènes 1, sont des molécules qui résultent de la fusion d'une coumarine et d'un noyau furane, et sont connues pour leur photosensibilité.



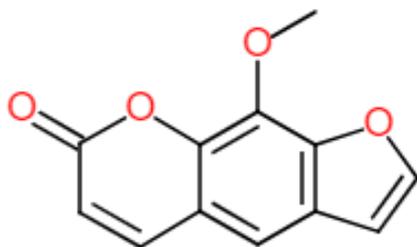
Cette photosensibilisation s'explique par le fait que les furocoumarines agissent par formation de complexe avec l'ADN en s'intercalant entre des paires de bases adjacentes, qui, lors d'une irradiation aux rayons UVA, s'activent et forment des liaisons covalentes avec l'ADN, lui causant des dommages qui vont engendrer des effets cytotoxiques (mort cellulaire), des effets mutagènes (effet cancérigène) et des réactions cutanées (ex : brûlures, cloques, hyperpigmentation). (233) La gravité de ces réactions photo-toxiques va augmenter en fonction que les concentrations en furocoumarines sont plus élevées et/ou si l'exposition aux UV est plus longue.

On retrouve différentes molécules appartenant à la classe des furocoumarines et présentant différents degrés de phototoxicité. Parmi les furocoumarines les plus puissantes, on retrouve le psoralène, suivi du méthoxsalène puis du bergaptène (5-méthoxypsoralène) et de l'oxypeucédanine. (50,234) Alors qu'à contrario, certaines coumarines semblent ne présenter aucun, voire très peu d'effet photo-toxique : la bergamottine, le bergaptol, l'isobergaptène et l'isopimpinelline. (234–236)

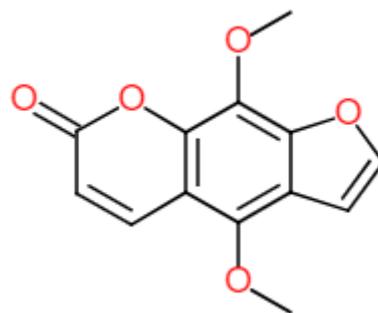




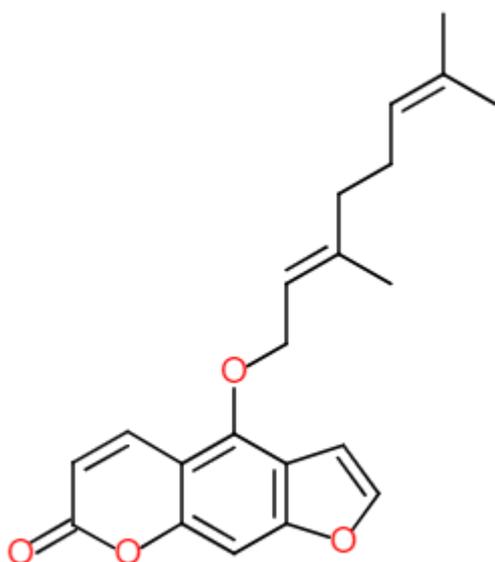
Isobergaptène



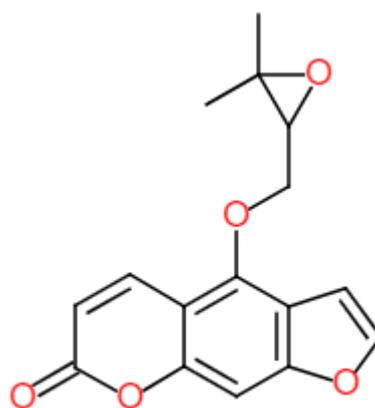
Methoxsalène



Isopimpinelline



Bergamottine



Oxypeucedanin

Les furocoumarines se retrouvent principalement dans les huiles essentielles d'agrumes, en quantités relativement faibles (généralement inférieures à 3%). Cependant il est bon de noter que malgré le fait qu'une huile essentielle soit diluée à 1%, de sorte que 0,03% ou moins de furocoumarines soient présents, des effets phototoxiques peuvent tout de même se produire. De ce fait, **lors de l'utilisation d'une huile essentielle potentiellement « photosensibilisante », il est recommandé de ne pas s'exposer aux rayonnements UV durant les 12 heures suivant son utilisation.**

Il existe des huiles essentielles, qu'on appelle « sans furocoumarines ». Ce sont des huiles essentielles dont on a éliminé ou réduit significativement la présence de furocoumarines pour éviter les effets indésirables liés à la phototoxicité. Elles sont

donc plus sûres pour un usage topique, en particulier sur des zones qui peuvent être exposées aux rayons UV du soleil.

2.1.4. Toxicité pulmonaire

Les huiles essentielles peuvent aussi présenter une certaine toxicité respiratoire, notamment lorsqu'elles sont utilisées en inhalation et en diffusion.

On peut citer par exemple les sprays dits « assainissants » qui sont des produits aérosols diffusant des huiles essentielles afin de désinfecter et purifier l'air ou les surfaces. En 2014, **L'UFC-Que Choisir a lancé un avertissement sur l'utilisation de ces produits qui « prétendent purifier l'air mais le chargent en polluants »** (237). De plus, dans une étude de toxicovigilance de 2017 publiée par l'ANSES sur l'analyse des cas d'intoxication signalés aux Centres antipoison et de Toxicovigilance, il a été révélé des effets indésirables tels que des effets respiratoires et des symptômes d'irritation au niveau des yeux, de la gorge et du nez lors de l'utilisation de sprays et diffuseurs d'huiles essentielles, même en conditions normales d'utilisation. Ces sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles relarguent des composés organiques volatils qui sont susceptibles de s'oxyder, notamment avec l'ozone présent naturellement dans l'air, et peuvent ainsi constituer une source de pollution de l'air intérieur. L'ANSES préconise alors de mieux sensibiliser les consommateurs aux précautions à prendre, surtout pour ceux atteints de maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme, en raison des substances irritantes potentiellement dégagées par ces produits (238).

Par ailleurs, on retrouve deux principaux effets indésirables sur les voies respiratoires liés à l'utilisation des huiles essentielles, en particulier en inhalation et diffusion : l'irritation sensorielle et l'hyperactivité bronchique.

L'irritation sensorielle survient lorsqu'un composé organique volatil irritant va venir stimuler les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau dans les voies respiratoires supérieures (nez, bouche, yeux) provoquant ainsi des sensations de brûlure, de douleur ou de picotement dans les cavités nasales, buccales et/ou dans la cornée. Elle se diffère de l'olfaction qui permet la détection des odeurs via des récepteurs olfactifs,

tandis que l'irritation sensorielle implique une réponse du système nerveux à des stimuli chimiques irritants, et peut réagir à des produits chimiques sans odeur, comme les gaz lacrymogènes ou la capsaïcine. L'irritation sensorielle n'est pas d'origine allergique, bien qu'elle puisse aggraver les affections allergiques. Il a été prouvé que les personnes plus jeunes et les personnes souffrant de rhinite allergique sont plus sensibles que les autres à l'irritation sensorielle causée par les composés organiques volatils (239).

Les huiles essentielles, étant constituées de composés organiques volatils, peuvent avoir des effets irritants sur les voies respiratoires. En particulier lors de la présence d'oxydants dans l'air ambiants tels que l'ozone, qui favorisent la formation de produits chimiques réactifs plus susceptibles d'être responsables d'une irritation des yeux et des voies respiratoires, comme décrit précédemment (240). Parmi les composés sensoriels irritants, on peut citer les composés suivants : les **pinènes (α -pinène et β -pinène)**, le **limonène** et le **δ -3-carène**. Ces composés ont montré un pouvoir sensoriel irritant, qui se manifeste notamment par une diminution de la fréquence respiratoire dans des études sur les souris (241–244).

En ce qui concerne l'hyperréactivité bronchique, elle se définit par une tendance exagérée des muscles lisses de l'arbre trachéobronchique qui se contractent en réponse à un stimulus donné, chez des personnes atteintes d'hyperréactivité bronchique, par rapport aux individus normaux. Elle peut être d'origine allergique ou non allergique, et être associée à une maladie respiratoire telle que l'asthme, la rhinite allergique ou la BPCO. La principale manifestation de cette contraction est une diminution du calibre des voies respiratoires, qui peut être facilement démontrée à l'aide d'un spiromètre. Dans une étude Norbäck et al. (1995), des tests spirométriques sur 88 sujets ont montré des corrélations entre le débit expiratoire maximal et la concentration de **limonène**, mais aussi entre la variabilité du débit expiratoire de pointe et les concentrations **d' α -pinène et de δ -3-carène** (245). Dans une autre étude de Hedenstierna et al. (1983), 48 employés de scieries exposés à des aérosols de bois, notamment à **l' α -pinène et au δ -3-carène**, ont été étudiés en ce qui concerne les symptômes et la fonction pulmonaire, puis ont été comparés à 47 sujets non exposés. Leurs résultats ont montré une réduction légère de la fonction pulmonaire mesurée par spirométrie chez les employés régulièrement exposés aux terpènes en comparaison

à des employés non exposés aux terpènes. Cependant, lors d'une exposition aiguë, la fonction pulmonaire n'a pas été détériorée (246) .

Au vu des données ci-dessus, on peut se demander si les huiles essentielles peuvent être utilisées en toute sécurité par inhalation lors de maladies respiratoires, notamment les monoterpènes. Si on prend l'exemple de l'huile essentielle de pin sylvestre, il s'agit d'une huile essentielle riche en α -pinène (32 – 60%), en β -pinène (5 – 22%) et en limonène (7 – 12%) selon la Pharmacopée européenne (32). Cette huile essentielle est retrouvée à 17,78% dans le Pinimenthol®²², un produit commercialisé en Allemagne notamment, et utilisé pour le traitement des infections des voies respiratoires supérieures. (32) Dans une étude observationnelle post-commercialisation, il a été récolté les données de 3 060 patients qui ont utilisé la pommade Pinimenthol® et dont la tolérance à la pommade a été jugée excellente/bonne par des médecins et des patients (> 95%). Au total, ce sont 22 patients (0,7%) qui ont signalé des effets indésirables à ce médicament : hypersensibilité de la peau (10 cas, soit 0,33%), de la toux (6 cas, soit 0,20%), des symptômes d'obstruction des voies respiratoires (5 cas, soit 0,16%), réactions d'hypersensibilité des muqueuses (4 cas, soit 0,13%) et un cas de porphyrie (1 cas, 0,03%). Il a été conclu selon l'étude que la pommade Pinimenthol® est bien tolérée par les adolescents et les adultes (247). En France, on peut citer le CALYPTOL INHALANT® qui contient aussi de l'huile essentielle de pin (riche en terpènes) ainsi que d'autres huiles essentielles telles que le romarin, le thym, l'eucalyptol et l'alpha-terpinéol. Ce médicament est commercialisé pour une utilisation en fumigation, comme décongestionnant, au cours des affections respiratoires banales telles que les rhumes, les rhinites et les rhinopharyngites chez l'adulte et l'enfant de moins de 12 ans. Dans le résumé des caractéristiques du produit sur le CALYPTOL INHALANT®, il est spécifié qu'il est contre-indiqué chez les enfants ayant des antécédents de convulsions (fébriles ou non), en revanche, aucune mention n'est faite sur sa prise chez une personne ayant de l'asthme (248).

D'après le Livre *Essential Oil Safety* ainsi que les données cliniques, il est suggéré que l' α -pinène, le β -pinène, le limonène et le δ -3-carène ainsi que les huiles essentielles qui les contiennent semblent avoir un effet thérapeutique

²² Le Pinimenthol® contient aussi de l'huile essentielle d'eucalyptus, du menthol et d'autres excipients, en plus de l'huile essentielle de pin sylvestre.

lorsqu'ils sont utilisés pour traiter des maladies inflammatoires. Toutefois, par mesure de précaution et afin de limiter les potentiels effets indésirables d'irritation sensorielle et d'hyperréactivité bronchique, surtout lorsqu'ils sont utilisés en diffusion, il sera recommandé d'utiliser les huiles essentielles à court terme dans un environnement bien aéré et avec des niveaux d'humidité adéquats pour minimiser les risques d'irritation des voies respiratoires.

Molécules susceptibles de présenter une toxicité pulmonaire

1,8-cinéole

Le 1,8-cinéole, aussi appelé eucalyptol, est un monoterpène que l'on retrouve majoritairement dans les huiles essentielles telles que l'eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus* Labill.) ou l'eucalyptus radié (*Eucalyptus radiata* A. Cunn ex D.C.).

Dans plusieurs ouvrages comme par exemple le livre « *L'aromathérapie et ses alliés naturels* » et « *Aromathérapie pour les soignants* », il est recommandé de montrer une certaine prudence lors de l'utilisation du 1,8-cinéole chez les sujets allergiques, en particulier les asthmatiques (35,49).

Le 1,8-cinéole semble pourtant avoir des effets anti-inflammatoires, expectorants et bronchodilatateurs pouvant être utile aux traitements d'affections respiratoires telles que l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la bronchite, etc. En effet, il a été montré qu'il était capable de diminuer la production de mucus d'environ 66% dans les monocytes humains *ex-vivo* modélisant la rhino-sinusite en régulant à la baisse les gènes MUC2 et MUC19 associés à la production de mucus (249). De plus, il a permis d'augmenter la clairance ciliaire et la fréquence des battements mucociliaires dans d'autres études *in vivo* avec des produits chimiques aromatiques contenant de l'eucalyptol chez la souris et le rat (250,251), de relâcher les muscles lisses des voies respiratoires comme démontré chez le rat et le cochon d'Inde (252), ainsi que d'inhiber la production de certaines cytokines et facteurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , IL-1 β , le leucotriène B4 (LTB4) et le thromboxane B2 dans des monocytes humains *in vitro* (253).

Certaines revues scientifiques se sont concentrées sur le potentiel du 1,8-cinéole en tant que traitement complémentaire dans les maladies respiratoires aiguës et chroniques, telles que « *New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy with 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach* » (2020) ou encore « *Eucalyptol (1,8-cineole): an underutilized ally in respiratory disorders?* » (2020) (254,255). Parmi les études analysées, on peut citer l'exemple de l'étude de Juergens et al. (2003) qui a évalué l'activité anti-inflammatoire du 1,8-cinéole dans l'asthme bronchique, via un essai contrôlé randomisé (ECR) en double aveugle mené auprès de 32 patients souffrant d'asthme bronchique dépendant des stéroïdes. Ces patients ont été répartis aléatoirement en deux groupes de 16 patients, chacun recevant trois fois par jour soit 200 mg de 1,8-cinéole (= 600 mg/jour) soit un placebo par voie orale pendant 12 semaines. Le nombre de patients ayant pu obtenir une réduction de stéroïdes oraux a été plus important dans le groupe du 1,8-cinéole (12 patients sur 16) comparés au groupe placebo (4 patients sur 16). Selon les auteurs, il s'agirait de la première preuve suggérant une activité anti-inflammatoire du 1,8-cinéole dans l'asthme et d'une nouvelle justification de son utilisation comme agent mucolytique dans les maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures (256). Une autre étude multicentrique en double aveugle contrôlée par placebo, un peu similaire à l'étude précédente et publiée en 2012 par Worth et al., a attesté des effets du traitement par le 1,8-cinéole sur l'amélioration de la fonction pulmonaire et sur le questionnaire sur la qualité de vie des asthmatiques (AQLQ) pendant 6 mois. Au total, ce sont 247 patients souffrant d'asthme confirmé, bien contrôlé (VEMS²³ 82%) et suivant les recommandations en matière de médicaments inhalés qui ont été répartis aléatoirement en deux groupes recevant trois fois par jour soit 200 mg de 1,8-cinéole, équivalent à 600 mg de 1,8-cinéole par jour (n = 126) ou un placebo (n = 121). Les résultats de l'étude ont montré dans le groupe 1,8-cinéole : une amélioration significative de la VEMS, de certains scores d'asthme nocturne, mais aussi du score AQLQ par rapport au groupe placebo (257). En ce qui concerne la BPCO, une autre étude centrée de Worth et al. (2009) en double aveugle contrôlée par placebo a été effectuée sur 242 patients atteints de BPCO stable et répartis aléatoirement en deux groupes recevant trois fois par jour 200 mg de 1,8-cinéole ou de placebo pendant 6 mois. Les résultats ont montré

²³ VEMS = Volume expiratoire maximal par seconde

une diminution significative de la fréquence, de la gravité et de la durée des exacerbations par rapport au placebo (258).

Comme indiqué précédemment l'huile essentielle d'eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus* Labill.) est composée majoritairement de 1,8-cinéole, au moins 70% selon la Pharmacopée Européenne (32). Dans la monographie EMA sur l'eucalyptus globuleux., il est mentionné que celle-ci est utilisée dans la médecine populaire pour le traitement de l'asthme et qu'elle est **contre-indiquée chez les enfants de moins de 30 mois car il existe un risque que les préparations contenant du 1,8-cinéole induisent un laryngospasme** (180).

Au vu de ces données, le 1,8-cinéole semble plutôt présenter des propriétés avantageuses dans le traitement des affections bronchiques respiratoires aiguës et chroniques, notamment par ses propriétés anti-inflammatoires et mucolytiques. Toutefois, dans le livre *L'aromathérapie exactement*, il est précisé que le 1,8-cinéole a tendance à assécher plus rapidement les sécrétions bronchiques, ce qui pourrait être un inconvénient dans certaines bronchites devant « mûrir » afin de favoriser l'évacuation des mucosités (30). **Il sera alors préconisé, par principe de précaution, une utilisation avec prudence des huiles essentielles riches en 1,8-cinéole chez les personnes asthmatiques.**

Menthol

Le menthol est un alcool terpénique que l'on retrouve par exemple dans l'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.) entre 30 et 55% selon la Pharmacopée Européenne (32). Dans la monographie EMA sur *Mentha x piperita* L., il est mentionné que l'huile essentielle de menthe poivrée est **contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans à cause du menthol qui peut induire une apnée réflexe et un laryngospasme** (115).

En outre, un cas d'asthme lié au menthol a été rapporté chez une femme de 40 ans sans antécédents d'asthme ni d'allergie. La patiente a présenté une dyspnée, une respiration sifflante et des symptômes nasaux lors d'une exposition à des produits mentholés tels que du dentifrice et des bonbons. L'étiologie a été suggérée par

l'histoire de l'exposition et le diagnostic a été établi par des tests cutanés et de provocation bronchique au menthol (259).

2.1.5. Toxicité cardiaque

2.1.5.1. Hypertension artérielle

Certaines huiles essentielles pourraient avoir une influence sur le système cardiovasculaire, notamment sur l'hypertension artérielle.

Plusieurs huiles essentielles ont mis en avant, dans certaines études scientifiques, un potentiel effet antihypertensif comme par exemple les huiles essentielles de géranium (*Pelargonium graveolens* L'Hér.) (260), de lavande (*Lavandula angustifolia* Miller.) (261) ou encore un mélange d'huiles essentielles de lavande (*Lavandula officinalis*), d'ylang-ylang (*Cananga odorata*), de marjolaine (*Origanum majorana*) et de néroli (*Citrus aurantium*) (262).

A contrario, certaines huiles essentielles sont fréquemment notées comme contre-indiquées en cas d'hypertension artérielle dans plusieurs ouvrages d'aromathérapie. Parmi elles, on retrouve le plus souvent les huiles essentielles d'hysope, de thym, de romarin et de sauge. Dans le livre *Essential Oil Safety*, Tisserand mentionne que selon lui, « *il semble presque certain que la source originale de cette information soit Valnet (1990), publiée pour la première fois en français en 1964. Dans ce texte, ces quatre huiles essentielles sont celles qui sont dites hypertensives, et dans chaque cas Valnet donne les mêmes deux références. L'une est Caujolle et Franck (1944), mais c'est une erreur, car l'article ne concerne que les huiles de lavande, de lavandin et de lavande aspic. (Il avait probablement l'intention de citer l'un des articles de Caujolle et Franck 1945). L'autre référence est une thèse de R. Casal, publiée en 1944, et je n'en ai trouvé aucune copie. Donc, une référence incorrecte, et une obscure.* » (50).

Nous présenterons ci-dessous les études que nous avons pu retrouver concernant le potentiel hypertensif de ces huiles essentielles.

- **L'huile essentielle de sauge officinale** : l'étude de Todorov et al. (1984), aussi mentionnée dans la monographie EMA sur *Salvia officinalis*, explique

qu'un extrait hydroalcoolique de *Salvia officinalis* appliqué par voie intraveineuse et duodénale a provoqué une baisse modérée mais prolongée de la tension artérielle chez des chats (166,263). De plus, dans le livre *Essential Oil Safety* (50), il est cité comme étude celle de Caujolle et Franck (1945) où l'administration de 1g/kg d'alcool saturé d'huile essentielle de sauge par voie intraveineuse à des chiens n'a pas augmenté la pression artérielle, et dans certains cas une baisse légère aurait été observée. Cependant, je n'ai pu avoir accès à l'étude pour confirmer. On peut rajouter aussi une étude de 2019 sur l'efficacité de l'extrait de *Salvia officinalis*, sur la prévention de la résistance à l'insuline chez des patientes euglycémiques atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Dans cette étude comprenant 60 patientes atteintes de SOPK, ils ont mesuré plusieurs paramètres dont la pression artérielle. D'après l'étude, les auteurs n'ont pas réussi à montrer une différence significative entre le groupe ayant reçu 330 mg de *Salvia officinalis* et le groupe placebo sur la pression artérielle systolique. En revanche, l'utilisation d'un modèle multivarié a montré une différence significative entre les deux groupes concernant la pression artérielle diastolique avec une diminution pour le groupe ayant reçu l'extrait de sauge officinale (264).

Il semble que l'extrait de *Salvia officinalis* pourrait potentiellement avoir des effets hypotensifs, notamment à des dosages faibles. Si on prend en compte l'étude de Caujolle et Franck (1945), l'huile essentielle de sauge pourrait ne pas présenter d'effets hypertensifs sauf à des doses convulsivantes. Toutefois, des études approfondies sur l'huile essentielle de sauge officinale chez l'homme sont nécessaires pour établir s'il existe ou non un réel risque clinique potentiel sur la tension artérielle.

- **L'huile essentielle de thym** : Dans l'étude de Kensara et al. (2013), mentionnée dans la monographie EMA sur *Thymus vulgaris*, un extrait aqueux de *Thymus vulgaris* administré à 100 mg/kg/jour pendant 8 semaines chez des rats souffrant d'hypertension, a montré des effets antihypertensifs. En effet, la pression artérielle a pu être abaissée à des valeurs proches de celles initiales (témoin 136 mmHg ; non traité 186 mmHg ; traité 138 mmHg) (214,265). De plus, on sait que l'huile essentielle de thym (*Thymus vulgaris* L.) est riche en thymol (37 - 55%) et en carvacrol (0,5 - 5,5%) selon la Pharmacopée Européenne (32). Il a été observé dans l'étude de Aydin et al. (2007) que le

carvacrol (100 µg/kg en intra-péritonéale) présentait une hypotension chez le rat (266). Et dans l'étude de Futami (1984), il a été mis en avant un potentiel effet hypotensif du thymol appliqué localement chez des lapins (267).

Donc en ce qui concerne l'huile essentielle de thym, les études semblent montrer plutôt un effet antihypertensif plutôt qu'hypertensif de l'huile essentielle. Cependant, des études complémentaires chez l'homme seront nécessaires afin de confirmer ces effets chez l'humain.

- **L'huile essentielle de romarin** : Dans l'étude prospective de Fernandez et al. (2014), il a été évalué l'efficacité de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* comme agent antihypotenseur chez trente-trois patients souffrant d'hypotension primaire, durant 72 semaines. L'étude a été structurée en 3 étapes : la première période qui a duré 12 semaines où les patients ont été prétraités avec 1 mL de placebo, la deuxième période correspond à celle où les patients ont reçu 1 mL d'huile essentielle de romarin pendant 44 semaines et la troisième période où les patients ont de nouveau reçu 1 mL de placebo pendant 12 semaines. Les résultats obtenus à partir de cette étude prospective a montré une augmentation, évaluée comme cliniquement pertinente, des valeurs de pression artérielle après administration d'huile essentielle de romarin avec une augmentation maximale allant jusqu'à 21,76% chez un patient (268).

De plus, dans l'étude de Sayorwan et al. (2012) ils ont étudié les effets de l'huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) en inhalation sur 20 volontaires sains (10 femmes et 10 hommes). Leurs résultats²⁴ ont montré une augmentation significative de la pression artérielle systolique et diastolique, de la fréquence cardiaque ainsi que de la fréquence respiratoire après inhalation d'huile essentielle de romarin comparées à la période au repos et à la période avec inhalation d'huile d'amande douce (269).

²⁴ Les résultats représentent les moyennes et écart-type de chaque paramètre (pression artérielle systolique = PAS, pression artérielle diastolique = PAD, fréquence cardiaque = FC, fréquence respiratoire = FR) et pour chaque période :

- Au repos ou contrôle : (PAS = 105.40 ± 8.54, PAD = 64.26 ± 11.04, FC = 32.12 ± 1.84, FR = 15.98 ± 1.96),
- Inhalation d'amande douce (PAS = 105.71 ± 8.57, PAD = 63.93 ± 5.80, FC = 69.43 ± 9.52, FR = 15.72 ± 2.55),
- Inhalation de romarin (PAS = 108.31 ± 8.88, PAD = 70.17 ± 7.97, FC = 72.25 ± 10.22, FC = 72.25 ± 10.22).

D'après les études mentionnées ci-dessus, il semblerait que l'huile essentielle de romarin ait un effet hypertensif chez l'homme. De ce fait, l'utilisation d'huile essentielle de romarin devra être évitée chez les personnes présentant une hypertension artérielle.

- **Huile essentielle d'hysope** : Dans le livre de Tisserand « *Essential Oil Safety* », il est mentionné que l'injection intraveineuse d'huile essentielle d'armoise et d'hysope à des doses convulsives a provoqué une augmentation de la pression artérielle (les convulsions coïncidant avec l'augmentation de la pression artérielle). (50) Après des tests approfondis sur des chats, Coombs et Pike (1931) ont conclu dans leur étude que « *l'huile d'absinthe produisait une hypotension qui déclenchait les crises et que la contraction musculaire des crises provoquait le pic d'hypertension* » (50,270). Pourtant, dans une autre étude, celle de Yarosh et al. (2023) réalisée chez des jeunes femmes, il a été montré que l'huile essentielle d'hysope commune ne semble pas présenter d'action antihypertenseur (271).

D'après les données ci-dessus, il se pourrait que l'huile essentielle d'hysope puisse avoir un effet hypertensif à des doses convulsivantes, et hypotensive à des dosages plus faibles.

- **Huile essentielle de pin sylvestre** : Malheureusement nous n'avons pas réussi à trouver d'études affirmant ou réfutant le fait que l'huile essentielle de pin sylvestre (*Pinus sylvestris* L.) puisse avoir une action hypertensive potentielle. Dans les livres « *L'aromathérapie et ses alliés naturels* » et « *Aromathérapie pour les soignants* », les auteurs préconisent d'éviter l'utilisation d'huile essentielle de pin sylvestre chez les personnes hypertendues. Dans le livre « *Essential Oil Safety* », au contraire il est indiqué que l'huile essentielle de pin devrait être rayée des listes de précautions mais aucune étude n'est citée pour illustrer ces propos.

Au vu du manque de données affirmant ou réfutant l'action hypertensive de l'huile essentielle de pin sylvestre, nous préconisons d'éviter son usage chez les personnes atteintes d'hypertension artérielle.

La coagulation sanguine est essentielle pour contrôler la perte de sang. Elle permet notamment de former un caillot afin d'arrêter une hémorragie en cas de blessure. Ce mécanisme est finement régulé pour prévenir une coagulation excessive, qui pourrait entraîner des maladies ischémiques, telles que des accidents vasculaires cérébraux et des crises cardiaques.

La coagulation peut être affectée par un certain nombre de substances exogènes, comme par exemple les huiles essentielles, d'autant plus lors de surdosage.

Le **salicylate de méthyl** est un ester qui, après métabolisation hépatique, donne de l'acide salicylique. Les huiles essentielles riches en salicylate de méthyl ont montré une activité inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire, notamment **l'huile essentielle de gaulthérie** (*Gaultheria procumbens* L. ou *Gaultheria fragrantissima* Wall.). Dans l'étude de Tanen et al. (2008), qui est une étude croisée randomisée, prospective et en aveugle, 9 hommes ont ingéré soit 162 mg d'aspirine, soit appliqué une préparation de salicylate de méthyl à 30%. Les résultats ont montré une inhibition plaquettaire significative avec l'aspirine et le salicylate de méthyl (272). Dans une autre étude, celle de Yip et al. (1990), 11 patients ont utilisé de la pommade topique au salicylate de méthyl où il a été mis en avant une augmentation anormalement élevée de l'INR pour tous les patients, des manifestations hémorragiques pour 3 d'entre eux, des ecchymoses pour 2 patients et des saignements gastro-intestinaux pour un des patients (273).

De ces études, on peut déduire que **l'utilisation de salicylate de méthyl devrait être contre-indiquée chez des patients ayant des troubles de la coagulation, sous traitements anticoagulants (ex : warfarine) ou allergiques aux salicylés (ex : aspirine).**

L'huile essentielle d'ail (*Allium sativum*) a montré avoir une activité antiplaquettaire dans l'étude de Borna (1978), où l'huile essentielle d'ail a inhibé *in vitro* l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'épinéphrine ou le collagène (274). Trois constituants de cette huile essentielle ont montré une inhibition dose dépendante de l'agrégation induite par l'ADP de plaquettes humaines isolées *in vitro* : le sulfure de diallyle, le disulfure de diallyle et le trisulfure de diallyle (275).

L'huile essentielle de fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.) et le *trans*-anéthol ont tous deux démontré une activité antithrombotique significative *in vivo* chez la souris à des doses orales de 30 mg/kg/jour pendant cinq jours. Cela pourrait être dû à leurs propriétés antiplaquettaires et déstabilisatrices de caillots, en plus d'une action vasorelaxante (276). Selon la monographie EMA sur le fenouil, il a été observé que ce dernier contient des dérivés de la coumarine qui pourraient inhiber de manière compétitive la vitamine K et interférer avec la coagulation sanguine (119).

Certaines molécules pourraient présenter une possible activité d'inhibition de l'agrégation plaquettaire telle que dans : le *trans*-anéthol (276), le carvacrol (277), le cinnamaldéhyde (278), l'estragol (279), l'eugénol (280), la fenchone (279) et le thymol (277).

D'autres molécules pourraient être anticoagulantes, comme les coumarines ou les β -diones :

- Concernant les coumarines dans les huiles essentielles, selon Tisserand, la coumarine en elle-même n'est pas anticoagulante mais ce sont les dérivés de la coumarine qui le sont tels que la warfarine ou la dicoumarine (50). De plus, les huiles essentielles sont riches en furocoumarines telles que le bergaptène ou le methoxypsoralène. Les études sur les furocoumarines se concentrent sur les effets photo-toxiques, antituberculeux, antifongiques ou encore anticancéreux de ces molécules, sans mention d'une activité sur la coagulation sanguine. Comme par exemple dans deux revues sur les coumarines : « *Mini-Review on Coumarins: Sources, Biosynthesis, Bioactivity, Extraction and Toxicology* » Elmusa et Elmusa (2024) et « *Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity* » Venugopala et al. (2013) (281,282).
- **L'huile essentielle d'Hélichryse** (*Helichrysum italicum*) riche en β -dione ou italidiones, est connue pour être anticoagulante. Cependant, selon Lobsetin et Couic-Marinier (2017), « *Aucune étude validant les propriétés anticoagulante, fibrinolytique, fluidifiant sanguine, décongestionnante et activatrice de la microcirculation artérielle de l'HE n'a été publiée* ». De ce fait, « *en l'absence*

de données publiées validant ses propriétés anticoagulantes, donc par principe de précaution, l'HE doit être utilisée avec parcimonie chez les personnes âgées polymédicamentées et présentant des troubles de la coagulation ; les personnes hémophiles ; les patients sous médicament antivitamine K (AVK) » (283).

2.1.6. Effets œstrogène-like

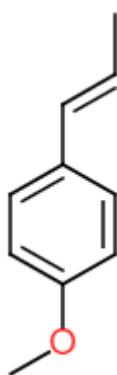
On désigne par effet « œstrogène-like » des substances capables de mimer l'action des œstrogènes en se liant, par exemple, aux récepteurs des œstrogènes (ER). Ces substances sont alors susceptibles d'interagir avec des pathologies hormono-dépendantes. Par exemple, lors d'un cancer du sein hormonodépendant, les cellules tumorales expriment à leur surface des récepteurs capables de capter les hormones (estrogènes et/ou progestérone) stimulant la prolifération cancéreuse.

Certaines huiles essentielles sont susceptibles d'avoir une activité « œstrogène-like », ce qui leur permettrait d'imiter l'action des estrogènes et donc de stimuler la croissance tumorale. Ces huiles essentielles sont donc contre-indiquées en cas de pathologies dépendantes des œstrogènes : cancer du sein hormonodépendant, cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire, fibromes, endométriose, mastose, etc.

2.1.6.1. Les composants des huiles essentielles susceptibles d'avoir un effet œstrogénique :

Trans-anéthol

Le *trans*-anéthol est une molécule de type phénol retrouvée à l'état naturel dans les huiles essentielles de fenouil (*Foeniculum vulgare* L.) ou d'anis (*Pimpinella anisum* L.)



Trans-anéthol

Des effets oestrogéniques du *trans*-anéthol ont été démontrés dans une étude *in vitro* de Tabanca et al. (2004) où les auteurs ont étudié l'activité oestrogénique de 11 espèces d'huiles essentielles de *Pimpinella* à l'aide de test de dépistage des œstrogènes de levure (YES = yeast estrogen screen). D'après les résultats obtenus, les huiles essentielles contenant du *trans*-anéthol comme composé principal, ont montré une activité oestrogénique dans le test YES (à l'exception des parties aériennes sans fruits de *Pimpinella anisetum* et *Pimpinella flabellifolia*). Les puissances étaient 5 à 8 fois plus faibles que celles du 17- β -estradiol, et les réponses maximales variaient de 12,6 à 50,4%. Toutefois, certaines espèces ont montré une activité oestrogénique, malgré l'absence ou la quantité infime de *trans*-anéthol, montrant aussi que l'activité oestrogénique des huiles de *Pimpinella* n'est pas uniquement due à la présence d'anéthol (284). De plus, dans l'étude de Howes et al. (2002), l'utilisation d'un bio-essai sensible et spécifique utilisant des cellules de levures recombinantes exprimant le récepteur d'œstrogène humain a mis en évidence une activité oestrogénique du *trans*-anéthol à des concentrations élevées. (285)

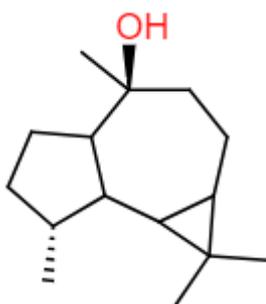
Dans la monographie EMA sur l'huile essentielle de fenouil « *Assessment report on Foeniculum vulgare Miller* », il est fait mention d'une étude où l'administration orale subaiguë d'un extrait acétonique de fenouil à des dosages de 0,5 – 2,5mg/kg de poids corporel chez des rats femelles adultes ovariectomisés a provoqué des effets oestrogéniques dose-dépendants avec induction de la phase d'œstrus, une augmentation du poids de la glande mammaire et de l'endomètre, du col de l'utérus et du vagin (286). On peut aussi ajouter l'étude de Melzig et al. (2003), où a été étudié l'effet pharmacologique d'huiles essentielles de fruits d'Apiacées *in vitro* : l'anis

(*Pimpinella anisum*), le fenouil (*Foeniculum vulgare*) et le carvi (*Carum carvi*). Les auteurs mentionnent un effet oestrogénique des huiles essentielles de fenouil et d'anis, riches en *trans*-anéthol, sur des cellules tumorales mammaires humaines MCF-7 (287).

Au vu de ces données, le *trans*-anéthol semble présenter une activité oestrogénique, démontré *in vitro* et *in vivo*, qui contre-indique son utilisation ainsi que celle des huiles essentielles en contenant, dans les pathologies dépendantes aux œstrogènes.

Viridiflorol

Le viridiflorol est une molécule de la famille des alcools sesquiterpéniques que l'on retrouve dans certaines huiles essentielles, comme par exemple l'huile essentielle de ciste ladanifère (*Juniperus ladaniferus* L.) ou encore l'huile essentielle de niaouli (*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake, aussi appelée *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn).



Viridiflorol

Le viridiflorol est décrit comme ayant une activité oestrogénique sur plusieurs sites internet comme par exemple « *Compagnie des Sens* », ainsi que dans certains ouvrages comme le livre *L'aromathérapie exactement*, où il est même précisé que le viridiflorol possède son activité œstrogène-like par son analogie structurelle avec les molécules oestrogéniques (30).

Comme dit précédemment, le viridiflorol est retrouvé dans l'huile essentielle de niaouli. Selon la Pharmacopée européenne il est présent entre 2,5 et 9% dans l'huile essentielle de niaouli type cinéole (*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T.Blake. (32). En 2018, l'ANSES a été saisie pour la réalisation d'une expertise concernant la

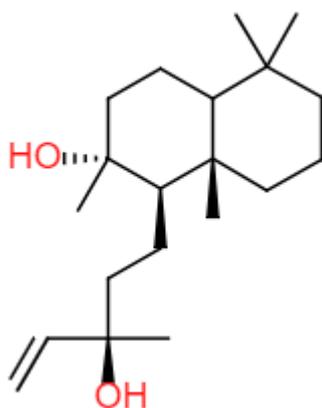
dangerosité des huiles essentielles de *Melaleuca* et sur les meilleures conditions pour assurer une utilisation sécurisée de celles-ci dans les compléments alimentaires. Publié en 2020 sous le nom de « *AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'utilisation d'huiles essentielles de Melaleuca dans la composition des compléments alimentaires* », il est noté dans le chapitre concernant les données toxicologiques de l'huile essentielle de niaouli que : « *Aucune donnée de toxicité n'a été retrouvée pour l'huile essentielle de niaouli à l'exception d'un test in vitro visant à détecter une activité oestrogénique. Selon les auteurs, l'huile essentielle de niaouli présente une activité oestrogénique in vitro vis-à-vis de cellules MCF-7 dont la prolifération est dépendante des récepteurs aux œstrogènes. La concentration utilisée était quatre fois inférieure (0,0025 %) à une concentration cytotoxique (0,01 %) de cette huile essentielle (Simões et al. 2018). Un effet oestrogénique du viridiflorol, constituant de cette huile essentielle, est fréquemment mentionné dans les ouvrages d'aromathérapie, voire sur certains sites qui en commercialisent (Aroma Zone). Il n'est cependant pas documenté in vivo.* » (288,289).

De plus dans une revue scientifique « *A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer* », des extraits de plantes contenant du viridiflorol ont révélé des activités anticancéreuses contre différentes lignées cellulaires de cancer du sein (290). On peut citer l'exemple de l'étude d'Akiel et al. (2021), où le viridiflorol a montré une capacité cytotoxique et apoptotique dans trois lignées cellulaires cancéreuses différentes, celle du sein (MCF-7), du poumon (A549) et du cerveau (Daoy) (291). D'autre part, dans le livre « *Aromathérapie pour les soignants* », il est mentionné que certains effets œstrogènes-like peuvent avoir une action protectrice contre le cancer du sein.

Au vu des données ci-dessus et par principe de précaution, l'utilisation d'huiles essentielles contenant du viridiflorol sera déconseillée lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.

Sclaréol

Le sclaréol est un alcool diterpénique présent dans la sauge sclarée (*Salvia sclarea* L.) entre 0,4 et 2,6% selon la Pharmacopée Européenne (32).



Sclaréol

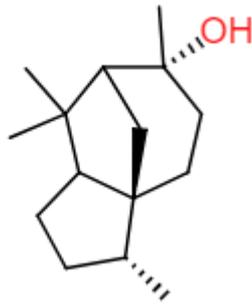
Le sclaréol posséderait des effets œstrogéniques sur les récepteurs alpha, selon le livre *L'aromathérapie et ses alliés naturels* (35). Tout comme le viridiflorol, il est mentionné dans le livre *L'aromathérapie exactement* que le sclaréol aurait des propriétés œstrogène-like du fait de son analogie structurelle avec les œstrogènes (30).

Selon Franchomme & Pénœl (1990), l'huile de sauge sclarée est œstrogène-like en raison de sa teneur en sclaréol (30). Cependant, les huiles essentielles de sauge sclarée ne contiennent généralement que 0,4 à 2,6% de sclaréol, selon la Pharmacopée européenne (32). Dans le livre *Essential Oil Safety*, il est indiqué que « Le sclaréol est un dérivé diterpène labdane qui n'a pas d'activité de type œstrogène connue (Topçu & Gören 2007), bien qu'un isomère du sclaréol, le 13-épi-sclaréol, inhibe le cancer du sein et de l'utérus in vitro, peut-être en interagissant avec les récepteurs des œstrogènes (Sashidhara et al 2007). Cependant, aucun des deux composés ne présente de similitude structurelle évidente avec les œstrogènes endogènes. » (50,292)

Toutefois, par mesure de précaution, le sclaréol et les huiles essentielles contenant du sclaréol seront déconseillés lors de pathologies hormonodépendantes tel que le cancer du sein.

Cédrol

Le cédrol est un sesquiterpénol retrouvé dans les huiles essentielles de cèdre de virginie (*Juniperus virginiana* L.).



Cédrol

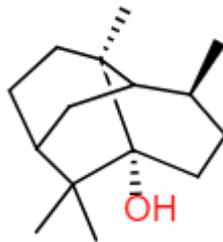
Le cédrol est décrit comme un composé pouvant avoir un effet œstrogène-like dans quelques ouvrages tels que le livre *Aromathérapie pour les soignants*. (49)

Dans une étude de Zhang et Yao (2019), le cédrol a montré qu'il possédait une activité anxiolytique chez des souris femelles, pouvant potentiellement être liée à une libération plus facile d'œstrogènes. En effet, selon les résultats de l'étude, il a été démontré une activité anxiolytique du cédrol sur les souris femelles lors de l'administration intra-péritonéale de 1200 – 1600 mg/kg de cédrol avec une augmentation du niveau de 5-hydroxytryptamine (5-HT) ainsi qu'une diminution des niveaux de dopamine. Au vu de ces données, les auteurs ont proposé un mécanisme possible de l'effet anxiolytique du cédrol sur les souris femelles, comme suit : le cédrol serait absorbé par le sang, puis transporté vers la zone cérébrale où il agirait sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, avec lequel le cédrol faciliterait la libération d'œstrogènes, ce qui pourrait induire une augmentation du taux de 5-HT ou une diminution du taux de dopamine dans le cerveau (293).

Malgré que l'action œstrogénique du cédrol soit supposé, et en l'absence d'études confirmant ou réfutant l'activité œstrogène du cédrol, on préconisera, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les huiles essentielles contenant du cédrol lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.

Patchouloï

L'alcool de patchouli, aussi appelé patchoulol, est un sesquiterpénol tricyclique et un constituant biologiquement actif retrouvé dans l'huile essentielle de patchouli (*Pogostemon cablin* (Blanco) Bentham).



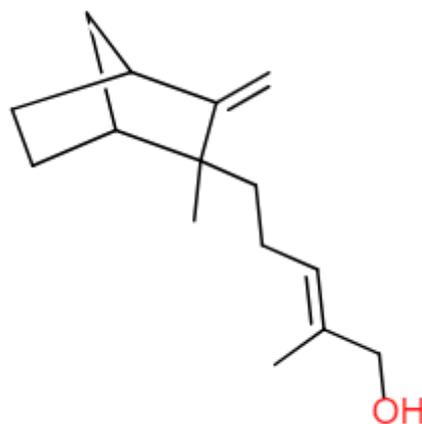
Patchoulol

Dans l'étude de Yan et al. (2022), les auteurs ont identifié le patchoulol comme agoniste sélectif de récepteurs à l'œstrogènes $Er\beta$, démontré dans une thermophorèse à microéchelle, et qui a permis d'améliorer les défauts cognitifs et la pathologie de type maladie d'Alzheimer chez les souris femelles APP/PS1. (294)

De ce fait, les huiles essentielles contenant du patchoulol semblent avoir une activité œstrogénique, et sont alors contre-indiquées lors de pathologies œstrogène-dépendantes.

Santalol

Le santalol est un alcool sesquiterpénique retrouvé notamment dans l'huile essentielle de bois de santal (*Santalum album* L.).



Santalol

Cette molécule est décrite comme ayant un potentiel effet oestrogénique sur certains sites internet comme par exemple le site « *Compagnie des Sens* ». A contrario, il n'est pas mentionné parmi les substances ayant un effet œstrogène-like dans d'autres ouvrages comme par exemple « *L'aromathérapie exactement* » ou « *Essential Oil Safety* » (30,50).

Dans l'étude de Santha et al. (2013), il est mis en avant un effet inhibiteur potentiel du α -santalol sur la viabilité et la prolifération de cellules cancéreuses du sein humaines MCF-7 de type sauvage p53, utilisées comme modèle pour le récepteur positif aux œstrogènes, et des cellules MDA-MB-231 mutées p53, utilisées comme modèle pour le cancer du sein ER négatif. Cet effet antinéoplasique de l' α -santalol a été dépendant de la concentration et du temps dans les deux types de cellules, indépendamment du statut ER et/ou p53 (295). Dans l'étude « *A Comparison of the Composition of Selected Commercial Sandalwood Oils with the International Standard* », il a été analysé la composition de 6 huiles essentielles vendues sous le nom de « bois de santal » afin de comparer leur profil chromatographique et leur teneur en α - et β -santalol avec les exigences de la norme ISO 3518:2002. Parmi ces huiles essentielles, une seule était composée principalement d'alcools sesquiterpéniques tels que le javanol, l'ébanol et le polysantalol qui sont censés imiter le parfum du véritable bois de santal. Bien que cette huile, selon la description, soit censée provenir du *Santalum album*, l' α - et le β -santalol n'ont pas été détectés dans sa composition. Ceci suggère que cette huile essentielle possède une composition synthétique imitant le parfum du bois de santal, et non une « huile essentielle naturelle à 100% » provenant du santal (296). En sachant que dans une autre étude, celle de Pick et al. (2009), les auteurs ont démontré que le javanol et le polysantalol peuvent agir comme des agonistes des récepteurs aux œstrogènes (α ER) (297).

D'après les recherches effectuées ci-dessus, nous n'avons pu retrouver d'études confirmant un effet œstrogène-like pour le bois de santal ou le santalol. En revanche, il pourrait exister un effet œstrogène-like pour les huiles essentielles synthétiques imitant le bois de santal, notamment avec des substances odorantes telles que le javanol et le polysantalol, qui semblent pouvoir agir comme agonistes des récepteurs aux œstrogènes.

Toutefois, et par mesure de précaution, on préconise de ne pas utiliser les huiles essentielles contenant du santalol lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.

2.1.6.2. Liste non exhaustive d'huiles essentielles susceptibles d'avoir des effets œstrogènes-like :

Huile essentielle d'anis (*Pimpinella anisum* L.)

L'huile essentielle d'anis est composée entre 82 et 94% de trans-anéthol selon la Pharmacopée Européenne (32). Ce dernier a démontré ci-dessus des activités oestrogéniques *in vitro* et *in vivo* (cf. partie oestrogénique du trans-anéthol). Par ailleurs, dans l'étude de Tabanca et al. (2004), l'huile essentielle d'anis a montré une activité oestrogénique dans le test YES (test de dépistage des œstrogènes de levure) (284). On peut rajouter aussi que, dans une étude de Melzig et al. (2003), il a été mis en avant un effet oestrogénique de l'huile essentielle d'anis sur des cellules tumorales mammaires humaines MCF-7 (287).

L'utilisation d'huile essentielle d'anis est alors contre-indiquée lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes, au vu de son effet démontré dans des études *in vitro* et *in vivo*.

Huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* Maiden et Betche)

Un des composants présents dans l'huile essentielle d'arbre à thé (aussi appelé huile essentielle de Mélaleuca) et qui pourrait être suspecté d'induire un potentiel effet oestrogénique serait le viridiflorol. Celui-ci est présent sous forme de traces jusqu'à 1% selon l'ISO 4730:2017 et l'avis de l'ANSES sur *Melaleuca* (288). Toutefois, sa présence dans l'huile essentielle de Mélaleuca n'est pas mentionnée dans la Pharmacopée Européenne (32).

En ce qui concerne le potentiel oestrogénique de l'huile essentielle d'arbre à thé, il a été montré avoir une activité oestrogénique faible *in vitro* sur des cellules du cancer du sein humain exprimant les récepteurs aux œstrogènes (MCF-7) (298,299).

De plus, il a été rapporté un cas d'un enfant de 10 ans qui a développé une gynécomastie : elle s'est résolue après arrêt de l'utilisation régulière d'un gel fixant et d'un shampoing contenant de l'huile essentielle de lavande (*Lavandula angustifolia*) et d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) (298). Dans une étude de Cross et al. (2007), ils ont montré que seule une petite quantité de composants de l'huile essentielle d'arbre à thé arrive à pénétrer la peau (seulement 2 à 4% pour l'huile essentielle d'arbre à thé pur) (300). Par ailleurs, dans une étude de Nielsen et Nielsen (2006) seuls 3 composés de l'huile essentielle d'arbre à thé (1,8-cinéole, terpinèn-4-ol et alpha-terpinéol) traversent la barrière cutanée (301), mais aucun de ces trois composants n'a montré d'activités oestrogéniques dans l'étude de Nielsen (2008) (299). Il semblerait alors que la corrélation hypothétique entre les cas de gynécomastie et l'utilisation topique d'huile essentielle d'arbre à thé soit peu plausible. D'autre part, dans l'avis de l'ANSES relatif à « l'utilisation d'huiles essentielles de *Melaleuca* dans la composition des compléments alimentaires » (288), il est mentionné que « l'effet oestrogénique de l'huile essentielle d'arbre à thé ne paraît pas être cliniquement pertinent à cause d'expositions concomitantes et du caractère imprécis et rétrospectif des cas rapportés ».

En 2008, le SCCP (Scientific Committee on Consumer Products) de la Commission Européenne a estimé que l'effet oestrogénique de l'huile essentielle d'arbre à thé avait été montré *in vitro*, mais qu'aucune donnée *in vivo* ne permettait d'extrapoler ces résultats à une situation réelle.

Par principe de précaution, on évitera tout de même l'utilisation d'huile essentielle d'arbre à thé dans les pathologies dépendantes aux œstrogènes.

Huile essentielle de camomille matricaire ou camomille allemande (*Matricaria chamomilla* L. ou *Matricaria recutita* L.)

L'huile essentielle de camomille matricaire est indiquée comme potentiellement œstrogène-like sur certains sites internet tels que « *Compagnie des sens* » ou encore le site « *Aroma-Zone* ».

Dans l'étude de Soltani et al. (2017), un modèle de rats a été utilisé pour étudier l'effet d'extrait de *Matricaria chamomilla* sur les dommages histologiques et le stress

oxydatif induits par la torsion/détorsion dans l'ovaire de rat adulte. Parmi les paramètres examinés, il a été observé une diminution des taux d'œstrogènes dans le groupe ayant subi une torsion alors qu'une augmentation a pu être observée dans les groupes ayant reçu *Matricaria chamomilla* avec ou sans torsion. Ces résultats montrent que l'extrait de *Matricaria chamomilla* semble augmenter le niveau d'œstrogènes chez les rats, dont les ovaires ont subi une torsion. Les auteurs suggèrent que cela pourrait être attribué à la présence de composés d'apigénine dans l'extrait de *Matricaria chamomilla* (302). En effet dans une autre étude, celle de Gradolatto et al. (2005), il a été montré que les composés d'apigénine peuvent augmenter le niveau d'œstrogène chez le rat (303). Par ailleurs, dans l'étude de Innocenti et al. (2007), l'apigénine et la lutéoline ont été étudiées pour leur capacité à activer les récepteurs oestrogéniques α ou β ($Er\alpha$, $Er\beta$) à l'aide de cellules transfectées de manière transitoire (304). Pourtant dans une autre étude, il a été montré que l'extrait de *Matricaria chamomilla* a diminué les niveaux d'œstrogènes et augmenté les niveaux de progestérone chez le rat (305).

Dans une revue sur l'utilisation et l'activité pharmacologique de la camomille matricaire de Hameed et al. (2018), il est écrit, en ce qui concerne l'activité oestrogénique, que « *un extrait éthanolique de camomille contenant principalement de l'apigénine a démontré une faible activité œstrogénique et progestative dans un système tissulaire in vitro. De plus, un extrait aqueux de camomille a démontré une activité anti-œstrogénique sur les tissus cellulaires du sein et un effet non prolifératif sur les cellules cancéreuses du col de l'utérus dans une étude conçue pour mesurer l'effet stimulant de la camomille sur les ostéoblastes osseux.* » (306)

D'après les études ci-dessus, il a été démontré une potentielle activité oestrogénique faible de camomille matricaire (*Matricaria chamomilla*) dans des études *in vitro* et *in vivo*. Cependant, cette activité a été mise en avant avec un extrait de camomille matricaire, et non avec son huile essentielle. De plus, il semblerait que cette activité oestrogénique soit liée à la présence d'apigénine. Dans le livre *L'aromathérapie exactement* (30) ainsi que la monographie EMA sur *Matricaria recutita* L. (307), il n'est aucunement fait mention de la présence d'apigénine dans l'huile essentielle de camomille matricaire, ni d'un potentiel effet oestrogénique.

Toutefois, par principe de précaution, l'utilisation d'huile essentielle de camomille matricaire sera déconseillée lors de pathologies hormono-dépendantes.

Huile essentielle de fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.)

L'huile essentielle de fenouil est composée entre 55 et 85% de *trans*-anéthol en fonction du type de fenouil (doux ou amer) selon sa monographie EMA (119). Le *trans*-anéthol a démontré ci-dessus des activités oestrogéniques *in vitro* et *in vivo* (voir partie sur l'activité oestrogénique du *trans*-anéthol). Dans l'étude de Tabanca et al. (2004), l'huile essentielle de fenouil a montré une activité oestrogénique dans le test YES (test de dépistage des œstrogènes de levure) (284). De plus dans une étude de Melzig et al. (2003), il a été mis en avant un effet oestrogénique de l'huile essentielle de fenouil sur des cellules tumorales mammaires humaines MCF-7 (287).

L'utilisation d'huile essentielle de fenouil est alors contre-indiquée lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.

Huile essentielle de nard (*Nardostachys jatamansi* DC)

Dans une revue « *Exploring the Benefits of Jatamansi (Nardostachys jatamansi) : A Comprehensive Review* », il est cité deux études ayant montré que la supplémentation en nard (*Nardostachys jatamansi*) a augmenté significativement les niveaux d'œstrogènes sériques et amélioré la croissance des cheveux chez la souris et le rat (308). Malheureusement je n'ai pu avoir accès complètement aux deux études citées pour avoir plus de détails.

Au niveau de sa composition, le composé chimique potentiellement responsable de l'effet oestrogénique pourrait être le viridiflorol, présent à 5,2% selon *Essential Oil Safety* (50). Seulement dans d'autres ouvrages, il n'est pas fait mention de la présence de viridiflorol dans l'huile essentielle de nard, comme par exemple dans le livre *L'aromathérapie exactement* (30) ou encore dans certaines études comme celle de Sharma et al. (2015) (309).

Au vu des données ci-dessus et par principe de précaution, il sera préférable de ne pas utiliser l'huile essentielle de nard lors de pathologies sensibles aux œstrogènes.

Huile essentielle de néroli (*Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium* L.)

Dans certains livres tels que le livre *Aromathérapie pour les soignants*, il est fait mention d'un effet œstrogène-like pour le nérolidol (49). Et selon la Pharmacopée Européenne, le nérolidol est présent en petite quantité, entre 1 et 5%, dans l'huile essentielle de néroli (32). Cependant, aucun effet œstrogène-like n'est décrit pour l'huile essentielle de néroli dans plusieurs ouvrages, comme par exemple : *L'aromathérapie et ses alliés*, *L'aromathérapie exactement*, *Essential Oil safety*, etc. (30,35,50)

Une étude a mesuré les concentrations sériques d'œstrogènes chez 63 personnes qui ont inhalé soit de l'huile essentielle de néroli à 0,1% (n = 22), soit à 0,5% (n = 19) durant 5 minutes deux fois par jour pendant 5 jours, comparé à un contrôle (n = 22). Après la période de 5 jours, les taux d'œstrogènes sériques après le traitement à l'huile essentielle de néroli ont très légèrement augmenté dans le groupe ayant reçu 0,5 % d'huile de néroli (avant = 143,78ng/mL et après = 148ng/mL), tandis qu'ils ont légèrement diminué dans les deux autres groupes. Toutefois, aucune de ces différences n'a été statistiquement significative entre les trois groupes (310).

AU vu des données disponibles, il semblerait donc que l'huile essentielle de néroli ne présente pas d'effet œstrogène-like.

Huile essentielle de niaouli (*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S. T. Blake ou *Melaleuca viridiflora* Sol. ex Gaertn.)

L'huile essentielle de niaouli contient, parmi ses composants, deux sesquiterpénols :

- Le viridiflorol, présent à hauteur de 2,6 – 9% pour le type cinéole selon la Pharmacopée Européenne (32), et jusqu'à 6% pour le type viridiflorol selon l'ANSES (288)

- Le nérolidol présent entre 0,05 – 1,5% pour le type cinéole selon Pharmacopée Européenne (32), et jusqu'à 92% pour le type nérolidol selon l'ANSES (288).

Selon l'avis de l'ANSES relatif à « *l'utilisation d'huiles essentielles de Melaleuca dans la composition des compléments alimentaires* », il est mentionné que « *Aucune donnée de toxicité n'a été retrouvée pour l'huile essentielle de niaouli à l'exception d'un test in vitro visant à détecter une activité oestrogénique. Selon les auteurs, l'huile essentielle de niaouli présente une activité oestrogénique in vitro vis-à-vis de cellules MCF-7 dont la prolifération est dépendante des récepteurs aux œstrogènes. La concentration utilisée était quatre fois inférieure (0,0025 %) à une concentration cytotoxique (0,01 %) de cette huile essentielle (Simões et al. 2018) (289). Un effet oestrogénique du viridiflorol, constituant de cette huile essentielle, est fréquemment mentionné dans les ouvrages d'aromathérapie, voire sur certains sites qui en commercialisent (Aroma Zone 2019). Il n'est cependant pas documenté in vivo.* » (288)

Étant donné qu'un effet estrogénique a déjà été retrouvé *in vitro* pour l'huile essentielle de niaouli, et bien que cet effet ne soit pas documenté *in vivo*, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'huile essentielle de niaouli dans les pathologies œstrogène-dépendantes, par mesure de précaution.

Huile essentielle de patchouli (*Pogostemon cablin*)

L'un des composants pouvant être potentiellement responsable d'un effet oestrogénique de l'huile essentielle de patchouli est l'alcool de patchouli, aussi appelé patchoulol, et présent entre 17,2 et 32,7% selon le livre *Essential Oil Safety* (50).

De plus, dans une étude, celle de Yan et al. (2022), les auteurs ont identifié le patchoulol comme agoniste sélectif de récepteurs à l'œstrogène ER β démontré dans une thermophorèse à micro-échelle et qui a permis d'améliorer les défauts cognitifs et la pathologie de type maladie d'Alzheimer chez les souris femelles APP/PS1 (294).

Étant donné que le patchoulol est un agoniste sélectif potentiel des récepteurs ER β , l'utilisation d'huile essentielle de patchouli sera alors contre-indiquée lors de maladies dépendantes aux œstrogènes.

Huile essentielle de sauge espagnole ou sauge à feuilles de lavande (*Salvia lavandulifolia* Vahl.)

L'huile essentielle de sauge espagnole a montré une activité oestrogénique faible et non dose-dépendante dans une étude pour examiner la liaison aux récepteurs des œstrogènes dans des levures. (311). Dans une revue sur l'activité pharmacologique de *Salvia lavandulifolia* et les composants chimiques de son huile essentielle, il a été suggéré que l'activité oestrogénique jouerait un rôle dans la prévention ou la suppression de la neurodégénérescence, peut-être par protection contre la perte neuronale (312).

L'huile essentielle de sauge espagnole posséderait une activité oestrogénique faible *in vitro*, toutefois il faudrait une enquête plus approfondie pour évaluer son effet dans un environnement *in vivo*. En attendant, l'utilisation d'huile essentielle de sauge espagnole sera alors contre-indiquée lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.

Huile essentielle de sauge officinale

Sur le site du Vidal, il est mentionné dans la fiche sur la sauge officinale que « *Au cours de tests de laboratoire, des extraits de sauge officinale ont montré une activité estrogénique (similaire aux hormones féminines), mais les substances à l'origine de cet effet n'ont pas été identifiées* » (313). Parmi ces études, on peut retrouver par exemple, l'étude de Elgayed et al. (2021), où de l'extrait de sauge officinale administré par injection intra-péritonéale à 50g/kg, a produit une augmentation significative du poids utérin ainsi qu'une augmentation significative de la hauteur des cellules luminales de l'utérus chez des souris femelles comparé au contrôle, d'une puissance presque égale à celle du valérate d'estradiol administré en sous-cutané à 200 µg/souris. Ces changements utérins suggèrent de possibles propriétés oestrogéniques de la sauge officinale (314). Une autre étude a recherché l'effet oestrogénique possible des parties aériennes de l'extrait éthanolique de *Salvia officinalis* aux dosages de 50, 100 et 200mg/kg de poids corporel ainsi que de son acide férulique isolé à la dose de 50mg/kg de poids corporel pendant une semaine chez des rats femelles ovariectomisés immatures. L'administration orale de ces composés a révélé une augmentation significative du poids utérin par rapport aux rats

témoins ovariectomisés. De plus, ils ont montré différentes phases du cycle œstral indiquant une activité oestrogénique et ont diminué de manière significative les taux sériques de FSH et de LH. D'après les auteurs, ces résultats suggèrent que l'extrait éthanolique de *Salvia officinalis* et de son composant, l'acide férulique, pourraient être utiles comme source naturelle d'activité oestrogénique (315).

Dans la monographie EMA sur la sauge officinale « *Assessment report on Salvia officinalis L., folium and Salvia officinalis L., aetheroleum* », il n'est pas mentionné si un effet oestrogénique pourrait exister ou non (166). Toutefois, il faut prendre en compte que ce rapport a été établi en 2016, tandis que les études mentionnées ci-dessus sont plus récentes, ce qui pourrait aussi justifier leur absence dans la monographie EMA.

De plus, il convient de noter que ces études mettent en évidence un potentiel effet oestrogénique avec des extraits de *Salvia officinalis*, et non pas avec son huile essentielle. Cela soulève donc la question de savoir si l'huile essentielle de sauge officinale présente également des effets oestrogéniques. Dans certains ouvrages comme « *Aromathérapie pour les soignants* », il est indiqué que l'effet oestrogénique de l'huile essentielle de sauge officinale pourrait être dû à la présence de viridiflorol.

Au vu des données ci-dessus, même si l'activité oestrogénique de la sauge officinale n'a été démontré que pour son extrait éthanolique et non pour son huile essentielle, on préconisera de ne pas utiliser l'huile essentielle de sauge officinale lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.

Huile essentielle de sauge sclarée (*Salvia sclarea* L.)

Il est mentionné un effet œstrogène-like de la sauge sclarée à cause de la présence de sclaréol dans plusieurs ouvrages telle que *L'aromathérapie exactement* (30). Le sclaréol est présent entre 0,4 et 2,6% selon la Pharmacopée Européenne (32), et pourrait être à l'origine de l'activité oestrogénique, en raison de sa similitude avec les œstrogènes. Comme vu précédemment dans la partie sur le sclaréol, il est décrit dans le livre *Essential Oil Safety* que « le sclaréol est un dérivé diterpène labdane qui n'a pas d'activité de type œstrogène connue (Topçu et Gören, 2007), bien qu'un isomère du sclaréol, le 13-épi-sclaréol, inhibe le cancer du sein et de l'utérus in vitro,

peut-être en interagissant avec les récepteurs des œstrogènes (Sashidhara et al 2007). Cependant, aucun des deux composés ne présente de similitude structurelle évidente avec les œstrogènes endogènes. » (50,292,316)

Au vu du manque de données sur le potentiel effet oestrogénique du sclaréol et de l'huile essentielle de sauge sclarée, il sera, par principe de précaution, recommandé de ne pas utiliser l'huile essentielle de sauge sclarée lors de pathologies hormono-dépendantes.

Tableau récapitulatif sur les huiles essentielles susceptibles d'avoir une activité oestrogénique (liste non exhaustive) :

Huile essentielle	Composant(s) potentiellement à l'origine de l'effet œstrogène-like	Activité oestrogénique	Commentaire
Huile essentielle d'anis (<i>Pimpinella anisum</i> L.)	Trans-anéthole (87 – 94% selon la Pharmacopée Européenne (32))	Fort probable	L'huile essentielle d'anis semble avoir des effets œstrogènes-like, à cause de la présence de trans-anéthol dont les effets oestrogéniques démontrés dans des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> (284,285,287)
Huile essentielle d'arbre à thé (<i>Melaleuca alternifolia</i> Maiden et Betche)	Viridiflorol (traces – 1% selon ISO 4730:2017 et l'ANSES (288)), aucune mention dans la Pharmacopée Européenne (32)	Susceptible	Le rapport de l'ANSES indique qu'un effet estrogénique de l'HE d'arbre à thé ne paraît pas cliniquement pertinent, à cause d'expositions concomitantes et du caractère imprécis et rétrospectif des cas rapportés. (288)

<p>Huile essentielle de camomille matricaire ou allemande (<i>Matricaria chamomilla</i> L. ou <i>Matricaria recutita</i> L.)</p>	<p>Potentiellement dû à la présence d'apigénine (toutefois, sa présence dans l'huile essentielle n'est pas mentionnée dans plusieurs ouvrages comme par exemple <i>Aromathérapie exactement</i> ou dans le rapport du HMPC sur <i>Matricaria recutita</i> L.)</p>	<p>Susceptible</p>	<p>Une activité oestrogénique faible d'extrait de camomille matricaire semblant être liée à la présence d'apigénine a été montrée dans des études ci-dessus. Seulement d'après le livre <i>L'aromathérapie exactement</i> et la monographie EMA sur <i>Matricaria recutita</i> L., il n'est pas mentionné la présence d'apigénine dans l'huile essentielle de camomille matricaire, ni même d'un potentiel effet oestrogénique de l'huile essentielle de camomille matricaire. Toutefois, l'utilisation d'huile essentielle de camomille matricaire sera déconseillée par principe de précaution lors de pathologies hormono-dépendantes.</p>
<p>Huile essentielle de Cèdre de virginie (<i>Juniperus virginiana</i> L.)</p>	<p>Cédrol (21,5 – 36,5% selon le livre <i>L'aromathérapie exactement</i> (30))</p>	<p>Susceptible</p>	<p>Le cédrol pourrait potentiellement faciliter la libération d'œstrogènes selon l'étude de Zhang et Yao (2019) (293). L'huile essentielle de cèdre de virginie sera déconseillée en cas de pathologies œstrogènes dépendantes.</p>

<p>Huile essentielle de cyprès toujours vert (<i>Cupressus sempervirens</i> L.)</p>	<p>Cédrol (2 – 7% selon le livre <i>Essential Oil Safety</i>)</p>	<p>Susceptible</p>	<p>Le cédrol pourrait potentiellement faciliter la libération d'œstrogènes selon l'étude de Zhang et Yao (2019) (293). L'huile essentielle de cyprès toujours vert sera déconseillée en cas de pathologies œstrogènes dépendantes.</p>
<p>Huile essentielle de fenouil (<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.)</p>	<p>Trans-anéthol (55 à 85% en fonction doux ou amer, selon le rapport de l'EMA (119))</p>	<p>Fort probable</p>	<p>Le trans-anéthol a montré des activités oestrogéniques potentielles <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. De plus, un potentiel effet oestrogénique a été mis en avant dans une étude sur des cellules tumorales mammaires humaines (MCF-7). De ce fait, l'huile essentielle d'anis est alors contre-indiquée lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.</p>
<p>Huile essentielle de Nard (<i>Nardostachys jamansi</i> DC)</p>	<p>Potentiellement à cause du viridiflorol (5,2% selon <i>Essential Oil Safety</i> (50)) Mais pas de mention de présence de</p>	<p>Probable</p>	<p>Dans une revue sur les bénéfices du nard, il est cité deux études montrant que la supplémentation en nard a augmenté les niveaux d'œstrogènes sériques chez le rat et la souris. De plus, le viridiflorol est un composant suspecté de l'activité</p>

	viridiflorol dans l'huile essentielle de nard dans le livre <i>L'aromathérapie exactement</i> (30) ou dans certaines études comme celle de Sharma et al. (201) (309)		oestrogénique du nard. Cependant, la présence du viridiflorol et de l'activité oestrogénique est très peu renseignée. On peut alors se demander si le nard présente réellement une activité oestrogénique. Dans le doute, on préférera ne pas utiliser l'huile essentielle de nard lors de maladies sensibles aux œstrogènes au vu des études citées sur la souris et le rat, mentionnées dans la revue de Kumar et Behera (2023) (308).
Huile essentielle de néroli (<i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>aurantium</i> L.)	Nérolidol (1 – 5% selon la Pharmacopée Européenne (32))	Pas d'activité suspectée	Dans une étude de mesure de la concentration sérique en œstrogènes après inhalation, il n'a pas été observé de différences significatives entre les groupes. (310) Il semblerait que l'huile essentielle ne présente pas d'effet œstrogène-like au vu des données disponibles.
Huile essentielle de niaouli (<i>Melaleuca quinquenervia</i>)	Viridiflorol (pour le type cinéole : 2,6 – 9% selon la Pharmacopée Européenne (32),	Probable	Un effet estrogénique a déjà été retrouvé <i>in vitro</i> . Cependant nous n'avons pas trouvé d'études sur l'effet oestrogénique de

<p>(Cav.) S. T. Blake ou Melaleuca viridiflora Sol. ex Gaertn.)</p>	<p>pour type viridiflorol peut aller jusqu'à 6°% selon l'ANSES (288))</p> <p>Nérolidol (pour le type cinéole : 0,05 – 1,5% selon Pharmacopée Européenne (32), et jusqu'à 92% pour le type nérolidol selon l'ANSES (288))</p>		<p>l'huile essentielle de niaouli <i>in vivo</i>.</p> <p>Aussi, il restera préférable d'éviter l'utilisation de l'huile essentielle de niaouli dans les pathologies estrogène- dépendantes.</p>
<p>Huile essentielle de patchouli (<i>Pogostemon cablin</i>)</p>	<p>Patchoulol ou patchouli alcool (17,2 – 32,7% selon le livre <i>Essential Oil Safety</i> (50))</p>	<p>Probable</p>	<p>L'alcool de patchouli ou patchoulol a montré des activités en tant qu'agoniste aux récepteurs aux œstrogènes dans une étude <i>in vivo</i>.</p> <p>L'utilisation d'huile essentielle de patchouli sera alors contre-indiquée lors de maladies dépendantes aux œstrogènes.</p>
<p>Huile essentielle de saug espagnole ou</p>	<p>Huile essentielle</p>	<p>Probable</p>	<p>L'huile essentielle de saug espagnole posséderait une activité œstrogénique faible <i>in vitro</i>. Toutefois, il faudrait une enquête plus</p>

<p>sauge à feuille de lavande (<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl.)</p>			<p>approfondie pour évaluer son effet dans un environnement <i>in vivo</i> qui contre-indique alors son utilisation lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes.</p>
<p>Huile essentielle de sauge officinale (<i>Salvia officinalis</i> L.)</p>	<p>Viridiflorol (Mention de sa présence dans le rapport du HMPC,</p>	<p>Probable</p>	<p>La sauge officinale semble posséder une activité oestrogénique, démontrée dans des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. Il sera alors contre-indiqué d'utiliser de l'huile essentielle de sauge officinale lors de pathologies œstrogène-dépendantes.</p>
<p>Huile essentielle de sauge sclarée (<i>Salvia sclarea</i> L.)</p>	<p>Sclaréol (0,4 à 2,6% selon la Pharmacopée Européenne (32))</p>	<p>Probable</p>	<p>Vu le manque de données affirmant ou réfutant l'effet œstrogène-like du sclaréol, il sera recommandé de ne pas utiliser l'huile essentielle de sauge sclarée lors de pathologies hormono-dépendantes.</p>

2.1. Risques d'interactions pharmacocinétiques des huiles essentielles

Lors de l'interaction entre un xénobiotique et l'organisme humain, tous les xénobiotiques, comme par exemple les composants des huiles essentielles, suivent le

même schéma standard de pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisation et élimination, souvent désigné par l'acronyme « ADME ». Les xénobiotiques vont alors entrer dans l'organisme soit par absorption orale, soit par massage à travers la peau, soit par inhalation à travers les muqueuses, entraînant fréquemment par distribution, une dispersion des composants actifs dans différents organes et tissus de l'organisme à partir de la circulation sanguine. Ensuite, un certain nombre d'enzymes différentes vont métaboliser ces composés en molécules plus solubles et souvent plus faciles à éliminer. Bien que tous les tissus aient la capacité de métaboliser les xénobiotiques, le foie est l'organe le plus important de la biotransformation. Cette biotransformation s'effectue généralement en 2 phases :

- Les réactions de phase I sont caractérisées par des réactions de fonctionnalisation médiée par des enzymes, principalement celles de la famille du cytochrome P450 (CYP). Ces enzymes sont essentielles car elles permettent l'introduction de groupes fonctionnels sur les molécules, les rendant plus polaires et plus facilement éliminables. Les réactions les plus courantes sont des réactions d'oxydation, mais des réactions de réduction et d'hydrolyse peuvent aussi se produire.
- Les réactions de phase II, aussi appelées réactions de conjugaison, sont des étapes de biotransformation qui suivent les réactions de la phase I afin d'obtenir des métabolites hydrosolubles pour faciliter leur élimination par voie urinaire ou permettre la détoxification de molécules toxiques et réactives. Ces réactions de conjugaison se traduisent par un transfert de groupements polaires sur la molécule, que ce soit par l'acide glucuronique (glucuronoconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyl...).

Par la suite, ces métabolites seront alors éliminés soit par voie urinaire via les reins (voie principale), soit par les poumons pour les composés volatils, soit par la bile.

En ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques, elles ont le plus souvent lieu lors du processus de métabolisation, et notamment sur le fonctionnement des enzymes CYP. On retrouve deux principaux risques d'interactions pharmacocinétiques : l'induction et l'inhibition enzymatique des CYP450.

L'induction des cytochromes P450 résulte en une augmentation de l'expression des gènes des cytochromes, favorisant ainsi une accélération du métabolisme des médicaments pouvant donner lieu à : soit une diminution de l'effet lorsque les métabolites sont inactifs, soit par une augmentation de l'effet ou de la toxicité si les métabolites sont actifs.

L'inhibition enzymatique des cytochromes P450 se traduit par une diminution du métabolisme des médicaments, ce qui peut entraîner soit une augmentation des effets bénéfiques ou toxiques du médicament pour les molécules actives, soit une diminution de leur efficacité pour les prodrogues. Différents mécanismes peuvent se produire pour induire une inhibition des cytochromes :

- Les interactions réversibles résultent d'une compétition au niveau du site actif du CYP. Cette interaction est dite réversible car elle se lie de manière temporaire et non-covalente à l'enzyme. Ainsi, l'élimination de l'inhibiteur permet de restaurer la fonction du cytochrome.
- Les interactions irréversibles agissent par une liaison permanente de l'inhibiteur au cytochrome bloquant ainsi son activité. Pour rétablir l'activité normale de l'enzyme, une synthèse de nouvelles molécules enzymatiques est nécessaire.

Une gradation de la puissance des effets inducteurs et inhibiteurs permet de les classer en différentes catégories (faible, modérée, forte) en fonction de leur capacité à influencer le métabolisme des médicaments.

D'autres facteurs peuvent aussi influencer le fonctionnement des enzymes CYP comme par exemple : le sexe, l'âge, la génétique, l'alimentation, etc.

Ci-dessous, nous avons retranscrit un tableau récapitulatif des études scientifiques sur l'influence des composants des huiles essentielles sur le métabolisme par les enzymes CYP. Ce tableau est un condensé de travaux déjà effectués par certains auteurs tels que Tisserand et al. avec le livre *Essential Oil Safety* (50) et Zehetner et al. avec leur revue scientifique de 2018 « *Essential oil components and cytochrome P450 enzymes : a review* ». (50,317).

Composants	Effets sur les cytochromes	Modèles et Voies d'administration des composés	Commentaires
1,8-cinéole	Induction de 2B1 et 3A2	RLM (à partir de rats Sprague Dawley mâles) Voie intra-péritonéale (318) Voie orale (319)	Induction d'un facteur 15 de 2B1 et d'un facteur 2 de 3A2 avec injection ip de 300 mg/kg/j pendant 5 jours (moins que phénobarbital) (318). Induction significative dès 200 mg/kg pour CYP 2B et dès 400 mg/kg pour CYP3A d'après les résultats western blot de Kim et al. (2004) (319).
	Métabolisme par 3A4 puis 3A5	Enzymes CYP recombinantes humaines exprimées dans des cellules d'insectes <i>In vitro</i> (320)	Selon la revue de Zehetner et al. (2018), les résultats d'inhibition modérée induite par le 1,8-cinéole sur les hydroxylations de midazolam dépendant du 3A4 conduisent à la conclusion que le 1,8-cinéole serait un substrat très efficace pour les enzymes CYP3A dans le foie du rat et de l'homme.
	Inhibition modérée de 3A4	HLM <i>In vitro</i> (321)	
Bornéol	Induction de CYP2B1	RLM Voie intra-péritonéale (318) Voie orale (322)	Induction d'un facteur 7 de CYP2B1 après injection de 300 mg/kg/j pendant 5 jours (moins que phénobarbital) (318). Après administration orale de 33, 100 et 300 mg/kg/j pendant 7 jours, induction de l'activité hépatique de 2B1 d'un facteur 1,4, 1,7 et 2,8 respectivement. Il existe des différences entre les espèces dans les inductions du CYP2B entre les rongeurs et les humains. Ainsi une confirmation de l'effet du bornéol sur des hépatocytes humains devrait être étudiée (322).
	Inhibition de 2B et 2C	RLM Voie intra-péritonéale (323)	L'administration de bornéol à 100 – 200 mg/kg a entraîné une augmentation des concentrations en propofol métabolisé par CYP2B et 2C (323). Inhibition de 2B6 avec une puissance comparable à celle du thio-TEPA, un inhibiteur connu du CYP2B6 (324,325). D'après les résultats obtenus, il est suggéré que le bornéol pourrait être un inhibiteur modéré du CYP2B6 humain.
	Inhibition modérée de 2B6	HLM <i>In vitro</i> (324,325)	

Cadinène	Induction de 2B1 et 3A2	RLM Voie intra-péritonéale (318)	Induction de 2B1 et 3A2 d'un facteur 15 et 2 respectivement, après injection de 300 mg/kg/j pendant 5 jours (moins que phénobarbital pour 2B1 et équivalent au phénobarbital pour 3A2) (318).
Camphre	Métabolisme par 2A6	HLM, Enzymes CYP recombinantes humaines <i>In vitro</i> (326)	Dans l'étude de Gyoubu et Miyazawa (2007), il a été découvert que le CYP2A6 hydroxylait le camphre (326).
Carvacrol	Métabolisme par 1A2, 2A6, 2B6	HLM, Enzymes CYP recombinantes humaines <i>In vitro</i> (327)	D'après les résultats les enzymes CYP1A2, 2A6 et 2B6 semblent être impliquées dans le métabolisme du carvacrol avec CYP2A6 comme enzyme prédominante (327).
Carvéol	Métabolisme par 2B et 2C	RLM (rats adultes mâles) Voie intra-péritonéale (323)	Le carvéol a prolongé l'anesthésie induite par le propofol en inhibant le métabolisme du propofol, médié par le CYP2B et 2C (323).
Cédrol	Forte inhibition de 2B6 et 3A4	HLM <i>In vitro</i> (328)	Le cédrol a considérablement inhibé l'hydroxylation médiée par le CYP2B6 ($K_i = 0,9 \mu\text{M}$), comparable au thioTEPA, un inhibiteur sélectif du CYP2B6 ($K_i = 2,9 \mu\text{M}$). De plus, il a aussi bloqué la 1-hydroxylation du midazolam médiée par 3A4 ($K_i = 3,4 \mu\text{M}$). Des études <i>in vivo</i> sont nécessaires pour déterminer la pertinence clinique de ces interactions.
Chamazulène	Inhibition de 1A2, 2D6 et 3A4	Enzymes CYP recombinantes humaines <i>In vitro</i> (329)	Le chamazulène pourrait être considéré comme un puissant inhibiteur de 1A2 ($IC_{50} = 4,41 \mu\text{M}$), 2D6 ($IC_{50} = 1,06 \mu\text{M}$) et 3A4 ($IC_{50} = 7,58 \mu\text{M}$).
Cinnamaldéhyde	Forte inhibition de 2A6, faible inhibition de 2E1	HLM, Enzymes CYP recombinantes humaines <i>In vitro</i> (330)	Inhibition puissante de 2A6 ($IC_{50} = 6,1 \mu\text{M}$) et faible de 2E1 ($IC_{50} = 64 \mu\text{M}$) par le cinnamaldéhyde, qui pourrait avoir une influence sur la métabolisation de la nicotine et du létrozole par 2A6.
<i>cis</i> -, <i>trans</i> -Rose oxide	Métabolisé par 2B6, puis 1A2 et 2C19	Enzymes CYP recombinantes humaines exprimées dans des cellules d'insectes <i>In vitro</i> (331)	Le CYP2B6 a montré l'activité la plus élevée pour la formation des métabolites des oxydes de rose (<i>cis</i> - et <i>trans</i> -), suivi du CYP1A2 et 2C19.

<i>cis</i> -, <i>trans</i> - spiroéther	Inhibition de 1A2 et 3A4	Enzymes CYP recombinantes humaines <i>In vitro</i> (329)	Le spiroéther a montré une inhibition forte sur le CYP1A2 (IC50 <i>cis</i> -spiroéther = 2,01 µM et IC50 <i>trans</i> -spiroéther = 0,47 µM) et le CYP3A4 (IC50 <i>cis</i> -spiroether = 6,13 µM et IC50 <i>trans</i> -spiroether = 7,14 µM).
Citral (α-citral = géranial et β-citral = néral)	Induction de 4A1	RLM (rats Wistar mâles) Intubation gastrique (332)	Le citral administré à 1,5 g/kg/jour pendant 5 jours a entraîné l'induction d'un facteur 2 de CYP4A1. Toutefois, il faut prendre en compte qu'une dose élevée de citral a été utilisée dans l'étude.
	Inhibition de 3A et 1A1	RLM (de rats Sprague- Dawley mâles) Voie orale (333)	Inhibition de 1A1 dès 200 mg/kg d'huile essentielle de lemongrass, inhibition de 3A à partir de 400 mg/kg d'huile essentielle de lemongrass et 240 mg/kg de citral (équivalent à la quantité de citral dans 400 mg/kg d'huile essentielle de lemongrass), mais pas d'inhibition de 3A à 200 mg/kg d'HE de citral. La réduction de l'activité du CYP3A par 400 mg/kg de lemongrass (-35,4 %) et du citral (-32,3 %) était plus significative que la réduction de l'activité du CYP1A1 (400 mg/kg de lemongrass : -11,9 % ; citral : -15,3 %).
	Inhibition/Induction de 3A4	HLM <i>In vitro</i> (321)	Stimulation de la 1-hydroxylation et inhibition de la 4-hydroxylation du midazolam, tous les deux médié par CYP3A4. Dans la revue, il est mentionné que « le CYP3A4 est une enzyme très complexe et, à ce jour, il n'existe pas de consensus ferme sur le mécanisme des effets différentiels des modulateurs de CYP3A4 » (317)
	Inhibition modérée de 2B1	RLM (de rats Wistar femelles) <i>In vitro</i> (334)	Inhibition modérée du CYP2B1, après induction des cytochromes par phénobarbital. Toutefois dans l'étude de Li et al. (2018), aucune différence significative sur l'activité de CYP2B n'a été enregistrée (333).
	Forte inhibition de 2B6	HLM <i>In vitro</i> (324)	Forte inhibition de l'activité hydroxylase CYP2B6 de manière compétitive, avec

			un $K_i = 6,8\mu\text{M}$ (en comparaison le K_i d'un sélectif connu du CYP2B6 (thio-TEPA) = $1,8\mu\text{M}$).
Estragol	Métabolisé par 1A2 et 2A6	HLM <i>In vitro</i> (335)	Les cytochromes CYP1A2 et CYP2A6 semblent être les enzymes actives pour l'hydroxylation de l'estragol.
Eugénol	Induction de CYP1A et 2B	RLM Voie orale (336)	L'administration à 1000 mg/kg d'eugénol a augmenté significativement les activités EROD et PROD, médié par CYP1A et CYP2B respectivement (mais pas d'augmentation aux doses inférieures).
	Inhibition de 1A1 et 1B1	Cellules humaines MCF-7 ; RLM <i>In vitro</i> (337)	L'eugénol a inhibé la formation de l'adduit DMBA d'ADN de manière dose-dépendante. L'activité CYP1A1 et CYP2B1, qui catalysent la biotransformation du DMBA, a été fortement inhibée par l'eugénol.
	Inhibition de 2E1	RLM Voie orale (338)	L'administration d'eugénol à 10,7 mg/kg/jour pendant 15j a permis de prévenir les lésions hépatiques induits par l'administration de thioacétamide à 300 mg/kg durant les 2 derniers jours.
Fenchone	Métabolisme par 2A6 et 2B6	HLM ; Enzymes CYP recombinantes <i>In vitro</i> (339)	Les cytochromes CYP2A6 et 2B6 ont été les enzymes majeures impliquées dans l'hydroxylation du fenchone.
Géraniol	Inhibition de 2B6	HLM <i>In vitro</i> (324)	Inhibition puissante de CYP2B6 avec un $K_i = 10,3 \mu\text{M}$ (en comparaison à un inhibiteur connu, le thio-TEPA dont le $K_i = 1,8 \mu\text{M}$).
	Métabolisme par 2B6, suivi de 1A1 et 3A5	Bactosomes CYP recombinants humains exprimés dans E.Coli <i>In vitro</i> (340)	Parmi les isoenzymes étudiés, CYP2B6, CYP1A1 et CYP3A5 ont montré des activités pour la métabolisation du géraniol.
Limonène	Induction de 2B et 2C	RLM (rats Sprague-Dawley femelles) Voie orale (341)	Induction significative de CYP2B et CYP2C avec une diète de 5% de limonène (équivalente au phénobarbital, un inducteur connu).
	Inhibition de 2B1	RLM (rats Wistar femelles) <i>In vitro</i> (334)	Inhibition de CYP2B1 avec un $IC_{50} = 0,19\mu\text{M}$.
	Inhibition de 2B6	HLM <i>In vitro</i> (324)	Une inhibition légère du CYP2B6 a été observée sur la Figure 2 de l'étude (mais

			non mentionnée dans la discussion de cette étude).
	Inhibition / Induction de 3A4	HLM <i>In vitro</i> (321)	Il est intéressant de noter que le limonène a stimulé la 1'-hydroxylation du midazolam (induction d'un facteur 1,5) et inhibé la 4-hydroxylation du midazolam médiée par le CYP3A4 (diminution à 65%), de façon moins puissante que le stimulateur de contrôle, l' α -naphthoflavone, ou l'inhibiteur de contrôle, le kétoconazole.
	Métabolisme par 2C19 suivi de 2C9	HLM ; Enzymes CYP recombinants humains <i>In vitro</i> (342)	Les énantiomères (+)- et (-)-limonène ont été oxydés par CYP2C9 et CYP2C19.
Linalool	Légère inhibition de 2B6	HLM <i>In vitro</i> (324)	Inhibition légère de CYP2B6 par le linalol qui a été observée dans la figure 2 de l'étude (mais non mentionnée dans la discussion)
(-)-Linalool	Induction de 2A	RLM (rats Wistar mâles) Voie intragastrique (343)	Induction statistiquement significative de CYP2A qu'à partir de 360 mg/kg/jour (pas d'induction aux dosages inférieurs).
Menthol	Inhibition de 2A6 et 2A13	HLM <i>In vitro</i> (344,345)	La 7-hydroxylation de la coumarine médiée à la fois par le CYP2A6 et le CYP2A13, a été significativement inhibée par le (+)-menthol.
	Inhibition de 2B1	RLM (rats Wistar femelles) <i>In vitro</i> (346)	Inhibition de CYP2B1 avec un IC50 = 10,6 μ M.
Méthyleugénol	Métabolisme par 1A2, suivi de 2C9 et 2C19	HLM ; Enzymes CYP recombinants humains <i>In vitro</i> (347)	Il a été révélé que CYP1A2 est la principale enzyme impliquée dans la bioactivation du méthyleugénol, et qu'à des concentrations élevées de substrats, CYP2C9 et CYP2C19 peuvent également contribuer à la bioactivation du méthyleugénol.
Myristicine	Induction de 1A1/2, 2B1/2 et 2E1	RLM Voie intra-péritonéale (348)	Les résultats ont montré que la myristicine est un inducteur de CYP1A1/2, 2B1/2 et 2E1 du foie de rat, et que l'induction implique une augmentation des niveaux ARNm (sauf pour 2E1)

	Métabolisme par 3A4 suivi de 1A2	HLM <i>In vitro</i> (349)	Les enzymes CYP3A4 et CYP1A2 semblent jouer un rôle dans la formation du principal métabolite de la myristicine.
Safrole	Métabolisme par 2C9, suivi de 2D6, 2E1 et 2A6	HLM ; Enzymes CYP recombinantes <i>In vitro</i> (350)	Sur la base des données obtenues par l'étude, les CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 et CYP2A6 ont joué un rôle dans la bioactivation du safrole.
	Inhibition de CYP1A2, 2E1, 2A6	HLM <i>In vitro</i> (351)	Le safrole semble inhiber fortement les enzymes CYP1A2 (IC50 = 5,7 µM), CYP2A6 (IC50 = 12 µM) et CYP2E1 (IC50 = 1,7 µM).
(+)-Terpinène-4-ol	Métabolisme par 2A6 et 3A4	HLM ; Enzymes CYP recombinants humains <i>In vitro</i> (352)	Sur les 11 enzymes testés, CYP1A2, CYP2A6 et CYP3A4 ont catalysé l'oxydation du terpinèn-4-ol. De plus le menthofurane et le kétoconazole ont inhibé l'oxydation du terpinèn-4-ol.
Terpinéol	Inhibition de 2B1	RLM <i>In vitro</i> (346)	Inhibition de CYP2B1 avec un IC50 = 14,8µM.
Thujopsène	Forte inhibition de 2B6 et 3A4	HLM <i>In vitro</i> (328)	Inhibition forte de CYP2B6 avec un Ki = 0,8µM, comparable à un inhibiteur connu de CYP2B6 thio-TEPA (Ki = 2,9µM), ainsi que modérément le CYP3A4 avec un Ki = 12,6µM..
Thymol	Métabolisme par 1A2, 2A6 et 2B6	HLM, Enzymes CYP recombinants humains <i>In vitro</i> (353)	Les résultats ont montré que CYP1A2, CYP2A6 et CYP2B6 pouvaient catalyser la formation du métabolite du thymol.
Verbénone	Métabolisme par 2A6, suivi de 2B6	RLM, HLM, Enzymes CYP recombinants humains et de rats exprimés dans <i>Trichoplusia ni cells</i> <i>In vitro</i> (354)	Les CYP2A6 et CYP2B6 recombinants humains ont catalysé l'hydroxylation de la verbénone.
α-bisabolol	Forte inhibition de 2D6, faible inhibition de 2C9	Enzymes CYP recombinants humains <i>In vitro</i> (329)	L'α-bisabolol a montré une inhibition forte de CYP2D6 (IC50 = 2,18µM) mais aussi une inhibition faible de CYP2C9 (IC50 = 46,11 µM)
α-humulène	Forte inhibition de 3A/2B, faible inhibition de 1A2	RLM, HLM <i>In vitro</i> (355)	Seuls les enzymes des fractions microsomales humaines et de rat CYP1A2, 3A et en partie 2B ont été inhibés par l'α-humulène.
α-pinène	Induction de 2B1	RLM Voie intra-péritonéale (318)	Induction d'un facteur 12 de CYP2B1 après administration de 300mg/kg/j d'α-pinène pendant 5 jours (en comparaison

			le phénobarbital a eu une induction d'un facteur 64)
	Inhibition de 2B1	RLM <i>In vitro</i> (334)	Inhibition de CYP2B1 avec un IC50 pour (-)- α -pinène (0,087 μ M) et (+)- α -pinène (0,089 μ M).
α -terpinène	Inhibition de 2B1	RLM <i>In vitro</i> (334)	Inhibition de CYP2B1 avec un IC50 = 0,76 μ M.
α -thuyone	Métabolisme par 2A6, suivi de 3A4 et 2B6	HLM <i>In vitro</i> (356)	L'analyse du métabolisme a montré que CYP2A6 est principalement responsable de l'hydroxylation de l' α -thuyone, et dans une moindre mesure le CYP3A4 et 2B6.
	Inhibition de 2A6 et 3A6	HLM <i>In vitro</i> (356)	Un test d'inhibition a indiqué que l' α -thuyone semble inhiber à la fois CYP2A6 (IC50 = 15,4 μ M) et CYP2B6 (IC50 = 17,5 μ M)
β -caryophyllène	Forte inhibition de 3A/2B, faible inhibition de 1A2	RLM (rats Wistar mâles), HLM <i>In vitro</i> (355)	Inhibition puissante de CYP3A : activité de BROD inhibé à 57% par β -caryophyllène (comparé au kétoconazole à 66%) Inhibition faible CYP1A2 : activité EROD inhibé à 10% par β -caryophyllène (comparé à α -naphthoflavone 92%)
β -cédrene	Forte inhibition de 2B6, inhibition modérée de 3A4	HLM <i>In vitro</i> (328)	Le β -cédrene semble être un fort inhibiteur compétitif du CYP2B6 (Ki = 1,6 μ M) en comparaison avec inhibiteur connu le thio-TEPA (Ki = 2,9 μ M). De plus, le β -cédrene a modérément bloqué CYP3A4.
β -myrcène	Induction forte de 2B1/2 et faible de 1A1	RLM (rats Wistar femelles) Voie orale (357)	Le β -myrcène a entraîné une augmentation de l'activité PROD (marqueur de CYP2B1/2) et une légère augmentation de EROD (marqueur de 1A1).
	Inhibition forte de 2B1	RLM (rats Wistar femelles) <i>In vitro</i> (334)	Le β -myrcène a provoqué une inhibition forte de l'activité CYP2B1 (IC50 = 0,14 μ M).
	Induction modérée de 3A4	HLM <i>In vitro</i> (321)	Le β -myrcène a induit la 1'- et 4-hydroxylation du midazolam.
Furocoumarines	Inhibition de 1A1 (angélicine, bergamottine, isopimpinelline, methoxypsoralène)	RLM (rats Wistar mâles) <i>In vitro</i> (358)	Toutes les furocoumarines testées ont agi comme de puissants inhibiteurs de CYP1A1.

	Inhibition 3A4 (DHB, bergaptol, bergamottine)	Cellules V79 <i>In vitro</i> (234)	Les trois furocoumarines ont contribué à l'effet inhibiteur du CYP3A4 du jus de pamplemousse (IC50 DHB = 1,2µM ; IC50 bergamottine = 4,5µM ; IC50 bergaptol = 77,5µM)
--	---	---------------------------------------	---

*HLM = « human liver microsomes » ou microsomes hépatiques humains ; RLM = « rats liver microsomes » ou microsomes hépatiques de rats ; IC50 = Concentration inhibitrice 50% ; Ki = constante d'inhibition

La grande majorité des études sur les propriétés inhibitrices ou inductrices des constituants des huiles essentielles sont des études *in vitro*. Cependant, l'induction et l'inhibition de ces enzymes ne se traduit pas nécessairement en interactions médicamenteuses *in vivo*. Généralement, ces effets sont déterminés sur des microsomes hépatiques de rat et très souvent administrés à des doses importantes, soit par voie orale, soit par voie intrapéritonéale. Une meilleure approche pour étudier les impacts pharmacologiques des composants des huiles essentielles chez l'homme nécessiterait des dispositifs expérimentaux utilisant des systèmes microsomaux hépatiques humains et des enzymes CYP recombinantes humaines, au lieu des microsomes hépatiques de rat. Dans l'idéal, des études *in vivo* seraient même plus intéressantes pour évaluer l'effet concret de ces interactions.

Par ailleurs, dans ces tests enzymatiques, les rats sont souvent préalablement traités avec des inducteurs du gène CYP, tels que la β -naphthoflavone (inducteur de la sous-famille CYP1A), le phénobarbital (inducteur du CYP2B1) ou le 3-méthylcholanthrène (3-MC) (inducteur du CYP1) afin d'augmenter le niveau des isoenzymes CYP pour obtenir plus facilement des résultats significatifs. De plus, pour les études portant sur l'inhibition de l'activité des cytochromes par les composants des huiles essentielles, il faut tenir compte du fait que les substrats peuvent agir à la fois comme inducteur et inhibiteur des enzymes CYP, comme par exemple le β -myrcène.

L'impact réel de ces interactions est alors difficile à déterminer cliniquement, d'autant plus que la grande majorité des huiles essentielles sont des substances polymoléculaires, c'est-à-dire qu'elles sont constituées de plusieurs composés majoritaires et minoritaires. Ainsi, lors de l'utilisation d'une huile essentielle, ce sont tous ces

constituants, et même ceux présent en faibles quantités ou en traces, qui sont impliqués dans l'interaction avec les CYP.

Pour évaluer l'interaction pharmacocinétique d'une huile essentielle sur la métabolisation et son potentiel impact clinique, il est alors plus intéressant d'utiliser des études testant l'huile essentielle (lorsque celles-ci sont disponibles), plutôt que celles portant uniquement sur ses composants. Ces dernières peuvent néanmoins fournir un ordre d'idée sur les interactions potentiellement liées aux huiles essentielles qui les contiennent.

Ci-dessous une liste non exhaustive d'huiles essentielles ayant montré une influence sur le métabolisme des enzymes CYP.

L'huile essentielle de lemongrass (*Cymbopogon flexuosus*) :

Dans l'étude de Li et al. (2018), ils ont étudié l'effet de l'huile essentielle de lemongrass (*Cymbopogon flexuosus*) sur différents cytochromes de rats. Pour cela, ils ont administré l'huile essentielle de lemongrass à deux dosages : 200 mg/kg et 400 mg/kg ainsi que son composant majoritaire, le citral à 240 mg/kg, administré par gavage pendant 2 semaines. Les résultats obtenus ont montré que le traitement avec la dose la plus élevée de lemongrass ou de citral a entraîné une diminution significative de l'activité des CYP3A (-35,4% avec 400 mg/kg de lemongrass et -32,3% avec le citral) et 1A1 (-11,9% avec 400 mg/kg lemongrass et -15,3% pour le citral). Cependant, ni l'huile essentielle de lemongrass, ni le citral n'ont eu d'effet sur les activités des CYP1A2, 2B, 2C, 2D, 2E1 ou GST. En sachant que la teneur en citral du groupe avec 400 mg/kg d'huile essentielle de lemongrass est équivalent à celle du groupe citral. Par conséquent, l'inhibition de l'activité du CYP3A et du CYP1A1 après traitement par 400 mg/kg d'huile essentielle de lemongrass pourrait être due au citral. En revanche, l'huile essentielle de lemongrass et le citral n'ont eu que peu ou pas d'effet sur l'hépatotoxicité induite par l'APAP (N-acetyl-p-aminophenol ou paracétamol). (333) Étant donné que le CYP3A est un des isoformes les plus importants liés à la biotransformation oxydative de nombreux médicaments chez l'homme, des études supplémentaires seront nécessaires pour étudier les éventuelles interactions entre les plantes et les médicaments.

Néanmoins, au vu des données disponibles ci-dessus, on peut déjà supposer que le citral et l'huile essentielle de lemongrass semble avoir une activité inhibitrice sur le 3A4 et le 1A1, mais cette inhibition semble être présente qu'à des doses élevées (à partir de 240 mg/kg de citral et de 400 mg/kg de lemongrass).

Huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis*) :

Dans la monographie EMA sur le romarin « *Assessment report on Rosmarinus officinalis L., aetheroleum and Rosmarinus officinalis L., folium* » de 2010, il est mentionné que des études sur des rongeurs ont suggéré une induction sur les enzymes CYP1A, CYP2B, CYP2E1 et CYP3A, ainsi que sur certaines enzymes de phase II (par exemple, la glutathion S-transférase, l'UDP-glucuronosyltransférase) (42).

Par exemple dans l'étude de Debersac et al. (2001), il a été évalué la capacité du romarin à moduler le cytochrome P450 et les enzymes de détoxification dans le foie de rat en utilisant divers extraits de romarin. Ici, nous allons nous focaliser uniquement sur les résultats obtenus avec l'huile essentielle de romarin. Dans cette étude, il a été rapporté que l'huile essentielle de romarin a entraîné une induction sélective sur les cytochromes, en particulier le CYP2B. En effet, il a été obtenu comme résultat que l'huile essentielle de romarin a induit l'activité EROD d'un facteur 3,8 (biomarqueur de CYP1A1), MROD d'un facteur 1,7 (biomarqueur de CYP1A2) et PROD d'un facteur 24,1 (biomarqueur de CYP2B1/2) après un régime avec 5 g/kg d'huile essentielle de romarin chez des rats. De plus, une analyse de la composition chimique de l'huile essentielle a été réalisée et a montré que celle-ci était riche en 1,8-cinéole à 36,1% (359).

Ces résultats semblent entrer en concordance avec l'étude de Hiroi et al. (1995) citée dans le tableau ci-dessus, où les auteurs ont démontré une forte induction du CYP2B après administration intra-péritonéale de 1,8-cinéole à une dose de 300 mg/kg chez des rats (318).

Toutefois, il est important de considérer que les doses utilisées dans ces études sont des doses élevées. En effet, d'après la Pharmacopée européenne sur l'huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis* L.), sa densité est entre 0,895 et 0,920

(approximativement 0,9). En prenant en compte le dosage de 5 g/kg d'huile essentielle de romarin utilisée dans l'étude de Debersac et al. (2001), cela représente environ un volume de 5,5 mL d'huile essentielle de romarin par kilogramme de poids corporel²⁵. Et si on utilise l'étude de Hiroi et al. (1995) avec 300 mg/kg de 1,8-cinéole, en prenant un maximum de 55% de 1,8-cinéole dans l'huile essentielle de romarin, comme mentionné dans la Pharmacopée Européenne, on se retrouve avec un dosage en huile essentielle de romarin à 545 mg/kg, soit 0,6 mL d'huile essentielle de romarin par kilogramme de poids corporel²⁶.

Huile essentielle de bois de cèdre (*Cedrus atlantica*) :

Des souris et des rats ont été exposés à une litière pulvérisée avec une solution d'éther contenant 3% d'huile essentielle de bois de cèdre pendant 2 à 10 jours. Il a été observé que les temps de sommeil provoqués par l'hexobarbital ont été réduits à 27,9% par rapport aux témoins. (360) Cette réduction est probablement due à l'induction d'enzymes microsomaux hépatiques CYP responsables de la dégradation de l'hexobarbital, notamment par le principal composant de l'huile essentielle de cèdre. Ces résultats semblent cohérents avec ceux de l'étude de Hashimoto et al. (1972) où l'inhalation de vapeurs de cédrène chez le rat pendant 2 ou 6 jours, à une concentration correspondant à une dose de 60 mg/kg/jour, a montré une augmentation de 30% de la teneur en CYP (361).

Huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha x piperita*) :

Dans la monographie EMA sur la menthe poivrée « *Assessment report on Mentha x piperita L., folium and Aetheroleum* » (2013), il est fait mention d'une étude randomisée de Dresser et al. (2002). Cette étude a été conçue pour déterminer l'effet de l'huile essentielle de menthe poivrée et du palmitate d'ascorbyle sur l'activité du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) *in vitro* et la biodisponibilité orale de la féléodipine

²⁵ Le volume d'huile essentielle de romarin à partir de 5g de romarin et une densité de 0,9 est : $\frac{5g}{0,9} = 5,55$ mL

²⁶ Si on prend un maximum de 55% pour le 1,8-cinéole dans l'huile essentielle de romarin, on se retrouve alors avec une masse en huile essentielle de romarin de : $\frac{300\text{ mg} \times 100\%}{55\%} = 545$ mg. Pour obtenir l'équivalent en volume (mL) : $\frac{0,545g}{0,9} = 0,6$ mL.

chez l'homme. Pour cela, les auteurs ont étudié les inhibitions réversibles basées sur le mécanisme de l'oxydation de la nifédipine dans des microsomes hépatiques humains. L'huile essentielle de menthe poivrée, ainsi que deux de ses constituants ont montré une inhibition réversible de l'oxydation de la nifédipine. Par ailleurs, dans cette perspective, la pharmacocinétique de la féلودipine et de son métabolite déhydroféلودipine a été déterminée chez 12 volontaires sains après administration de féلودipine, comprimé à libération prolongée de 10 mg, avec du jus de pamplemousse (300 mL), de l'huile de menthe poivrée (600 mg), du palmitate d'ascorbyle (500 mg) ou de l'eau. Le jus de pamplemousse et l'huile essentielle de menthe poivrée ont augmenté la concentration plasmatique maximale de la féلودipine, ainsi que l'aire sous la courbe et la concentration plasmatique de la déhydroféلودipine, mais n'ont pas modifié la demi-vie ($t_{1/2}$) de l'une ou l'autre substance (362). Dans une autre étude de la même année réalisée chez le rat, celle de Wachter et al. (2002), l'huile essentielle de menthe poivrée, administrée à 100mg/kg, a triplé la biodisponibilité de la ciclosporine (un médicament immunosuppresseur).

Il a alors été conclu, à partir de l'étude de Dresser et al. (2002), que l'huile essentielle de menthe poivrée, le menthol et l'acétate de menthyle pouvaient être des inhibiteurs réversibles modérément puissants de l'activité *in vitro* du CYP3A4. Néanmoins, ces études ne permettent pas de déterminer clairement s'il existe un potentiel d'interaction cliniquement pertinent pour un usage courant, au vu des doses élevées utilisées dans chacune d'elles. Des recherches plus approfondies doivent alors être menées.

Huiles essentielles d'agrumes (contenant des furocoumarines)

Le jus de pamplemousse est connu pour ses effets inhibiteurs sur le métabolisme de nombreux médicaments. L'étude de Messer et al. (2012) a évalué les agents responsables de cette inhibition, notamment sur le CYP3A4. Les résultats ont alors révélé que la 6',7'-dihydroxybergamottine est le composant avec l'effet inhibiteur le plus puissant (avec un $IC_{50} = 1,2 \mu M$) sur CYP3A4 parmi les furocoumarines testées (234). Pourtant cette furocoumarine n'est pas présente dans l'huile essentielle de pamplemousse (50).

D'autres furocoumarines ont aussi mis en avant une activité inhibitrice sur le CYP3A4 telles que la bergamottine (IC50 = 4,5 µM), le bergaptène (IC50 = 19 – 36µM) et le bergaptol (IC50 = 77,5 µM) que l'on retrouve dans certaines huiles essentielles de *Citrus* (234,363). Selon le livre *Essential Oil Safety* de Tisserand, il mentionne que sur la base des valeurs IC50 et au vu des concentrations de ces furocoumarines dans les huiles essentielles d'agrumes, les capacités d'inhibition du CYP3A4 par l'huile essentielle de pamplemousse et toutes les autres huiles essentielles d'agrumes semblent être extrêmement faibles et ne seraient pas susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses (50). Il en est de même concernant l'inhibition de 1A1 par le furocoumarines.

Interactions pharmacocinétiques par voie inhalée

Par ailleurs, les composants des huiles essentielles peuvent être fortement absorbés via l'air respiré en raison de leur volatilité et être détectés dans le sang. Comme vu précédemment dans la partie sur les voies d'administration, l'inhalation de certains composants des huiles essentielles tels que le limonène ou le δ-3-carène peuvent être absorbés jusqu'à 70% dans le sang (54,55). De ce fait, l'inhalation d'huiles essentielles pourrait également provoquer une modulation enzymatique sur le métabolisme des médicaments par les cytochromes.

Par exemple dans l'étude de Hashimoto et al. (1972), l'inhalation de vapeurs de cédrène chez le rat pendant 2 ou 6 jours à une concentration correspondant à une dose de 60mg/kg/jour, a montré une augmentation de 30% de la teneur en CYP. La dose quotidienne totale de cédrène absorbée pendant cette période d'inhalation était suffisante pour avoir des effets similaires à ceux par administration orale ou par injection intrapéritonéale. Il semble donc que le cédrène exerce des effets sur le système hépatique du métabolisme des médicaments, quelle que soit sa voie d'administration (361). Dans l'étude de Jori et al. (1969) aussi chez le rat, le 1,8-cinéole (ou eucalyptol) administré sous forme d'inhalation en aérosol pendant 4 jours, a significativement réduit les temps de sommeil induits par le pentobarbital et a induit le CYP microsomal hépatique (364). Dans une autre étude de Jori et al. (1970), l'eucalyptol donné par aérosol pendant 4 jours à des rats a entraîné une diminution des taux plasmatiques et/ou cérébraux d'amphétamine, de zoxazolamine, de

pentobarbital et d'aminopyrine administrés 24h après le dernier aérosol (365). Ces résultats suggèrent alors une possible influence du 1,8-cinéole sur l'activité des cytochromes chez le rat. Cependant, l'étude « *ORAL TOXICITY OF AN ESSENTIAL OIL FROM MYRTLE AND ADAPTIVE LIVER STIMULATION* » (1979), où il est mentionné que les quantités d'eucalyptol incorporées dans les expériences d'inhalation de Jori et al. (1970), sont difficiles à interpréter car une certaine absorption pourrait être liée à une ingestion directe et à un léchage de la fourrure (366). Toutefois, dans la même étude de Jori et al. (1970), cinq volontaires sains ont reçu de l'eucalyptol (dilué à 40% dans une huile végétale) diffusé pendant 10 minutes en aérosol pendant 10 jours consécutifs, où il a été observé une augmentation de la clairance plasmatique de l'aminopyrine (600mg) chez 4 participants sur 5 (365).

Selon Tisserand, même si les vapeurs d'huiles essentielles inhalées peuvent interférer avec le métabolisme des médicaments, il semblerait que cela ne se produise qu'après une inhalation prolongée. Toujours selon Tisserand, Il n'existerait aucune preuve qu'une inhibition du CYP se produise suite à l'administration externe d'huile essentielle utilisée en aromathérapie, et cela semble en effet peu probable, bien que ce risque ne puisse être exclu.(50)

IV. APPLICATION DE L'AROMATHERAPIE EN CLINIQUE DANS UN CENTRE DE SANTE SPECIALISE EN CANCEROLOGIE

L'objectif de l'intégration de l'aromathérapie dans le parcours de soins est d'améliorer la prise en charge globale du patient, tout en assurant une utilisation sécurisée par l'identification et la prévention des risques potentiels liés à leurs utilisations, sans modification du parcours de soins déjà mis en place.

En France, certains centres de cancérologie ont déjà intégré l'aromathérapie comme soin de support. À titre d'exemple, le centre de lutte contre le cancer Léon Bérard de Lyon a mis en place l'aromathérapie pour accompagner les patients recevant un traitement spécifique (chimiothérapie, immunothérapie) dans leur prise en charge. Les huiles essentielles, administrées en inhalation grâce à des aromasticks ou par des compresses aromatiques, ont été sélectionnées par un travail collaboratif entre oncologues, pharmaciens hospitaliers et infirmières dont l'un des principaux enjeux était de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses avec les traitements anticancéreux. L'objectif de ces mélanges repose sur trois axes thérapeutiques (367) :

- Gestion de l'anxiété et de l'insomnie avec une association de lavande vraie (*Lavandula angustifolia*), de camomille noble (*Chamaemelum nobile*), d'orange douce (*Citrus sinensis*) et d'ylang-ylang (*Cananga odorata*)
- Gestion des nausées/vomissements avec une association de citron (*Citrus limonum*), de coriandre (*Coriandrum sativum*) et de gingembre (*Zingiber officinale*).
- Gestion des odeurs avec une association de citron (*Citrus limonum*), de ravintsara (*Cinnamomum camphora cineoliferum*) et d'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora Hook*)

Un an après l'implémentation de l'aromathérapie, plus de 500 aromastick ont été utilisés, et il a été estimé que la satisfaction des patients ainsi que des soignants, évalués oralement, a été significative.

Les services d'hospitalisation du centre de cancérologie de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole (IUCT-Oncopole) accueillent un certain nombre de patients atteints de cancers métastatiques à un stade avancé, pour lesquels des troubles anxieux sont fréquents. Face à ces plaintes d'anxiété, à la demande d'attention et de réassurance de la part des patients, les soignants les prenant en charge se retrouvent parfois démunis.

Inspirée de l'implémentation de l'aromathérapie dans le centre de lutte contre le cancer de Lyon, l'instauration de l'aromathérapie a été envisagée afin de pouvoir offrir une nouvelle approche de ces troubles, en permettant une attention et une réponse différentes de la part des soignants.

1. Projet d'aromathérapie à l'IUCT Oncopole de Toulouse : mise en place et application du projet d'aromathérapie

La création du projet d'aromathérapie découle de plusieurs années de réflexion sur l'intégration des huiles essentielles dans le parcours de soin en établissement de cancérologie, ainsi que sur la collaboration entre une équipe mobile Douleur et Soins Palliatifs, en quête de nouvelles propositions thérapeutiques, une pharmacienne soucieuse de s'assurer de la sécurité d'utilisation de ces nouvelles thérapeutiques, et une oncologue sensibilisée à l'utilisation des huiles essentielles. Cette initiative a également été renforcée par une interrogation croissante de la part des patients concernant l'utilisation de traitements complémentaires, notamment l'aromathérapie.

Ce projet d'aromathérapie s'inscrit dans un projet plus global, proposé à l'IUCT Oncopole de Toulouse et intitulé « les 5 sens ». Ce dernier a obtenu un financement ainsi qu'un soutien par l'ARS dans le cadre de l'FAQ (Initiative Financière à l'Amélioration de la Qualité) pour l'ensemble du projet. Le projet « les 5 sens » a pour objectif d'améliorer le confort et la prise en charge des patients hospitalisés dans leur globalité en agissant autour des 5 sens de l'être humain : la vue, le goût, l'ouïe, le toucher et l'odorat. En effet, chaque sens peut être associé à des problématiques spécifiques, auxquelles des solutions adaptées sont proposées. Par exemple pour le

sens de « la vue », la problématique réside dans l'altération de l'image de soi, souvent causée par des chirurgies, des chimiothérapies lourdes, la pose de sonde nasogastrique ou de poches de stomies, etc. Pour y remédier, la création d'espaces de soins de bien-être et de soins de soi a été proposée. Cette initiative inclue une amélioration de l'apparence par le maquillage, la coiffure, la manucure, la pédicure avec des socio-esthéticiennes ou par des accessoires de « camouflage » de poches de stomies ou de trachéotomies. L'objectif ici étant qu'en améliorant le bien-être physique, on améliore le bien-être mental et émotionnel du patient.

Dans ce sens, pour ce qui concerne l'aromathérapie, elle est rattachée au thème de l'odorat avec d'une part, la problématique des plaies malodorantes ou d'odeurs gênantes pour le patient, tant dans les chambres que dans les couloirs. Il y sera alors proposé d'effectuer de l'aérosolthérapie d'huiles essentielles pour une hospitalisation plus confortable. D'autre part, dans la prise en charge des troubles anxieux ainsi que des nausées et vomissements pour les patients hospitalisés, il pourra être proposé un accompagnement par olfactothérapie.

Les objectifs de ce projet sont de proposer une utilisation des huiles essentielles en complément aux traitements standards (médicamenteux, non médicamenteux et suivi psychologique) pour améliorer le vécu des patients et des soignants, tout en assurant une utilisation sécurisée des huiles essentielles, en respectant rigoureusement les précautions et contre-indications. Ce projet vise également à mettre en évidence les bénéfices d'une approche symptomatique personnalisée tant pour les patients que pour le personnel soignant.

1.1. Création du projet et modalités

1.1.1. Choix de l'indication et de la voie d'administration

Avant de sélectionner les différentes huiles essentielles à utiliser, il a d'abord été déterminé quelles étaient les principales indications recherchées ainsi que la voie d'administration appropriée pour ce projet.

En ce qui concerne les différentes indications pour l'utilisation de l'aromathérapie dans le centre de cancérologie de Toulouse, nous avons essentiellement ciblé, pour notre étude, les troubles liés à l'anxiété mais aussi les nausées et les vomissements, ainsi que les odeurs liées essentiellement aux plaies.

Pour le choix de la voie d'administration, il a été choisi d'administrer les huiles essentielles par diffusion olfactive. Celle-ci consiste à permettre aux molécules aromatiques volatiles des huiles essentielles d'être captées par le système sensoriel avant de se diffuser dans l'organisme. Le choix de cette voie d'administration n'est pas anodin, puisque, par sa connexion avec le système limbique, elle permet d'agir directement sur les centres émotionnels, offrant ainsi une action particulièrement intéressante pour la prise en charge des troubles anxieux.

Pour cela, nous avons choisi d'utiliser un patch neutre pour le dépôt des huiles essentielles, à positionner sur la peau ou les vêtements du patient au niveau de la région sternale, permettant ainsi une diffusion sur plusieurs heures, sans nécessité de manipulations répétées du dispositif (à l'exception du service de médecine nucléaire, qui utilise des aromasticks puisque les patchs étant non amagnétiques, ils pourraient entraîner un risque d'interférence lors de la réalisation d'examens).

Le port d'un dispositif personnel permet d'éviter une exposition répétée, et possiblement non souhaitée, du personnel soignant aux propriétés et aux odeurs des huiles essentielles. Ces supports neutres permettent ainsi, par le dépôt de 1 à 2 gouttes d'un mélange d'huiles essentielles personnalisé, une diffusion d'une durée pouvant aller jusqu'à 8 heures.

1.1.2. Choix des mélanges d'huiles essentielles

L'élaboration des mélanges des huiles essentielles a été réalisée en fonction :

- Des propriétés spécifiques des huiles essentielles
- De leurs contre-indications et leurs toxicités : hépatotoxicité, neurotoxicité, néphrotoxicité, etc.
- D'odeurs variées, pour correspondre aux préférences olfactives de chaque patient

La sélection des huiles essentielles a été étudiée et sélectionnée par un médecin des soins de support afin de créer une harmonie olfactive (note de fond, note de cœur, note de tête). L'utilisation d'un mélange d'huiles essentielles a été privilégiée par rapport à celle d'huiles essentielles uniques, car elle permet d'adapter le soin au patient et à son besoin, ainsi qu'à ses préférences en termes d'odeur (florale, fruitée, boisée, etc.). Par ailleurs, un mélange d'huiles essentielles permet aussi de minimiser le risque de développement d'associations d'odeurs à une situation négative avec des odeurs familières. Si on prend l'exemple de l'utilisation d'huile essentielle de citron dans les nausées et vomissements, l'odeur simple de citron peut finir par être inconsciemment associée aux nausées. Le fait d'utiliser des mélanges et de pouvoir proposer différents mélanges pour la même indication permet alors de limiter que de telles associations soient susceptibles de se former.

Les mélanges ont été élaborés à l'aide d'une aromathèque prédéfinie, en tenant compte des propriétés des huiles essentielles. Par la suite, une vérification de l'innocuité des huiles essentielles choisies a été évaluée par la pharmacie.

Composition des mélanges proposés pour le projet aromathérapie :

Nom du mélange	Indication	Composition
AROMAZEN 1	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Bergamote (<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poit.) : 20 mL - Camomille Romaine (<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.) : 10 mL - Néroli (<i>Citrus aurantium</i> var. <i>amara</i> L.) : 8 mL - Cèdre de Virginie (<i>Juniperus virginiana</i> L.) : 4 mL
AROMAZEN 2	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. & Thom.) : 3 mL - Bergamote (<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poit.) : 3 mL

		<ul style="list-style-type: none"> - Pruche (<i>Tsuga canadensis</i> (L.) Carrière) : 2 mL - Camomille Romaine (<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.) : 2mL
AROMAZEN 3	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Géranium Rosat (<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.) : 9 mL - Angélique (<i>Angelica archangelica</i> L.) : 7 mL - Ravintsara (<i>Cinnamomum camphora</i> L.) : 4 mL - Lavande vraie (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.) : 2 mL - Bois de Hô (<i>Cinnamomum camphora</i> CT <i>linalol</i>) : 2 mL - Mandarine Verte (<i>Citrus reticulata</i> Blanco.) : 2 mL
AROMAZEN 4	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Néroli (<i>Citrus aurantium</i> L.) : 5 mL - Litsée citronnée (<i>Litsea citrata</i> Blume) : 2 mL - Hélichryse immortelle (<i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don) : 1 mL - Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. & Thom.) : 1 mL
AROMAZEN 5 (Boisé)	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Epinette Noire (<i>Picea mariana</i> (Mill.) Britton, Sterns & Poggenb.) : 5 mL - Cèdre de l'Atlas (<i>Cedrus atlantica</i> (Endl.) Manetti ex Carrière.) : 3 mL - Géranium Rosat (<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.) : 2 mL

		<ul style="list-style-type: none"> - Encens (<i>Boswellia carteri</i> Birdw.) : 1 mL - Bois de Rose (<i>Aniba rosaeodora</i>) : 1 mL
AROMAZEN 6 (Boisé)	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Pruche (<i>Tsuga canadensis</i> (L.) Carrière) : 2 mL - Cèdre de l'Atlas (<i>Cedrus atlantica</i> (Endl.) Manetti ex Carrière.) : 1 mL - Bergamote (<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poit.) : 1 mL
AROMAZEN 7 (Agrumes)	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Marjolaine à coquille (<i>Origanum majorana</i> L.) : 4 mL - Mandarine Verte (<i>Citrus reticulata</i> Blanco) : 3 mL - Verveine citronnée (<i>Aloysia citriodora</i> Palau) : 3 mL - Bergamote (<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poit.) : 3 mL - Orange douce (<i>Citrus sinensis</i> L.) : 2 mL - Citron (<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck) : 1 mL
AROMAZEN 8 (Santal)	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Bois de Santal (<i>Santalum album</i> L.) : 6 mL - Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. & Thomson) : 1 mL
AROMAZEN 9	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Pruche (<i>Tsuga canadensis</i> (L.) Carrière) : 3 mL - Encens (<i>Boswellia carteri</i> Birdw.) : 3 mL - Lavande vraie (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.) : 3 mL

		<ul style="list-style-type: none"> - Géranium Rosat (<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.) : 3 mL - Bergamote (<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poit.) : 2 mL
AROMAZEN 10 (Floral)	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Angélique (<i>Angelica archangelica</i> L.) : 3 mL - Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. & Thom.) : 3 mL - Petit grain Bigarade (<i>Citrus × aurantium</i> ssp. <i>amara</i> (Link) Engl.) : 2 mL - Camomille Romaine (<i>Chamaemelum Nobile</i> (L.) All.) : 1 mL - Géranium Rosat (<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.) : 1 mL
AROMAZEN 11 (Agrumes)	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Bergamote (<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poit.) : 3 mL - Nard (<i>Nardostachys jatamansi</i> DC.) : 3 mL - Combava (<i>Citrus hystrix</i> DC.) : 2 mL - Hélichryse immortelle (<i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don) : 2 mL
AROMAZEN 12	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. & Thom.) : 3 mL - Angélique (<i>Angelica archangelica</i> L.) : 3 mL - Petit grain Bigarade (<i>Citrus × aurantium</i> ssp. <i>amara</i> (Link) Engl.) : 2 mL

		<ul style="list-style-type: none"> - Camomille Romaine (<i>Chamaemelum Nobile</i> (L.) All.) : 1 mL - Rose Absolue (<i>Rosa × damascena</i> Herrm.) : 1 mL
AROMAZEN 13 (Floral)	Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Pruche (<i>Tsuga canadensis</i> (L.) Carrière) : 3 mL - Encens (<i>Boswellia carteri</i> Birdw.) : 2 mL - Géranium Rosat (<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.) : 2 mL - Lavande vraie (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.) : 2 mL
Nausées (Aromatique)	Nausées	<ul style="list-style-type: none"> - Camomille Romaine (<i>Chamaemelum Nobile</i> (L.) All.) : 5 mL - Fenouil doux (<i>Foeniculum vulgare</i> Miller var. <i>dulce</i>) : 5 mL - Basilic tropical (<i>Ocimum basilicum</i> L. var. <i>basilicum</i>) : 5 mL
Nausées (Épices/agrumes)	Nausées	<ul style="list-style-type: none"> - Orange douce (<i>Citrus sinensis</i> L.) : 6 mL - Cannelle écorce (<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl.) : 3 mL - Bergamote (<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poit.) : 3 mL - Camomille Romaine (<i>Chamaemelum Nobile</i> (L.) All.) : 3 mL
Nausées (Floral)	Nausées	<ul style="list-style-type: none"> - Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.) : 5 mL - Lavande vraie (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.) : 5 mL

		<ul style="list-style-type: none"> - Ylang-ylang (<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. & Thom.) : 5 mL
Plaies (Bois/agrumes)	Plaies	<ul style="list-style-type: none"> - Mandarine verte (<i>Citrus reticulata</i> Blanco) : 10 mL - Pin sylvestre (<i>Pinus sylvestris</i> L.) : 5 mL - Laurier noble (<i>Laurus nobilis</i> L.) : 5 mL
Plaies (Floral)	Plaies	<ul style="list-style-type: none"> - Bois de Hô (<i>Cinnamomum camphora</i> CT <i>linalol</i>) : 10 mL - Patchouli (<i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Bentham) : 5 mL - Camomille Romaine (<i>Chamaemelum Nobile</i> (L.) All.) : 5 mL - Géranium Rosat (<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.) : 5 mL

1.2. Analyse pharmaceutique des huiles essentielles

Les huiles essentielles ont été analysées une par une, avec une analyse de la composition chimique de chaque huile essentielle, de leurs précautions d'emplois ainsi que de leurs contre-indications. L'analyse pharmaceutique a été réalisée pour assurer une utilisation sécurisée de ces huiles essentielles.

Pour réaliser cette analyse, nous nous sommes appuyés sur les monographies de la Pharmacopée européenne et Pharmacopée française, ainsi que sur les monographies et rapports d'évaluation par le comité des médicaments à base de plantes (HMPC) qui est l'un des comités de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (lorsque ces derniers étaient disponibles), ainsi que sur nos recherches bibliographiques

concernant la toxicité des huiles essentielles (cf. partie III) s'appuyant sur des ouvrages d'aromathérapie et sur les études scientifiques disponibles.

L'analyse pharmaceutique pour chaque mélange d'huiles essentielles proposé a été résumé et est présenté dans le tableau ci-dessous. Pour plus de détails, l'analyse de chaque huile essentielle (composition chimique, principales propriétés, précautions et contre-indications) est disponible dans la partie annexe V de cette thèse.

1.2.1. Analyse pharmaceutique de chaque mélange d'huiles essentielles (effets-indésirables, précautions d'emplois) ainsi que les pictogrammes associés à chaque mélange

Tableau synthétique de l'analyse pharmaceutique des différents mélanges d'huiles essentielles en fonction de leurs indications

	Huiles essentielles	EI - Précautions	Pictogrammes	Analyse pharmaceutique utilisation en inhalation
Mélanges pour l'anxiété				
AROMAZEN 1	Cèdre de Virginie Camomille Romaine Bergamote Néroli	Photosensibilisant (Bergamote) Effet œstrogène-like potentiel : Présence de cédrool entre 12 – 22% dans Cèdre de Virginie Potentiel inhibiteur sur 2B6 et 3A4 (Cèdre de Virginie)	   	Non validé en l'état Proposition d'enlever le cèdre de virginie à cause de son effet œstrogène-like et de son potentiel inhibiteur sur 2B6 et 3A4.

<p>AROMAZEN 2</p>	<p>Ylang-ylang Camomille Romaine Pruche Bergamote</p>	<p>Photosensibilisant (Bergamote)</p>	  	<p>Mélange validé</p>
<p>AROMAZEN 3</p>	<p>Ravintsara Lavande vraie Angélique Géranium Rosat Bois de Hô Mandarine Verte</p>	<p>Asthmatique → présence de 1,8-cinéole (50 – 65%) dans Ravintsara à cause de ses propriétés mucolytiques</p> <p>Photosensibilisant (Mandarine Verte, Angélique)</p>	   	<p>Mélange validé</p>
<p>AROMAZEN 4</p>	<p>Hélichryse immortelle Litsée citronnée Néroli Ylang-ylang</p>	<p>Potentiel neurotoxique → présence de italdione (15 – 20%) dans Hélichryse immortelle</p>	  	<p>Mélange validé avec prescription médicale sous certaines précautions :</p> <p>Ne pas utiliser si atteinte du système nerveux central (Hélichryse immortelle)</p>
<p>AROMAZEN 5</p>	<p>Épinette Noire Cèdre de l'Atlas Géranium Rosat Encens Bois de Rose</p>	<p>Potentiel neurotoxique → présence d'atlantone (20%) dans Cèdre de l'Atlas</p> <p>Action cortisone-like (Épinette noire) :</p>	  	<p>Mélange validé avec prescription médicale sous certaines précautions :</p> <p>Ne pas utiliser si atteinte du système nerveux central (Cèdre de l'Atlas)</p>

		déconseillés si problèmes thyroïdiens		Ne pas utiliser si cancer de la thyroïde (Epinette noire)
AROMAZEN 6	Cèdre de l'Atlas Pruche Bergamote	Photosensibilisant (Bergamote) Potentiel neurotoxique → présence d'atlantone (20%) dans Cèdre de l'Atlas	   	Mélange validé avec prescription médicale sous certaines précautions : Ne pas utiliser si atteinte du système nerveux central (Cèdre de l'Atlas)
AROMAZEN 7	Marjolaine à coquille Mandarine verte Verveine odorante / citronnée Orange douce Bergamote Citron	Photosensibilisant (Mandarine Verte, Verveine citronnée, Orange douce, Citron, Bergamote) Non recommandé chez les patients ayant des problèmes rénaux (mention dans la monographie EMA sur la Verveine citronnée)	  	Mélange validé avec prescription médicale sous certaines précautions : Ne pas utiliser si patient insuffisant rénal (Verveine citronnée)
AROMAZEN 8 (santal)	Bois de Santal Ylang-ylang	Très irritant pour la peau voir contre indiqué ou très limité (Bois de Santal) Effet œstrogène-like → concernerait une	  	Mélange validé avec prescription médicale sous certaines précautions : Par principe de précaution à cause du potentiel

		<p>huile essentielle définie comme "imitation du bois de santal" par la présence de javanol et de polysantol mais par principe de précaution, ne pas utiliser dans les pathologies œstrogènes dépendants</p> <p>Néphrotoxicité (Bois de Santal pour prise per os)</p>		<p>effet œstrogène-like du Bois de Santal</p>
<p>AROMAZEN 9</p>	<p>Bergamote Encens Géranium Rosat Lavande vraie Pruche</p>	<p>Photosensibilisant (Bergamote)</p>	  	<p>Mélange validé</p>
<p>AROMAZEN 10</p>	<p>Angélique Camomille Romaine Géranium Rosat Petit grain Bigarade Ylang-ylang</p>	<p>Photosensibilisant (Angélique)</p>	  	<p>Mélange validé</p>
<p>AROMAZEN 11 (agrumes)</p>	<p>Nard Bergamote Combava Hélichryse immortelle</p>	<p>Potentiel œstrogène-like (Nard)</p>	 	<p>Mélange avec prescription médicale sous certaines précautions : Ne pas utiliser si atteinte du</p>

		<p>Irritant pour la peau, photosensibilisant (Bergamote)</p> <p>Potentiel neurotoxique → présence d'italidiones (15 – 20%) dans Hélichryse immortelle</p>	  	<p>système nerveux central (Hélichryse immortelle)</p> <p>Ne pas utiliser si cancer du sein hormono- dépendant (Nard)</p>
AROMAZEN 12	<p>Angélique Camomille Romaine Petit grain bigarade Rose Absolue Ylang-ylang</p>	Photosensibilisant (Angélique)	  	Mélange validé
AROMAZEN 13	<p>Pruche Encens Lavande vraie Géranium Rosat</p>	/	 	Mélange validé
Mélanges pour les nausées et vomissements				
Nausées (épices/agru mes)	<p>Camomille Romaine Bergamote Orange douce Cannelle écorce</p>	<p>Photosensibilisant ++ (Bergamote, Orange douce)</p> <p>Potentiel irritant pour les voies respiratoires (Cannelle écorce)</p> <p>Potentiel hépatotoxique :</p>	   	<p>Mélange sous prescription médicale avec certaines précautions :</p> <p>Mise en garde chez les patients insuffisants hépatiques (cannelle écorce)</p> <p>Risque hépatotoxique :</p>

		<p>présence d'eugénol (< 7,5%) et cinnamaldéhyde (55 – 75%) dans Cannelle écorce → potentiel cytotoxique pour les hépatocytes + déplétion du glutathion. "Il est recommandé d'éviter d'administrer de l'huile d'écorce de cannelle per os aux patients souffrant d'affections hépatiques, en cas d'alcoolisme et de prise de paracétamol" (monographie EMA (116))</p>		<p>dilution de la cannelle dans une huile végétale à 10% maximum et rajout d'huile essentielle de Citron à visée hépatoprotectrice.</p>
<p>Nausées (floral)</p>	<p>Ylang ylang Lavande vraie Menthe Poivrée</p>	<p>Hépatotoxique : présence de menthofurane (1 – 9%) et de pulégone (< 4%) dans Menthe poivrée</p> <p>Potentiel neurotoxique → présence de menthone (14 – 32%), isomenthone (1,5 – 10%), carvone (1%) dans Menthe poivrée</p> <p>Potentiel inhibition 3A4 (Menthe poivrée)</p>		<p>Non validé en l'état</p> <p>Proposition de supprimer la menthe poivrée en raison de son effet hépatotoxique, neurotoxique et de son effet potentiellement inhibiteur sur 3A4.</p>

<p>Nausées (aromatique)</p>	<p>Camomille Romaine</p> <p>Basilic</p> <p>Fenouil</p>	<p>Effet œstrogène-like : présence de trans-anéthol (55 – 83%) dans Fenouil</p> <p>Hépatotoxique si prise au long cours : présence de trans-anéthol (55 – 83%) dans Fenouil + présence d'estragol (70 à 80%) dans Basilic</p> <p>Potentiel neurotoxique → présence de fenchone (10 – 25%) dans Fenouil</p> <p>Photosensibilisante (Fenouil)</p> <p>Interactions médicamenteuses : ciprofloxacine → diminution de l'absorption de la ciprofloxacine (Fenouil)</p>	    	<p>Non validé en l'état</p> <p>Proposition d'enlever le fenouil en raison de son effet œstrogène-like, hépatotoxique et neurotoxique, ainsi que de son risque d'interactions avec certains médicaments.</p>
<p>Mélanges pour les plaies odorantes</p>				
<p>Plaies (bois/agrumes)</p>	<p>Mandarine Verte</p> <p>Laurier noble</p> <p>Pin sylvestre</p>	<p>Prudence chez hypertendus (Pin sylvestre)</p> <p>Photosensibilisant (Mandarine Verte)</p>	 	<p>Mélange validé</p>

Plaies (floral)	Géranium Rosat Bois de Hô Camomille Romaine Patchouli	Potentiel effet œstrogène-like : présence de patchoulol (35 – 40%) dans Patchouli		Mélange avec prescription médicale sous précautions : Ne pas utiliser si cancer du sein hormono-dépendant (patchouli)
-----------------	--	---	--	--

Suite à cette analyse pharmaceutique, sur les 18 mélanges d'huiles essentielles, ce sont :

- Sept mélanges qui ont été validés sans précautions d'emploi :
 1. AROMAZEN 2
 2. AROMAZEN 3
 3. AROMAZEN 9
 4. AROMAZEN 10
 5. AROMAZEN 12
 6. AROMAZEN 13
 7. Plaies (bois/agrumes)
- Huit mélanges qui ont été validés sous prescription médicale et avec certaines précautions d'emploi :
 1. AROMAZEN 4 : ne pas utiliser en cas d'épilepsie ou d'antécédents de convulsions (à cause de l'huile essentielle d'hélichryse immortelle)
 2. AROMAZEN 5 : ne pas utiliser en cas d'épilepsie ou d'antécédents de convulsions, ni en cas de cancer de la thyroïde (à cause des huiles essentielles de cèdre de l'Atlas et d'épinette noire)
 3. AROMAZEN 6 : ne pas utiliser en cas d'épilepsie ou d'antécédents de convulsions (à cause de l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas)
 4. AROMAZEN 7 : ne pas utiliser chez les patients ayant des problèmes rénaux (à cause de l'huile essentielle de verveine citronnée)
 5. AROMAZEN 8 : ne pas utiliser en cas de pathologies dépendants aux œstrogènes, par exemple le cancer du sein (à cause de l'huile essentielle de bois de santal)

6. AROMAZEN 11 : ne pas utiliser en cas d'épilepsie ou d'antécédents de convulsions, ni en cas de pathologies dépendantes aux œstrogènes, par exemple le cancer du sein (à cause des huiles essentielles d'hélichryse immortelle et de nard)
 7. Nausées (épices) : Ne pas utiliser chez les patients insuffisants hépatiques (à cause de l'huile essentielle de cannelle écorce)
 8. Plaies (floral) : Ne pas utiliser en cas de pathologies dépendantes aux œstrogènes, par exemple le cancer du sein (à cause de l'huile essentielle de patchouli)
- Trois mélanges ont été écartés car ils présentaient trop de risques différents pour être utilisés en toute sécurité :
1. AROMAZEN 1 : à cause de la toxicité de l'huile essentielle de cèdre de Virginie (risques œstrogène-like et d'interactions médicamenteuses sur CYP2B6 et 3A4)
 2. Nausées (floral) : à cause de la toxicité de l'huile essentielle de menthe poivrée (risques hépatotoxique, neurotoxique et d'interactions médicamenteuses avec 3A4)
 3. Nausées (aromatique) : à cause de la toxicité de l'huile essentielle de Fenouil (risques hépatotoxique, neurotoxique, œstrogène-like et d'interactions médicamenteuses avec la ciprofloxacine)

L'huile essentielle de camomille romaine et de géranium rosat sont des huiles essentielles généralement réputées comme sûres (cf. annexe V), et les mélanges en contenant ont été placés dans les mélanges validés sans précautions, malgré le fait qu'elles contiennent des cétones. En effet, les pourcentages de cétones dans ces huiles essentielles étant généralement inférieurs à 10%, nous avons considéré que leurs utilisations ne présentaient pas de risque clinique significatif dans un mélange d'huiles essentielles. Il est tout de même important de noter que dans l'ouvrage *L'aromathérapie exactement*, le pourcentage de cétones (pinocarvone) peut aller jusqu'à 13% pour la camomille romaine, alors que dans *Essential Oil Safety*, il est inférieur à 2,4% et dans une étude sur la composition chimique de la camomille romaine de Mollova et al. de 2024 (4,5 – 8,1%). (30,50,368) Malgré tout, nous serons donc vigilants lors du passage des commandes des huiles essentielles afin de vérifier,

notamment dans la composition de l'huile essentielle de camomille romaine, que le pourcentage en cétones soit bien inférieur à 10%.

Par ailleurs, suite à cette première analyse, nous avons décidé de retirer d'autres mélanges et de nous concentrer finalement sur une seule indication pour ce projet d'aromathérapie : l'anxiété. Les mélanges sur les nausées étant majoritairement écartés en raison de la toxicité des huiles essentielles inclus, et les mélanges sur les plaies étant plus difficile à mettre en place.

Au final, sur les 18 mélanges d'huiles essentielles proposés pour ce projet et suite à nos réflexions sur la sécurité et la praticité de l'utilisation de ces mélanges, nous avons décidés que :

- **Six mélanges sont validés sans précautions d'emploi** : AROMAZEN 2, AROMAZEN 3, AROMAZEN 9, AROMAZEN 10, AROMAZEN 12 et AROMAZEN 13
- **Six mélanges sont validés avec précautions d'emploi** : AROMAZEN 4, AROMAZEN 5, AROMAZEN 6, AROMAZEN 7, AROMAZEN 8 et AROMAZEN 11
- **Six mélanges sont écartés du projet** : AROMAZEN 1, Nausées (floral), Nausées (aromatique), Nausées (épices/agrumes), Plaies (bois/agrumes) et Plaies (floral)

De plus, d'autres mélanges ont finalement été écartés. Parmi eux, on retrouve le mélange AROMAZEN 12 qui a été écarté pour des raisons d'approvisionnements, notamment à cause du coût élevée de l'huile essentielle de Rose de Damas. Ainsi que, le mélange AROMAZEN 13 qui a été rejeté en raison d'une composition d'huiles essentielles trop proche du mélange AROMAZEN 9.

1.3. Protocole d'utilisation

Afin d'uniformiser l'application des huiles essentielles dans chaque service, nous avons réalisé un protocole d'utilisation comme suit.

Premièrement, nous avons défini les critères permettant de classer certains **patients comme « non éligibles »** au projet :

- **Les patients mineurs**
- **Les femmes enceintes et allaitantes**

Deuxièmement, nous avons établi des critères spécifiques permettant d'identifier les **patients pour lesquels l'utilisation des huiles essentielles nécessite des précautions d'emplois** :

- **Les patients asthmatiques**
- **Les patients épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions**
- **Les patients ayant des troubles rénaux**
- **Les patients ayant une pathologie hépatique**
- **Les patients ayant une pathologie cardiovasculaire**
- **Les patients ayant une pathologie hormono-dépendante**

Ces critères d'inéligibilité et de précautions d'emploi s'appliquent également aux professionnels de santé participant au projet et manipulant les huiles essentielles, en raison des risques de toxicité auxquels ils peuvent être exposés.

La création de protocoles de prescription des huiles essentielles a été réalisée sur le logiciel de prescription informatisée de l'établissement :

- **Les mélanges d'huiles essentielles sans précautions d'emploi** peuvent être prescrits par les médecins, les infirmiers, les manipulateurs radios et les aides-soignants, avec nécessité d'informer le médecin référent du patient de la réalisation de cette prescription.
- **Les mélanges d'huiles essentielles avec restriction** peuvent être prescrits par les médecins, les infirmiers, les manipulateurs radios et les aides-soignants, et nécessite une validation médicale tracée dans le dossier du patient donnant l'accord pour la réalisation de la prescription. D'autre part, les

prescriptions de mélanges avec restriction devront faire aussi l'objet d'une validation pharmaceutique.

En ce qui concerne la posologie pour l'utilisation des mélanges d'huiles essentielles, elle a été définie comme telle : **dépôt de 2 gouttes sur support neutre pour olfaction sur 8 heures, avec un maximum de 3 fois par jour espacées de 8 heures, et pour une durée maximale de 7 jours.**

1.4. Présentation du projet aux équipes concernées

Une présentation du projet sera réalisée par les personnes référentes (le médecin et/ou la pharmacienne porteurs du projet, ainsi qu'une infirmière de soins de support) aux équipes soignantes, ainsi qu'aux cadres et à un médecin référent des différents services inclus dans le projet. Ces services de soins participant au projet sont : les services d'hospitalisation d'oncologie 1A, 2A, 3B et la réanimation, ainsi que le service de médecine nucléaire.

Chaque équipe de soins reçoit à minima une formation brève sur l'aromathérapie, comprenant :

- La définition d'une huile essentielle
- Propriétés thérapeutiques et précautions d'emploi
- Présentation du projet
- Définition des patients éligibles ou non au projet, définition des patients nécessitant certaines précautions, ainsi que les précautions de manipulation pour les soignants
- Présentation et manipulation du patch
- Formation à l'utilisation pour administration aux patients et les différents protocoles liés à chaque mélange d'huiles essentielles (avec ou sans précautions)
- Présentation des formulaires de suivi
- Réponses aux questions relatives à l'aromathérapie

- Identification d'un référent aromathérapie par service : ce référent fait le lien pour toute question ou problématique particulière entre les équipes soignantes et les responsables du projet. D'autre part, il s'assure du bon remplissage des formulaires d'évaluations patients et soignants, les recueille et les transmet aux responsables du projet.

1.5. Mise en application du projet

1.5.1. Préparation et mise à disposition de chaque mélange dans chaque service

Les mélanges ont été préparés par les deux référents du projet : le médecin de soins de support et le pharmacien.

La préparation de chaque mélange a été réalisé dans un flacon compte-goutte en verre de 10 mL ou de 30 mL en fonction des besoins de chaque service et des huiles essentielles disponibles. La mise à disposition de ces mélanges dans chaque service sera faite au cours du premier trimestre 2025.

Un étiquetage adapté est obligatoirement présent pour chaque mélange préparé. Ces étiquettes répondent aux exigences réglementaires définies pour garantir la sécurité et l'information des utilisateurs. Elles doivent comporter des mentions claires et conformes telles que : le nom de la préparation, la composition détaillée, la forme pharmaceutique, la voie d'administration, la date de préparation, la date d'expiration et le service destinataire. Pour réaliser ces étiquettes, nous avons utilisé comme exemple un modèle d'étiquette disponible sur le site de l'ANSM pour les solutions liquides destinées à l'inhalation, l'étiquette B4 du logigramme B (369).

Pour les mélanges sans précautions d'emploi, les étiquettes ont été conçues comme celle-ci-dessous.

Etiquette pour les mélanges sans précautions, exemple du mélange AROMAZEN 2 :

Etiquettes pour flacon de 10mL

Etiquettes pour flacon de 30mL

Etiquettes à mettre à l'avant

Aromazen 2 Mélange pour olfaction - Voie inhalée	
Ne pas avaler	
<u>Composition pour 10mL :</u> Huiles essentielles de Ylang Ylang (3mL), Bergamote (3mL), Camomille romaine (2mL), Pruche (2mL)	
<u>Numéro de lot :</u>	<u>Exp :</u>
<u>Service destinataire :</u>	<u>Date :</u>

Aromazen 2 Mélange pour olfaction - Voie inhalée	
Ne pas avaler	
<u>Composition pour 10mL :</u> Huiles essentielles de Ylang Ylang (3mL), Bergamote (3mL), Camomille romaine (2mL), Pruche (2mL)	
<u>Numéro de lot :</u>	<u>Exp :</u>
<u>Volume final :</u>	
<u>Service destinataire :</u>	<u>Date :</u>

A mettre à l'arrière :



Chacun des flacons est ensuite remis au service de soins destinataire. Et les patchs neutres sont, par la suite, préparés directement dans les services en appliquant deux gouttes d'huiles essentielles sur un support neutre, à destination du patient.

1.5.2. Informations sur le projet et les règles d'utilisation générales des huiles essentielles au patient

Après vérification de l'éligibilité du patient au projet, un entretien avec celui-ci est réalisé par un membre de l'équipe formé pour lui proposer de participer au projet et lui remettre une lettre d'information concernant le projet olfactothérapie, ainsi que des informations sur les règles générales de l'utilisation des huiles essentielles : sur ses propriétés, son mode d'utilisation, ainsi que les principales précautions et contre-

indications liées à l'utilisation des huiles essentielles. Un flyer sur les règles d'utilisation générales des huiles essentielles, sur leurs principales toxicités et sur les recommandations générales pour leur utilisation dans le cadre du projet d'olfactothérapie est distribué pour chaque patient participant au projet (ce flyer est disponible en annexe IV).

1.6. Évaluation globale du projet

Des évaluations sont réalisées tout au long du projet pour chaque protocole afin de déterminer, auprès du patient, l'amélioration symptomatique du soin d'aromathérapie, ainsi que son impact sur la qualité de vie du patient. Une évaluation auprès de l'équipe soignante est aussi réalisée pour définir l'impact de l'utilisation des huiles essentielles pour le personnel soignant, sur les possibles facilités de réalisation des soins auprès du patient ou sur les éventuelles contraintes liées à son usage (par exemple en termes de temps, où l'aromathérapie a pu retarder la réalisation d'autres soins). Ces évaluations permettent d'avoir un retour sur les impacts du projet d'aromathérapie, et de pouvoir mettre en place des axes d'amélioration.

Ces évaluations ont été réalisées en fonction des services d'hospitalisation. En effet, une évaluation pour une hospitalisation à long terme ne peut pas être identique à celle pour une hospitalisation de jour.

Concernant les services d'hospitalisation 1A, 2A, 3B et la réanimation :

- Pour les patients : une fiche d'évaluation est remplie le jour J de l'intervention puis à J3, J7 et à la sortie d'hospitalisation
- Pour les soignants : une fiche d'évaluation est à remplir avant le projet, puis 1 mois et 3 mois après le début de la mise en application du projet.

Concernant le service de médecine nucléaire (patients ambulatoires) :

- Pour les patients : une fiche d'évaluation est réalisée avant l'examen médical et la réalisation du soin d'aromathérapie, et une autre fiche est complétée à

l'issue de l'examen médical. Le patient repart avec un stick inhalateur à son domicile et est réévalué 15 jours après le premier examen médical.

- Pour les soignants : une fiche d'évaluation est remplie après réalisation de l'examen médical et de l'acte d'aromathérapie.

Pour chaque patient sortant d'hospitalisation, il est important de réexpliquer les précautions d'utilisations des huiles essentielles, en s'appuyant notamment sur le flyer remis lors du premier entretien.

Par ailleurs, une application numérique appelée MON COMPAGN'ONCO a été développée pour accompagner les patients dans leur traitement oncologique, mais aussi pour les sensibiliser aux toxicités liées à l'utilisation des huiles essentielles. Dans la section suivante, nous détaillons les fonctionnalités liées à l'aromathérapie que nous avons mises en place dans le cadre du développement de cette application numérique.

2. Développement d'un outil numérique d'accompagnements des patients, en complément du projet d'aromathérapie

En parallèle du projet d'olfactothérapie, un autre projet a été développé de façon plus globale, afin d'accompagner à domicile les patients atteints de cancer. Il consiste en une application numérique, appelée « MON COMPAGN'ONCO », lancée en mars 2020, avec pour partenaires principaux : une junior entreprise toulousaine et un laboratoire pharmaceutique.

Le principal objectif de cette application est de permettre un accompagnement du patient atteint de cancer dans la vie quotidienne, par rapport à son traitement, à l'alimentation, ses compléments alimentaires, etc. Pour répondre à ces objectifs, sept ateliers ont été développés par différentes équipes et portant sur différentes thématiques :

- Interactions entre les traitements anticancéreux oraux, les compléments alimentaires et les aliments

- Manipulation des anticancéreux oraux à domicile
- Piccline
- Prothèses mammaires internes
- Prothèses mammaires externes
- Nutrition
- Aromathérapie

Les patients ont alors accès à différents ateliers interactifs d'apprentissage sur chacun des thèmes, avec la possibilité de télécharger ou d'imprimer une fiche récapitulative qui reprend les notions abordées dans les différents ateliers numériques.

À présent, nous allons nous focaliser sur le thème de l'Aromathérapie et la création de l'atelier numérique intégré dans l'application, pour aider les patients à mieux comprendre l'utilisation des huiles essentielles.

2.1. Atelier aromathérapie : Questions/réponses

L'atelier sur le sujet de l'aromathérapie repose sur des questions/réponses style vrai ou faux, sur différents thèmes, avec une explication détaillée pour chacun des thèmes.

Nous allons aborder ci-dessous chaque problématique que nous avons développée pour le thème « Aromathérapie » de l'application numérique, en détaillant les questions, les réponses et les explications que nous y avons associées.

1. Généralités sur l'aromathérapie : « Connaissez-vous l'aromathérapie ? »

Questions	Réponses
Les huiles essentielles sont des composés naturels sans danger	Faux

Les huiles essentielles sont des extraits de plantes composées de substances actives naturelles et hautement concentrées	Vrai
Je peux prendre des huiles essentielles sans en informer l'équipe médicale	Faux
L'aromathérapie peut remplacer mon traitement anticancéreux	Faux

Explication :

Les huiles essentielles sont des extraits de plantes composées de substances naturelles hautement concentrées et qui présentent de nombreuses propriétés. Toutefois, elles ne restent pas sans danger. Les huiles essentielles peuvent présenter une toxicité pour le système nerveux, pour le foie, pour les bronches, être irritantes pour la peau ou encore interagir avec les traitements médicamenteux (par exemple : l'huile essentielle de Gaulthérie qui est contre-indiquée avec des traitements anticoagulants). Si vous souhaitez utiliser l'aromathérapie, au vu des risques exposés ci-dessus, il faudra donc toujours informer l'équipe médicale afin qu'elle puisse vous accompagner et vous conseiller.

2. Conservation : « Comment conserver mes huiles essentielles ? »

Questions	Réponses
À l'abri de la lumière	Vrai
Bouchon vers le haut	Vrai
Dans la salle de bain	Faux
À la portée des enfants	Faux
Près d'une source de chaleur	Faux

Explication :

La conservation des huiles essentielles est cruciale pour maintenir leur efficacité, leur pureté et leur qualité. Pour cela, elle doit se faire dans un endroit sec à température ambiante, et non dans une pièce humide afin d'éviter l'oxydation qui peut altérer leur stabilité chimique. Par ailleurs, elle doit se faire à l'abri de la lumière et de toute source de chaleur, en raison de leur nature inflammable. Les huiles essentielles étant des composés chimiques très concentrés et donc potentiellement toxiques, il est nécessaire de les conserver hors de portée des enfants.



3. Précautions d'utilisation liées aux huiles essentielles (partie I) : « Quelles sont les précautions générales à connaître avant d'utiliser les huiles essentielles ? »

Questions	Réponses
Je me lave les mains après utilisation	Vrai
Je peux appliquer des huiles essentielles sur les yeux, les paupières et les muqueuses génitales	Faux
Il est important de vérifier les voies d'administration autorisées pour une huile essentielle pour l'utiliser	Vrai
Pour la voie cutanée, les huiles essentielles s'utilisent toujours pures	Faux
Il est conseillé de faire un test d'allergie cutané avant d'utiliser une huile essentielle	Vrai
De façon générale, il est conseillé d'utiliser les huiles essentielles dans une huile végétale	Vrai
Il faut faire attention à ne pas s'exposer au soleil suivant l'application de certaines huiles essentielles	Vrai

Explication :

Les huiles essentielles sont des substances très puissantes, dont il est important de respecter certaines règles : les voies d'utilisations, les dosages, la durée d'utilisation et les précautions d'emploi afin d'éviter tout risque.

L'utilisation des huiles essentielles doit toujours se faire avec précaution, car elles peuvent être :

- Irritantes : c'est une des raisons pour lesquelles elles ne doivent pas être utilisées dans les yeux, sur les paupières ou sur les muqueuses génitales. C'est également pourquoi il est important de se laver les mains après leur utilisation, pour éviter tout contact accidentel dans les yeux par exemple.
- Allergisantes : ceci va dépendre de chacun, il est recommandé de toujours faire un test cutané en mettant une à deux gouttes sur le pli du coude et d'observer si une réaction allergique apparaît dans les 20 minutes qui suivent.
- Dermocaustiques : Bien que certaines huiles essentielles puissent être utilisées pures, il est généralement recommandé de toujours les diluer dans une huile végétale, car elles peuvent être irritantes pour la peau et les muqueuses.
- Photo-toxiques : Cela concerne principalement les huiles essentielles d'agrumes. Il est recommandé d'éviter toute exposition au soleil dans les 12 heures suivant leur application, au risque d'entraîner des brûlures cutanées.



4. Précautions d'emplois liées aux huiles essentielles (partie II) : « Concernant l'utilisation des huiles essentielles chez les personnes à risques quelles sont les affirmations vraies ? »

Questions	Réponses
-----------	----------

Sont généralement déconseillées chez les patients asthmatiques	Vrai
Sont généralement déconseillées chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions	Vrai
Elles peuvent généralement être utilisées chez la femme enceinte	Faux
Elles peuvent généralement être utilisées chez la femme allaitante	Faux
Certaines huiles essentielles sont contre-indiquées dans les cancers hormono-dépendants	Vrai

Explication :

Les huiles essentielles sont des substances qui peuvent être toxique en cas de non-respect des précautions d'emplois.

Elles peuvent présenter certaines toxicités qui justifient leurs contre-indications :

- Femmes enceintes, allaitantes, enfants de moins de 12 ans : L'utilisation des huiles essentielles est déconseillée en raison de leur potentiel toxique, notamment de neurotoxicité et d'effets abortifs.
- Personnes épileptiques ou antécédents de convulsions : Les huiles essentielles riches en cétones peuvent augmenter le risque de convulsions par abaissement du seuil épileptogène.
- Personnes asthmatiques : certaines huiles essentielles présentent un risque d'irritation bronchique et d'exacerbation des symptômes asthmatiques
- Cancers hormonodépendants : certaines huiles essentielles présentent un effet œstrogène-like, elles sont alors capables d'imiter l'action des œstrogènes et, par conséquent, stimuler la prolifération du cancer.



5. Les huiles essentielles œstrogène-like : « Je suis suivi pour un cancer du sein hormonodépendant, quelles huiles essentielles puis-je utiliser sous contrôle d'un professionnel de santé ? »

Questions	Réponses
Huile essentielle de Cèdre de Virginie	Faux
Huile essentielle de Petit grain bigarade	Vrai
Huile essentielle de Citron	Vrai
Huile essentielle de Ravintsara	Vrai
Huile essentielle de Laurier noble	Vrai
Huile essentielle d'Orange douce	Vrai
Huile essentielle de Fenouil	Faux
Huile essentielle de Niaouli	Faux
Huile essentielle de Nard	Faux
Huile essentielle de Géranium rosat	Vrai
Huile essentielle de Patchouli	Faux

Explication :

Lors d'un cancer du sein hormonodépendant, les cellules tumorales expriment à leur surface des récepteurs qui vont capter les hormones (œstrogènes et/ou progestérone) et stimuler la prolifération cancéreuse.

Certaines huiles essentielles possèdent une activité œstrogène-like, c'est-à-dire qu'elles vont imiter l'action des estrogènes et stimuler la croissance tumorale. Ces

huiles essentielles sont contre-indiquées en cas de cancer du sein hormonodépendant. C'est pourquoi il est d'autant plus important d'informer l'équipe médicale si vous souhaitez utiliser les huiles essentielles.

Pour vous accompagner, vous trouverez ci-dessous une liste non exhaustive d'huiles essentielles qui pourraient avoir une activité œstrogène-like.

Les huiles essentielles dont les effets œstrogène-like ont été démontrés dans certaines études :

- HE d'anis (*Pimpinella anisum* L.) : présence de trans-anéthole (75 – 96%), dont les effets œstrogène-like ont été montrés *in vitro* et *in vivo* (284,285,287)
- HE de badiane (*Illicium verum* Hook. f) : présence de trans-anéthol (71 – 92%), dont les effets œstrogène-like ont été montrés *in vitro* et *in vivo* (284,285)
- HE de fenouil amer et doux (*Foeniculum vulgare* Mill.) : présence de trans-anéthole (55 à 85% en fonction du chémotype), dont les effets œstrogène-like ont été montrés *in vitro* et *in vivo* (119,284,285,287)
- HE de myrte anisée (*Backhousia annisata* Vickery) : présence de trans-anéthole (95%), dont les effets œstrogène-like ont été montrés *in vitro* et *in vivo* (284,285)

Les huiles essentielles potentiellement œstrogène-like :

- HE d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* L.) : activité œstrogénique montrée dans un modèle *in vitro* (299) + 3 cas de gynécomastie recensés suite à l'exposition à l'HE d'arbre à thé (298). Toutefois, cette activité œstrogénique n'a pas été démontrée *in vivo*. En ce qui concerne les cas de gynécomasties, elles sont possiblement dues à des perturbateurs endocriniens. En effet, sur le rapport de l'ANSES, il est mentionné qu'un effet œstrogénique de l'HE d'arbre à thé ne paraît pas cliniquement pertinent à cause d'expositions concomitantes et du caractère imprécis et rétrospectif des cas rapportés (288).
- HE de camomille matricaire (*Matricaria chamomilla* L.) : il a été démontré une activité oestrogénique faible *in vitro* et *in vivo* d'un extrait éthanolique riche en apigénine, alors qu'un extrait aqueux a eu un effet anti-oestrogénique. (302,303) L'activité oestrogénique semble être potentiellement liée à la

présence d'apigénine, dont l'activité œstrogène-like a été démontrée *in vitro* (304). Cependant, aucune mention de la présence d'apigénine dans l'HE de Camomille matricaire ou de son potentiel effet oestrogénique n'est faite dans la monographie EMA, ni dans la pharmacopée européenne (32,307).

- HE de cèdre de Virginie (*Juniperus virginiana* L.) : présence de cédrol (12 – 22%) qui pourrait faciliter la libération d'œstrogène selon l'étude de Zhang et Yao. (293)
- HE de ciste ladanifère (*Cistus ladaniferus* L.) : présence de viridiflorol (0 – 4,5%), mentionnée comme œstrogène-like et comme ayant une analogie structurelle des molécules œstrogéniques dans plusieurs ouvrages (30), mais nous n'avons pas retrouvé d'études confirmant ou réfutant cette activité.
- HE de cyprès toujours vert (*Cupressus sempervirens* L.) : présence de cédrol (2 – 7%) qui pourrait faciliter la libération d'œstrogène selon l'étude de Zhang et Yao. (293)
- HE de faux poivrier ou de baies roses (*Schinus molle* L.) : présence de viridiflorol (0 – 6,5%), mentionnée comme œstrogène-like et comme ayant une analogie structurelle des molécules œstrogéniques dans plusieurs ouvrages (30), mais nous n'avons pas retrouvé d'études confirmant ou réfutant cette activité.
- HE de menthe sylvestre (*Mentha longifolia* L.) : présence de viridiflorol (2%) qui est mentionnée comme œstrogène-like et comme ayant une analogie structurelle des molécules œstrogéniques dans plusieurs ouvrages (30), mais nous n'avons pas retrouvé d'études confirmant ou réfutant cette activité.
- HE de nard (*Nardostachys jatamansi*) : dans une revue sur *Nardostachys jatamansi*, il est mentionné que les effets œstrogènes-like de l'huile essentielle de Nard auraient été démontrés dans des études *in vivo* (308). Seulement n'ayant pu avoir accès à ces études, nous avons placé l'HE de nard comme susceptible d'avoir un effet œstrogène-like.
- HE de niaouli (*Melaleuca quinquenervia* ou *Melaleuca viridiflora*) : des effets œstrogéniques de l'huile essentielle auraient été retrouvés dans une étude *in vitro*. (288,289) A confirmer, si les mêmes effets sont aussi retrouvés *in vivo*.
- HE de patchouli (*Pogostemon cablin*) : une étude a montré que le patchoulol semble être agoniste des récepteurs aux œstrogènes *in vivo*. (294) Des études

plus approfondies, notamment sur les effets de l'HE et non seulement sur le patchoulol, sont nécessaires pour confirmer ces effets.

- HE de sauge espagnole (*Salvia lavandulifolia* Vahl.) : possible activité œstrogénique mise en avant *in vitro* (311,312), et à confirmer *in vivo*.
- HE de sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) : Des extraits de sauge officinale ont démontré une activité œstrogénique dans plusieurs études *in vivo* (ex : augmentation du volume utérin chez des rats). (314,315) La monographie EMA de la sauge officinale, datant de 2016, ne mentionne pas d'effet potentiel œstrogénique (166). Cependant, il est important de considérer que les études citées ci-dessus sont plus récentes mais concernent des extraits de sauge officinale, et non l'huile essentielle. Des études sont nécessaires pour confirmer le potentiel œstrogènes-like de l'huile essentielle de sauge officinale.
- HE sauge sclarée (*Salvia sclarea* L.) : Mention d'un effet œstrogène-like dans plusieurs études / ouvrages à cause de la similitude du sclaréol avec l'œstrogène (30). Une étude a émis l'hypothèse qu'un isomère du sclaréol pourrait interagir avec les récepteurs aux œstrogènes (292).

2.2. Atelier aromathérapie : fiche récapitulative pour les patients de l'atelier Aromathérapie mis à disposition sur l'application numérique

Theme	Question	Réponses
GÉNÉRALITÉS SUR L'AROMATHÉRAPIE	Connaissez-vous l'aromathérapie ?	Les huiles essentielles sont des extraits de plantes composées de substances actives naturelles et hautement concentrées 
CONSERVATION DES HUILES ESSENTIELLES	Comment conserver mes huiles essentielles ?	A l'abri de la lumière, Bouchon vers le haut 
PRÉCAUTIONS D'UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES	Quelles sont les précautions générales à connaître avant d'utiliser les huiles essentielles ?	Je me lave les mains après utilisation, Il est important de vérifier les voies d'administration autorisées pour une huile essentielle avant de l'utiliser. Il est conseillé de faire un test d'allergie cutané avant d'utiliser une huile essentielle. De façon générale, il est conseillé d'utiliser les huiles essentielles dans une huile végétale. Il faut faire attention à ne pas s'exposer au soleil suivant l'application de certaines huiles essentielles. 

Theme	Question	Réponses
PRÉCAUTIONS D'UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES	Concernant l'utilisation des huiles essentielles chez les personnes à risques, quelles sont les affirmations vraies ?	Sont généralement déconseillées chez les patients asthmatiques, les personnes ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions, certaines huiles essentielles sont contre-indiquées dans les cancers hormono-dépendants 
LES HUILES ESSENTIELLES OESTROGÈNE-LIKE	Je suis suivie pour un cancer du sein hormonodépendant, quelles huiles essentielles puis-je utiliser sous contrôle d'un professionnel de santé ?	Huile essentielle de Laurier noble, Huile essentielle de Petit grain bigarade, Huile essentielle de Citron, Huile essentielle de Ravintsara, Huile essentielle d'Orange douce, Huile essentielle de Géranium rosat 
LES EFFETS INDÉSIRABLES DES HUILES ESSENTIELLES	Du fait de ma maladie et du traitement anticancéreux, il est préférable de ne pas utiliser les huiles essentielles suivantes :	Huile essentielle de Menthe poivrée, Huile essentielle de Lavande aspic, Huile essentielle de Cèdre d'atlas, Huile essentielle de Cannelle écorce, Huile essentielle de Romarin à cinéole 

V. CONCLUSION

Le projet aromathérapie, présenté dans cette thèse, vise à intégrer les huiles essentielles comme un nouvel outil d'accompagnement pour les patients atteints de cancer dans un centre de santé spécialisé en cancérologie. L'objectif de ce projet est de permettre une prise en charge plus globale du patient, en complément des traitements standards (médicamenteux et non médicamenteux) sans modification du parcours de soins déjà existant. Ce projet d'intégration de l'aromathérapie dans le parcours de soins a été motivé par l'interrogation croissante des patients concernant l'utilisation de traitements complémentaires, ainsi que par la demande des soignants désireux de proposer une nouvelle démarche thérapeutique innovante, leur permettant d'apporter une attention et une réponse différentes aux soins conventionnels.

Les huiles essentielles sont des composés multimoléculaires présentant aussi bien des effets bénéfiques que des effets indésirables sur l'organisme. Dans la littérature scientifique, certaines études cliniques soulignent de potentiels effets bénéfiques de l'utilisation des huiles essentielles chez l'Homme, y compris chez des patients atteints de cancer, et, notamment dans le soulagement de l'anxiété, ainsi que sur les nausées et vomissements induits par les traitements émétisants. En revanche, suite à nos recherches bibliographiques, nous n'avons pu recueillir que des données limitées sur la toxicité des huiles essentielles, bien que cette toxicité soit présente et puisse se manifester dans certaines conditions d'utilisation. Ces données reposent principalement sur des études préliminaires, menées *in vitro*, *in vivo* sur des modèles animaux et sur les cas d'intoxications recensés.

Le pharmacien joue un rôle important grâce à son analyse, en amont du démarrage du projet, des risques potentiels liés à l'utilisation des différents mélanges d'huiles essentielles et par la mise en place de règles d'utilisation en lien avec ces risques : détermination de mélanges à risque avec nécessité d'accord médical et d'analyse pharmaceutique, protocoles créés sur le logiciel de prescription informatisée, nécessité de prescription avant administration, traçabilité dans le dossier patient des différents actes effectués (prescription, validation médicale, analyse

pharmaceutique, traçabilité d'administration), étiquetage spécifique des mélanges utilisés, choix des huiles essentielles à utiliser en fonction des fiches techniques précisant les compositions fournies par les laboratoires fournisseurs.

C'est ainsi que, pour permettre la réalisation de ce projet en toute sécurité dans un centre de santé spécialisé en cancérologie, nous avons accordé une attention particulière sur la sécurité d'utilisation des huiles essentielles dans ce projet, impliquant l'identification et la prévention de risques potentiellement liés à l'utilisation de l'aromathérapie et à la mise en place de mesures spécifiques pour garantir leur emploi sans risque.

Nous avons réalisé une analyse approfondie de la composition chimique de chaque huile essentielle, et établi quelles sont les précautions d'emploi liées aux composants de ces dernières en s'appuyant sur des ouvrages d'aromathérapie, ainsi que sur la littérature scientifique disponible. Dans cette thèse, il a été mis en avant nos réflexions avec la mise en place d'un principe de précaution, notamment à cause de différences retrouvées entre différentes sources d'aromathérapie (ex : entre des ouvrages d'aromathérapie, certaines études cliniques, et monographies EMA) ou encore du fait du manque d'études cliniques concernant la toxicité des huiles essentielles.

Par conséquent, certains mélanges d'huiles essentielles ont été écartés, soit à cause de leur toxicité trop importante, soit en raison de leur coût trop élevé, soit de leur similarité avec d'autres mélanges, soit parce qu'ils étaient destinés à d'autres indications que l'anxiété (car bien que le projet ait débuté avec trois indications, nous avons finalement choisi de nous concentrer exclusivement sur l'anxiété, ce qui nous a conduit à écarter les mélanges correspondant aux nausées et vomissements, et aux plaies malodorantes). Pour d'autres mélanges, des contre-indications ainsi que des mesures spécifiques ont été mises en place pour garantir une utilisation sécurisée des huiles essentielles, particulièrement chez des patients déjà fragilisés.

Pour conclure, ce projet d'aromathérapie a pour vocation de proposer une nouvelle approche de soin aux soignants de façon sécurisée, tout en favorisant pour eux un plus grand épanouissement, pour ceux déjà sensibilisés et convaincus par l'aromathérapie dans leur pratique personnelle, et de façon plus générale, pour

l'ensemble des professionnels, ce projet accordant une certaine autonomie aux équipes soignantes, leur permettant de prescrire un soin d'aromathérapie lorsque cela leur semble pertinent. Par ailleurs, ce projet permet aussi de sensibiliser les patients à l'utilisation de l'aromathérapie, plus particulièrement par un processus d'éducation aux effets potentiellement toxiques des huiles essentielles et sur l'amalgame trop souvent établi par le public entre les termes « produit naturel » et « absence de risque ».

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). [cité 20 mars 2024]. Les cancers en chiffres. Disponible sur: <https://www.frm.org/fr/maladies-recherches-cancers-focus-cancers-chiffres>
2. Institut national du cancer (INCa). Panorama des cancers en France - édition 2023. 2023.
3. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. [cité 30 déc 2024]. Les soins de support : les pratiques non conventionnelles. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/les-soins-de-support-les-pratiques-non-conventionnelles/les-soins-de-support-les-pratiques-non>
4. Liu T, Cheng H, Tian L, Zhang Y, Wang S, Lin L. Aromatherapy with inhalation can effectively improve the anxiety and depression of cancer patients: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022;77:118-27.
5. Li D, Li Y, Bai X, Wang M, Yan J, Cao Y. The Effects of Aromatherapy on Anxiety and Depression in People With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health* [Internet]. 30 mai 2022 [cité 17 juin 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.853056/full>
6. Ahn JH, Kim M. Effects of Aromatherapy on Cancer Patients' Sleep and Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Integr Complement Med*. 1 avr 2023;29(4):212-23.
7. Toniolo J, Delaide V, Beloni P. Effectiveness of Inhaled Aromatherapy on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. déc 2021;27(12):1058-69.
8. Site OMS. Cancer [Internet]. 2022 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
9. Institut national du cancer (INCa). Dictionnaire Institut National du cancer - définition cancer [Internet]. [cité 12 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
10. Ouzaid I, Ravery V. Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues. *Prog En Urol*. oct 2011;21(9):595-8.
11. AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support). Nausées-Vomissements Chimio-Induits (NVCI) et cancer - AFSOS [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
12. FMC-HGE [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Gestion des effets secondaires des traitements anti-cancéreux : ce que doit savoir tout hépatogastro-entérologue. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/gestion-des-effets->

secondaires-des-traitements-anti-cancereux-ce-que-doit-savoir-tout-hepatogastro-enterologue/

13. VIDAL [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Recommandations Constipation de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/constipation-de-l-adulte-2484.html>
14. VIDAL [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Recommandations Agranulocytose et neutropénie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/agranulocytose-et-neutropenie-4050.html>
15. AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support). Trombopénie et cancer - AFSOS [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/trombopenie-et-cancer/>
16. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Effets secondaires de la chimiothérapie - Cancer. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/cancer/prevention-et-traitement-du-cancer/effets-secondaires-de-la-chimiotherapie>
17. Malbos D, Buxeraud J. Toxicité cutanéomuqueuse et phanérienne des anticancéreux. *Actual Pharm.* juin 2020;59(597):47-51.
18. Quesada S, Guichard A, Le Vigouroux S, Baussard L, Fiteni F. Alopecie et cancers : de la physiopathologie à la pratique clinique. *Bull Cancer (Paris)*. 1 oct 2021;108(10):963-80.
19. Guerrini-Rousseau L, Marec-Berard P, Bolle S, Laurent S. Traitement des douleurs de mucite : actualités et perspectives. *Bull Cancer (Paris)*. 1 sept 2019;106(9):776-83.
20. Dumas G, Canet E. Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation*. juill 2016;25(S3):123-36.
21. Psimaras D, Bompaire F, Taillia H, Ricard D, Taillibert S. Complications neurologiques centrales des chimiothérapies cytotoxiques et des thérapies ciblées. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2012;99(9):851-63.
22. Orbach D, Brisse H, Doz F. Toxicité neurologique centrale des chimiothérapies : état des connaissances actuelles. *Arch Pédiatrie*. juin 2003;10(6):533-9.
23. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix C, Pezet D, Balayssac D, et al. Neuropathies périphériques chimio-induites : symptomatologie et épidémiologie. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2018;105(11):1020-32.
24. Aloy B, Janus N, Isnard-Bagnis C, Deray G, Launay-Vacher V. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 déc 2021;17(7):553-63.
25. AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support). Troubles anxieux et cancer [Internet]. 2018 [cité 23 déc 2024]. Disponible sur:

https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2014/10/Troubles-anxieux-et-cancer_AFSOS.pdf

26. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* févr 2011;12(2):160-74.
27. Amiri S. The prevalence of anxiety symptoms/disorders in cancer patients: a meta-analysis. *Front Psychiatry* [Internet]. 15 nov 2024 [cité 23 déc 2024];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2024.1422540/full>
28. VIDAL [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>
29. Grosjean N. *L'aromathérapie*. Editions Eyrolles; 2011. 362 p.
30. Franchomme P, Jollois R, Pénoël D, Mars J. *L'Aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle*. Limoges: R. Jollois; 1990.
31. Valnet J. *Aromathérapie: traitement des maladies par les essences des plantes*. 10^{em} ed. revues et corrigée et augmentée avec un tableau d'indications par Norman Defrance. Paris: Maloine S.A; 1984. 640 p. (Le Livre de poche Pratique).
32. Concil of Europe. *European Pharmacopoeia*. 11th Edition. Strasbourg; 2023.
33. AFNOR. *NF EN ISO 9235, Matières premières aromatiques naturelles — Vocabulaire*. 2021.
34. Couic-Marinier F, Frély R. *Les huiles essentielles pour les adultes*. Paris: Solar éditions; 2021.
35. Bourry C, Lebrun L. *L'aromathérapie et ses alliés naturels: savoir les associer un guide pratique complet*. Escalquens: Terran; 2020.
36. Zhang J, An M, Wu H, Stanton R, Lemerle D. Chemistry and bioactivity of *Eucalyptus* essential oils.
37. Marzoug HNB, Romdhane M, Lebrihi A, Mathieu F, Couderc F, Abderraba M, et al. *Eucalyptus oleosa* Essential Oils: Chemical Composition and Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Oils from Different Plant Parts (Stems, Leaves, Flowers and Fruits). *Molecules*. févr 2011;16(2):1695-709.
38. Nada B, Skočibušić M, Valerija D. Phytochemical composition and antimicrobial activity of *Satureja montana* L. and *Satureja cuneifolia* Ten. essential oils. *Acta Bot Croat Actabiolpmfhr* Vol64 No2. 1 janv 2005;64.

39. Tabanca N, Demirci F, Demirci B, Wedge DE, Baser KHC. Composition, enantiomeric distribution, and antimicrobial activity of *Tanacetum argenteum* subsp. *flabellifolium* essential oil. *J Pharm Biomed Anal.* 21 déc 2007;45(5):714-9.
40. Napoli EM, Curcuruto G, Ruberto G. Screening of the essential oil composition of wild Sicilian rosemary. *Biochem Syst Ecol.* 1 août 2010;38(4):659-70.
41. Chalchat JC, Garry RP, Michet A, Benjlali B, Chabart JL. Essential Oils of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). The Chemical Composition of Oils of Various Origins (Morocco, Spain, France). *J Essent Oil Res.* nov 1993;5(6):613-8.
42. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum and *Rosmarinus officinalis* L., folium. 15 juill 2010; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum-rosmarinus-officinalis-l-folium_en.pdf
43. Zárýbnický T, Boušová I, Ambrož M, Skálová L. Hepatotoxicity of monoterpenes and sesquiterpenes. *Arch Toxicol.* 1 janv 2018;92(1):1-13.
44. PuresSENTIEL [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Qu'est-ce qu'un hydrolat? Disponible sur: <https://fr.puresSENTIEL.com/blogs/conseils/hydrolat-definition>
45. Lardry JM, Haberkorn V. Les huiles essentielles : principes d'utilisation. *Kinésithérapie Rev.* 1 janv 2007;7(61):18-23.
46. Nadjib BM, Amine F. MÉTHODES D'EXTRACTION ET DE DISTILLATION DES HUILES ESSENTIELLES : REVUE DE LITTÉRATURE. 2019;
47. LABADIE C. Analyse Fine et Stabilisation des Hydrolats de Rose et de Fleur d'Oranger. Université de Montpellier; 2015.
48. Fraatz MA, Berger RG, Zorn H. Nootkatone—a biotechnological challenge. *Appl Microbiol Biotechnol.* 1 mai 2009;83(1):35-41.
49. Jaffrelo AL. Aromathérapie pour les soignants. Malakoff: Dunod; 2019. (Les nouveaux chemins de la santé).
50. Tisserand R, Young R, Williamson E. Essential Oil Safety: a guide for Health Care Professionals. 2. Edition. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St. Louis Sydney Toronto: Churchill Livingstone Elsevier; 2014. 780 p.
51. Kaloustian J, Hadji-Minaglou F. La connaissance des huiles essentielles: qualilogie et aromathérapie entre science et tradition pour une application médicale raisonnée. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer; 2012. (Phytothérapie pratique).
52. Zimmermann T, Seiberling M, Thomann P, Karabelnik D. [The relative bioavailability and pharmacokinetics of standardized myrtol]. *Arzneimittelforschung.* 1 nov 1995;45(11):1198-201.
53. Falk AA, Hagberg MT, Löf AE, Wigaeus-Hjelm EM, Zhiping W. Uptake, distribution and elimination of α -pinene in man after exposure by inhalation. *Scand J Work Environ Health.* 1990;16(5):372-8.

54. Falk-Filipsson A, Löf A, Hagberg M, Hjelm EW, Wang Z. d-Limonene exposure to humans by inhalation: Uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. *J Toxicol Environ Health*. janv 1993;38(1):77-88.
55. Falk A, Löf A, Hagberg M, Wigaeus Hjelm E, Wang Z. Human exposure to 3-carene by inhalation: Toxicokinetics, effects on pulmonary function and occurrence of irritative and CNS symptoms. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 sept 1991;110(2):198-205.
56. Kohlert C, Rensen I van, März R, Schindler G, Graefe EU, Veit M. Bioavailability and Pharmacokinetics of Natural Volatile Terpenes in Animals and Humans. *Planta Med*. 31 déc 2000;66:495-505.
57. Friedl S, Heuberger E, Oedendorfer K, Kitzer S, Jaganjac L, Stappen I, et al. Quantification of 1,8-Cineole in Human Blood and Plasma and the Impact of Liner Choice in Head-Space Chromatography. *Curr Bioact Compd*. 4 août 2015;11(1):49-55.
58. AFSSAPS. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. mai 2008;18.
59. DGCCRF. Fiches pratiques - Les huiles essentielles. déc 2018;4.
60. Code de la Santé Publique. Article L5121-1 [Internet]. déc 28, 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971
61. Code de la Santé Publique. Article L4211-1 [Internet]. mars 11, 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126054/
62. Code de la Santé Publique. Décret n°2007-1221 du 3 août 2007 modifiant l'article D. 4211-13 du code de la santé publique relatif à la liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens [Internet]. 2007-1221 août 3, 2007. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000006267077/2007-08-08/>
63. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Règlement (CE) No 1223/2009 du PARLEMENT Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009 Relatif Aux Produits Cosmétiques. Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg; 2009.
64. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Règlement (UE) 2023/1545 de la COMMISSION du 26 juillet 2023 modifiant le règlement (CE) No 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil en ce qui concerne la mention de substances parfumantes allergisantes sur l'étiquette des produits cosmétiques. Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg; 2023.
65. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Règlement (CE) n°1334/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) n°1601/91 du Conseil, les règlements (CE) n°2232/96 et (CE) n°110/2008 et la directive 2000/13/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 16, 2008. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1334/oj/fra>

66. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
67. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. JO L juin 27, 2012.
68. ANSM. La Pharmacopée française - 11e édition. 11^e éd. 2017.
69. Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. Les huiles essentielles [Internet]. 2023 [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>
70. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [cité 1 sept 2024]. La certification en agriculture biologique. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/la-certification-en-agriculture-biologique>
71. Laurain-Mattar D. Critères de qualité des huiles essentielles. Actual Pharm. nov 2018;57(580):18-20.
72. Santé Publique France. Qualité de vie, santé mentale et environnement. [Internet]. 2009 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/souffrance-psychique-et-epuisement-professionnel/qualite-de-vie-sante-mentale-et-environnement>
73. Paul A, Acharya K, Chakraborty N. Biosynthesis, extraction, detection and pharmacological attributes of vinblastine and vincristine, two important chemotherapeutic alkaloids of *Catharanthus roseus* (L.) G. Don: A review. South Afr J Bot. 1 oct 2023;161:365-76.
74. Pazdur R, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Cohen PR, Raber MN. The taxoids: paclitaxel (Taxol®) and docetaxel (Taxotere®). Cancer Treat Rev. oct 1993;19(4):351-86.
75. Kacprzak K. Natural Products. In 2013. p. 643-82.
76. Matés JM, Sánchez-Jiménez FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. Int J Biochem Cell Biol. 1 févr 2000;32(2):157-70.
77. Aggarwal V, Tuli HS, Varol A, Thakral F, Yerer MB, Sak K, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements. Biomolecules. nov 2019;9(11):735.
78. Trueba GP, Sanchez GM, Giuliani A. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. Front Biosci. 2004;9(1-3):2029.
79. Feig DI, Reid TM, Loeb LA. Reactive oxygen species in tumorigenesis. Cancer Res. 1 avr 1994;54(7 Suppl):1890s-4s.

80. Bhalla Y, Gupta VK, Jaitak V. Anticancer activity of essential oils: a review. *J Sci Food Agric.* déc 2013;93(15):3643-53.
81. Mimica-Dukic N, Bozin B, Sokovic M, Simin N. Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) Essential Oil. *J Agric Food Chem.* 1 mai 2004;52(9):2485-9.
82. De Sousa AC, Alviano DS, Blank AF, Alves PB, Alviano CS, Gattass CR. *Melissa officinalis* L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities. *J Pharm Pharmacol.* 18 févr 2010;56(5):677-81.
83. Jirovetz L, Buchbauer G, Stoilova I, Stoyanova A, Krastanov A, Schmidt E. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Clove Leaf Essential Oil. *J Agric Food Chem.* 1 août 2006;54(17):6303-7.
84. Grigore A, Paraschiv I, Mihul A, Corina B, Mihai Draghici E, Ichim M. Chemical composition and antioxidant activity of *Thymus vulgaris* L. volatile oil obtained by two different methods. *Romanian Biotechnol Lett.* 1 juill 2010;15.
85. Stoilova I, Bail S, Buchbauer G, Krastanov A, Stoyanova A, Schmidt E, et al. Chemical Composition, Olfactory Evaluation and Antioxidant Effects of an Essential Oil of *Thymus Vulgaris* L. from Germany. *Nat Prod Commun.* juill 2008;3(7):1934578X0800300.
86. Ruberto G, Baratta MT, Deans SG, Dorman HJD. Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Foeniculum vulgare* and *Crithmum maritimum* Essential Oils. *Planta Med.* déc 2000;66(8):687-93.
87. Harkat-Madouri L, Asma B, Madani K, Bey-Ould Si Said Z, Rigou P, Grenier D, et al. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of *Eucalyptus globulus* from Algeria. *Ind Crops Prod.* 30 déc 2015;78:148-53.
88. Wei A, Shibamoto T. Antioxidant/lipoxygenase inhibitory activities and chemical compositions of selected essential oils. *J Agric Food Chem.* 23 juin 2010;58(12):7218-25.
89. Ruberto G, Baratta MT. Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems. *Food Chem.* 1 mai 2000;69(2):167-74.
90. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science.* 25 sept 2015;349(6255):1483-9.
91. Mezzoug N, Elhadri A, Dallouh A, Amkiss S, Skali NS, Abrini J, et al. Investigation of the mutagenic and antimutagenic effects of *Origanum compactum* essential oil and some of its constituents. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen.* 18 mai 2007;629(2):100-10.
92. Vuković-Gačić B, Nikčević S, Berić-Bjedov T, Knežević-Vukčević J, Simić D. Antimutagenic effect of essential oil of sage (*Salvia officinalis* L.) and its monoterpenes against UV-induced mutations in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Food Chem Toxicol.* 1 oct 2006;44(10):1730-8.

93. Lampronti I, Saab AM, Gambari R. Antiproliferative activity of essential oils derived from plants belonging to the Magnoliophyta division. *Int J Oncol.* 1 oct 2006;29(4):989-95.
94. Bayala B, Bassole IHN, Gnoula C, Nebie R, Yonli A, Morel L, et al. Chemical Composition, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative Activities of Essential Oils of Plants from Burkina Faso. *PLOS ONE.* 24 mars 2014;9(3):e92122.
95. Peterfalvi A, Miko E, Nagy T, Reger B, Simon D, Miseta A, et al. Much More Than a Pleasant Scent: A Review on Essential Oils Supporting the Immune System. *Molecules.* janv 2019;24(24):4530.
96. Mikhaeil BR, Maatooq GT, Badria FA, Amer MMA. Chemistry and Immunomodulatory Activity of Frankincense Oil. *Z Für Naturforschung C.* 1 avr 2003;58(3-4):230-8.
97. Tullio V, Mandras N, Allizond V, Nostro A, Roana J, Merlino C, et al. Positive Interaction of Thyme (Red) Essential Oil with Human Polymorphonuclear Granulocytes in Eradicating Intracellular *Candida albicans*. *Planta Med.* 7 août 2012;78(15):1633-5.
98. Giovannini D, Gismondi A, Basso A, Canuti L, Braglia R, Canini A, et al. *Lavandula angustifolia* Mill. Essential Oil Exerts Antibacterial and Anti-Inflammatory Effect in Macrophage Mediated Immune Response to *Staphylococcus aureus*. *Immunol Invest.* 2016;45(1):11-28.
99. Halder S, Mehta AK, Mediratta PK, Sharma KK. Essential Oil of Clove (*Eugenia caryophyllata*) augments the Humoral Immune Response but Decreases Cell Mediated Immunity. *Phytother Res.* août 2011;25(8):1254-6.
100. Nam SY, Chang MH, Do JS, Seo HJ, Oh HK. Essential Oil of Niaouli Preferentially Potentiates Antigen-Specific Cellular Immunity and Cytokine Production by Macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* sept 2008;30(3):459-74.
101. Carrasco FR, Schmidt G, Romero AL, Sartoretto JL, Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA, et al. Immunomodulatory activity of *Zingiber officinale* Roscoe, *Salvia officinalis* L. and *Syzygium aromaticum* L. essential oils: evidence for humor- and cell-mediated responses. *J Pharm Pharmacol.* juill 2009;61(7):961-7.
102. Serafino A, Vallebona P, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M, et al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunol.* 2008;9(1):17.
103. Sadlon AE, Lamson DW. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Altern Med Rev J Clin Ther.* avr 2010;15(1):33-47.
104. Chen PJ, Chou CC, Yang L, Tsai YL, Chang YC, Liaw JJ. Effects of Aromatherapy Massage on Pregnant Women's Stress and Immune Function: A Longitudinal, Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med.* oct 2017;23(10):778-86.

105. Kuriyama H, Watanabe S, Nakaya T, Shigemori I, Kita M, Yoshida N, et al. Immunological and Psychological Benefits of Aromatherapy Massage. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005;2(2):179-84.
106. Khiewkhern S, Promthet S, Sukprasert A, Eunhpinitpong W, Bradshaw P. Effectiveness of Aromatherapy with Light Thai Massage for Cellular Immunity Improvement in Colorectal Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 30 juin 2013;14(6):3903-7.
107. Imanishi J, Kuriyama H, Shigemori I, Watanabe S, Aihara Y, Kita M, et al. Anxiolytic Effect of Aromatherapy Massage in Patients with Breast Cancer. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. mars 2009;6(1):123-8.
108. Efe Ertürk N, Taşcı S. The Effects of Peppermint Oil on Nausea, Vomiting and Retching in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Complement Ther Med*. 1 janv 2021;56:102587.
109. Hastuti P, Nurhayati Y, Ernawati D, Yuliasuti C, Widyastuti M. LEMON AROMATHERAPY AS AN ALTERNATIVE TO REDUCE THE INTENSITY OF CHEMOTHERAPY-RELATED NAUSEA AND VOMITING EXPERIENCED BY THE BREAST CANCER PATIENTS. *Int J Nurs MIDWIFERY Sci IJNMS*. 29 août 2021;5(2):125-30.
110. Kreye G, Wasl M, Dietz A, Klaffel D, Groselji-Strele A, Eberhard K, et al. Aromatherapy in Palliative Care: A Single-Institute Retrospective Analysis Evaluating the Effect of Lemon Oil Pads against Nausea and Vomiting in Advanced Cancer Patients. *Cancers*. janv 2022;14(9):2131.
111. Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complement Ther Med*. juin 2015;23(3):396-404.
112. Takasi P, Ghanbari A, Maroufizadeh S, Parvinroo S, Gharib S, khaleghdoost Mohammadi T, et al. Effect of aromatherapy with rose essential oil on the nausea and vomiting in chemotherapy patients: a randomized controlled trial. *Ann Med Surg*. janv 2024;86(1):225.
113. Ain A, Agung DG, Yunitasari E. Aromaterapi Lavender dalam Upaya menurunkan Nausea dan Vomiting Pasien Kanker Payudara yang Menjalani Kemoterapi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *J Ners Dan Kebidanan J Ners Midwifery*. 5 déc 2019;6(3):401-7.
114. Lai TKT, Cheung MC, Lo CK, Ng KL, Fung YH, Tong M, et al. Effectiveness of aroma massage on advanced cancer patients with constipation: A pilot study. *Complement Ther Clin Pract*. févr 2011;17(1):37-43.
115. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Mentha x piperita* L., folium and aetheroleum Final – Revision 1. 15 janv 2020 [cité 20 févr 2024]; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-mentha-x-piperita-l-folium-and-aetheroleum-revision-1_en.pdf

116. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Cinnamomum verum* J. S. Presl, cortex and corticis aetheroleum. 10 mai 2011; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-cinnamomum-verum-j-s-presl-cortex-and-corticis-aetheroleum_en.pdf
117. Gupta. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 28 sept 2010 [cité 21 févr 2024];3(6). Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/3/6/895>
118. Rafieian-kopaei M, Hosseini-asl K. Effects of *Ocimum Basilicum* on Functional Dyspepsia: a Double-Blind Placebo- Controlled Study.
119. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller. 21 févr 2008; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-vulgare-aetheroleum-revision-1_en.pdf
120. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Aloysia citrodora* Paláu (syn. *Aloysia triphylla* (L'Hér.) Kuntze; *Verbena triphylla* L'Hér.; *Lippia citriodora* Kunth), folium. 13 janv 2021 [cité 21 févr 2024]; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-aloyisia-citrodora-palau-syn-aloyisia-triphylla-lher-kuntze-verbena-triphylla-lher-lippia-citriodora-kunth-folium_en.pdf
121. Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Cavanagh HM, Shillington D. Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: A randomized, placebo controlled feasibility study. *Eur J Oncol Nurs*. 1 avr 2009;13(2):87-93.
122. Gravett P. Aromatherapy treatment of severe oral mucositis. *Int J Aromather*. 2000;10(1-2):52-3.
123. Ashktorab T, Zahra Y, Faraz M, Alavi Majd H, Hosein M. Preventive effects of an oral rinse Peppermint essence on chemotherapy-induced oral mucositis. *Koomesh*. 1 sept 2010;12.
124. Karaca M, Ilhan F, Akkan H, Him A, Tütüncü M, Özbek H. Evaluation of hepatoprotective activity of Bergamot orange in rats. *East J Med*. 1 janv 2005;10:1-4.
125. Bouzenna H, Dhibi S, Samout N, Rjeibi I, Talarmin H, Elfeki A, et al. The protective effect of *Citrus limon* essential oil on hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by aspirin in rats. *Biomed Pharmacother*. 1 oct 2016;83:1327-34.
126. Grespan R, Aguiar RP, Giubilei FN, Fuso RR, Damião MJ, Silva EL, et al. Hepatoprotective Effect of Pretreatment with *Thymus vulgaris* Essential Oil in Experimental Model of Acetaminophen-Induced Injury. *Evid Based Complement Alternat Med*. 4 févr 2014;2014:e954136.
127. El Banna H, Soliman M, Al-Wabel PDrN. Hepatoprotective Effects of *Thymus* and *Salvia* Essential oils on Paracetamol-Induced Toxicity in Rats. *J Physiol Pharmacol Adv*. 1 janv 2013;3:41.

128. Abd Rashid N, Hussan F, Hamid A, Adib Ridzuan NR, Halim SASA, Abdul Jalil NA, et al. Polygonum minus essential oil modulates cisplatin-induced hepatotoxicity through inflammatory and apoptotic pathways. *EXCLI J*. 9 sept 2020;19:1246-65.
129. Fahim F, Esmat A, Fadel H, Hassan K. Allied studies on the effect of *Rosmarinus officinalis* L. on experimental hepatotoxicity and mutagenesis. *Int J Food Sci Nutr*. janv 1999;50(6):413-27.
130. Sheweita SA, El-Hosseiny LS, Nashashibi MA. Protective Effects of Essential Oils as Natural Antioxidants against Hepatotoxicity Induced by Cyclophosphamide in Mice. Lehmler HJ, éditeur. *PLOS ONE*. 1 nov 2016;11(11):e0165667.
131. Halm MA, Baker C, Harshe V. Effect of an Essential Oil Mixture on Skin Reactions in Women Undergoing Radiotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study. *J Holist Nurs*. déc 2014;32(4):290-303.
132. Nekuzad N, Ashke Torab T, Mojab F, Alavi-Majid H, Azadeh P, Ehtejab G. Effect of External Use of Sesame Oil in the Prevention of Chemotherapy-Induced Phlebitis. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2012;11(4):1065-71.
133. Behnamfar N, Parsa Yekta Z, Mojab F, Kazem Naeini SM. The effect of nigella sativa oil on the prevention of phlebitis induced by chemotherapy: a clinical trial. *BioMedicine*. 2019;9(3):20.
134. Lila T. Effectiveness of application of chamomile oil on phlebitis among patient undergoing chemotherapy - CORE. 1 oct 2017 [cité 3 juin 2024]; Disponible sur: https://core.ac.uk/outputs/235662774/?utm_source=pdf&utm_medium=banner&utm_campaign=pdf-decoration-v1
135. Deng C, Xie Y, Liu Y, Li Y, Xiao Y. Aromatherapy Plus Music Therapy Improve Pain Intensity and Anxiety Scores in Patients With Breast Cancer During Perioperative Periods: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer*. 1 févr 2022;22(2):115-20.
136. Izgu N, Ozdemir L, Bugdayci Basal F. Effect of Aromatherapy Massage on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Fatigue in Patients Receiving Oxaliplatin: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Cancer Nurs*. mars 2019;42(2):139-47.
137. Triana KY, Allenidekania A, Hayati H. The Effect of Aromatherapy Inhalation on Reducing Chronic Pain for Children with Cancer: A Pilot Study. *Trends Sci*. 14 févr 2022;19(4):2669-2669.
138. Lv XN, Liu ZJ, Zhang HJ, Tzeng CM. Aromatherapy and the Central Nerve System (CNS): Therapeutic Mechanism and its Associated Genes. *Curr Drug Targets*. 14(8):872-9.
139. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, Cain E, Wilson B. An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med*. juill 1999;13(5):409-17.
140. Beyliklioğlu A, Arslan S. Effect of Lavender Oil on the Anxiety of Patients Before Breast Surgery. *J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses*. juin 2019;34(3):587-93.

141. San Juan MN, San Andres J, Sanchez EM, Sanchez GF, Sales MK, Salud SP, et al. Effectiveness of *Cananga odorata* (ylang-ylang) vapor aromatherapy in chemotherapy-induced state anxiety reduction among breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Health Sci J* [Internet]. 1 janv 2014 [cité 17 juin 2024];3(1). Disponible sur: <https://www.herdin.ph/index.php/component/herdin/?view=research&cid=56858>
142. Sohn KJ, Choi YS, Kim MJ, Lee J, Lee JB, Kim SH, et al. The Effects of Aroma Self Massage in Hands on Pain, Depressive Mood and Anxiety in Breast Cancer Patients. *Korean J Hosp Palliat Care*. 1 juill 2005;8(1):18-29.
143. Noh GO, Park KS. Effects of aroma self-foot reflexology on peripheral neuropathy, peripheral skin temperature, anxiety, and depression in gynaecologic cancer patients undergoing chemotherapy: A randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. oct 2019;42:82-9.
144. Clemo-Crosby A, Day J, Stidston C, McGinley S, Powell RJ. Aromatherapy Massage for Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Nurs Womens Health* [Internet]. 27 mars 2017 [cité 17 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/aromatherapy-massage-for-breast-cancer-patients-a-randomized-controlled-trial>
145. Heydarirad G, Keyhanmehr AS, Mofid B, Nikfarjad H, Mosavat SH. Efficacy of aromatherapy with *Rosa damascena* in the improvement of sleep quality of cancer patients: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 1 mai 2019;35:57-61.
146. Li J jin, Qin W, Liu F. Effects of aromatherapy on improving perioperative anxiety and sleep in patients with gastric cancer. *Chin J Mod Nurs* [Internet]. 2018 [cité 10 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Effects-of-aromatherapy-on-improving-perioperative-Li-Qin/b7fd8687de998b61644db772640cf4e910979656>
147. Ayik C, Özden D. The effects of preoperative aromatherapy massage on anxiety and sleep quality of colorectal surgery patients: A randomized controlled study. *Complement Ther Med*. févr 2018;36:93-9.
148. Hamzeh S, Safari-Faramani R, Khatony A. Effects of Aromatherapy with Lavender and Peppermint Essential Oils on the Sleep Quality of Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020(1):7480204.
149. Ozkaraman A, Dügüm Ö, Özen Yılmaz H, Usta Yesilbalkan Ö. Aromatherapy: The Effect of Lavender on Anxiety and Sleep Quality in Patients Treated With Chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 1 avr 2018;22(2):203-10.
150. Blackburn L, Achor S, Allen B, Bauchmire N, Dunnington D, Klisovic R, et al. The Effect of Aromatherapy on Insomnia and Other Common Symptoms Among Patients With Acute Leukemia. *Oncol Nurs Forum*. 1 juill 2017;44(4):E185-93.

151. Géniaux H. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et situations à risque. *Actual Pharm.* 1 mai 2024;63(636):39-43.
152. Madsen C, Würtzen G, Carstensen J. Short-term toxicity study in rats dosed with menthone. *Toxicol Lett.* juill 1986;32(1-2):147-52.
153. Thorup I, Würtzen G, Carstensen J, Olsen P. Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol. *Toxicol Lett.* 1 déc 1983;19(3):207-10.
154. Thorup I, Würtzen G, Carstensen J, Olsen P. Short term toxicity study in rats dosed with peppermint oil. *Toxicol Lett.* 1 déc 1983;19(3):211-5.
155. Use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/use-herbal-medicinal-products-containing-pulegone-menthofuran-scientific-guideline>
156. Mølck AM, Poulsen M, Tindgard Lauridsen S, Olsen P. Lack of histological cerebellar changes in Wistar rats given pulegone for 28 days. Comparison of immersion and perfusion tissue fixation. *Toxicol Lett.* 31 mars 1998;95(2):117-22.
157. Millet Y, Jouglard J, Steinmetz MD, Tognetti P, Joanny P, Arditti J. Toxicity of Some Essential Plant Oils. Clinical and Experimental Study. *Clin Toxicol.* janv 1981;18(12):1485-98.
158. Höld K, Sirisoma N, Sparks S, Casida J. Metabolism and mode of action of cis- and trans -3-pinanes (the active ingredients of hyssop oil). *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* 1 avr 2002;32:251-65.
159. ISO 9841:2013(fr), Huile essentielle d'hysope (*Hyssopus officinalis* L. ssp. *officinalis*) [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:57475:fr>
160. Millet Y, Tognetti P, Lavaire-Perlovisi M, Steinmetz MD, Arditti J, Jouglard J. Etude expérimentale des propriétés toxiques convulsivantes des essences de sauge et d'hysope du commerce. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1979;9(1):12-8.
161. Höld KM, Sirisoma NS, Casida JE. Detoxification of alpha- and beta-Thujones (the active ingredients of absinthe): site specificity and species differences in cytochrome P450 oxidation in vitro and in vivo. *Chem Res Toxicol.* mai 2001;14(5):589-95.
162. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone. 2012; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-thujone-revision-1_en.pdf
163. Pinto-Scognamiglio, W. Effetti del tujone sull'attività spontanea e sul comportamento condizionato dell ratto. *Boll Chim Farm.* 1968;107:780-91.

164. Margaria R. Acute and sub-acute toxicity study on thujone. Unpubl Rep Inst Fisiol Univ Milano Cited CoE Datasheet RD 4214-44 1999. 1963;
165. Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL. Poison on Line — Acute Renal Failure Caused by Oil of Wormwood Purchased through the Internet. *N Engl J Med*. 18 sept 1997;337(12):825-7.
166. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Salvia officinalis* L., folium and *Salvia officinalis* L., aetheroleum. 20 sept 2016; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1_en.pdf
167. Manoguerra AS, Erdman AR, Wax PM, Nelson LS, Martin Caravati E, Cobaugh DJ, et al. Camphor Poisoning: an Evidence-Based Practice Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clin Toxicol*. janv 2006;44(4):357-70.
168. Gibson DE, Moore GP, Pfaff JA. Camphor ingestion. *Am J Emerg Med*. 1 janv 1989;7(1):41-3.
169. Reid FM. Accidental camphor ingestion. *JACEP*. août 1979;8(8):339-40.
170. Tekin HG, Gökben S, Serdaroğlu G. Seizures due to high dose camphor ingestion. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş*. 1 déc 2015;50(4):248-50.
171. Skoglund RR, Ware LL, Schanberger JE. Prolonged Seizures due to Contact and Inhalation Exposure to Camphor: A Case Report. *Clin Pediatr (Phila)*. oct 1977;16(10):901-2.
172. Leuschner J. Reproductive toxicity studies of D-camphor in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung*. 1 févr 1997;47(2):124-8.
173. Wenzel DG, Ross CR. Central Stimulating Properties of Some Terpenones**School of Pharmacy, University of Kansas, Lawrence. *J Am Pharm Assoc Sci Ed*. févr 1957;46(2):77-82.
174. Bakerink JA, Gospe SM, Dimand RJ, Eldridge MW. Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. *Pediatrics*. nov 1996;98(5):944-7.
175. Anderson IB. Pennyroyal Toxicity: Measurement of Toxic Metabolite Levels in Two Cases and Review of the Literature. *Ann Intern Med*. 15 avr 1996;124(8):726.
176. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Public statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran. 2016; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-pulegone-and-menthofuran-revision-1_en.pdf
177. Čulić M, Keković G, Grbić G, Martac L, Soković M, Podgorac J, et al. Wavelet and fractal analysis of rat brain activity in seizures evoked by camphor essential oil and 1,8-cineole. *Gen Physiol Biophys*. 1 janv 2009;28 Spec No:33-40.

178. Bahr TA, Rodriguez D, Beaumont C, Allred K. The Effects of Various Essential Oils on Epilepsy and Acute Seizure: A Systematic Review. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 22 mai 2019;2019:6216745.
179. Spoerke D, Vandenberg S, Smolinske S, Kulig K, Rumack B. Eucalyptus oil: 14 cases of exposure. *Vet Hum Toxicol*. 1 mai 1989;31:166-8.
180. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum. 25 mars 2014; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-eucalyptus-globulus-labill-eucalyptus-polybractea-rt-baker-andor-eucalyptus-smithii-rt-baker-aetheroleum_en.pdf
181. Skalli S, Bencheikh RS. Epileptic seizure induced by fennel essential oil. *Epileptic Disord*. sept 2011;13(3):345-7.
182. Karimzadeh F, Hosseini M, Mangeng D, Alavi H, Hassanzadeh GR, Bayat M, et al. Anticonvulsant and neuroprotective effects of *Pimpinella anisum* in rat brain. *BMC Complement Altern Med*. 18 juin 2012;12(1):76.
183. Pourgholami MH, Majzoub S, Javadi M, Kamalinejad M, Fanaee GH, Sayyah M. The fruit essential oil of *Pimpinella anisum* exerts anticonvulsant effects in mice. *J Ethnopharmacol*. août 1999;66(2):211-5.
184. Aprotosoai AC, Costache II, Miron A. Anethole and Its Role in Chronic Diseases. In: Gupta SC, Prasad S, Aggarwal BB, éditeurs. *Drug Discovery from Mother Nature* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 22 août 2024]. p. 247-67. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 929). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-41342-6_11
185. Buchbauer G, Jirovetz L, Jäger W. Aromatherapy: Evidence for Sedative Effects of the Essential Oil of Lavender after Inhalation. *Z Für Naturforschung C*. 1 déc 1991;46(11-12):1067-72.
186. Komori T, Matsumoto T, Motomura E, Shiroyama T. The Sleep-Enhancing Effect of Valerian Inhalation and Sleep-Shortening Effect of Lemon Inhalation. *Chem Senses*. 1 oct 2006;31(8):731-7.
187. da Guedes E, Ribeiro LR, Carneiro CA, Santos AMF, Brito Monteiro Á, de Andrade HHN, et al. Anticonvulsant Activity of trans-Anethole in Mice. *BioMed Res Int*. 2022;2022(1):9902905.
188. Chowdhury R, Bhuia MdS, Al Hasan MdS, Ansari SA, Ansari IA, Gurgel APAD, et al. Anticonvulsant effect of (\pm) citronellal possibly through the GABAergic and voltage-gated sodium channel receptor interaction pathways: *In vivo* and *in silico* studies. *Neurochem Int*. 1 mai 2024;175:105704.
189. de Sousa DP, Gonçalves JCR, Quintans-Júnior L, Cruz JS, Araújo DAM, de Almeida RN. Study of anticonvulsant effect of citronellol, a monoterpene alcohol, in rodents. *Neurosci Lett*. 3 juill 2006;401(3):231-5.

190. Sharma M, Rauniar GP, Das BP. Experimental study of various central nervous system effects of eugenol in mice and rats. *Health Renaiss.* 4 déc 2012;10(3):208-14.
191. Souto-Maior FN, Fonsêca DV da, Salgado PRR, Monte L de O, de Sousa DP, de Almeida RN. Antinociceptive and anticonvulsant effects of the monoterpene linalool oxide. *Pharm Biol.* 1 janv 2017;55(1):63-7.
192. Zhang XB, Jiang P, Gong N, Hu XL, Fei D, Xiong ZQ, et al. A-Type GABA Receptor as a Central Target of TRPM8 Agonist Menthol. *PLOS ONE.* 13 oct 2008;3(10):e3386.
193. Sancheti J, Shaikh MF, Chaudhari R, Somani G, Patil S, Jain P, et al. Characterization of anticonvulsant and antiepileptogenic potential of thymol in various experimental models. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1 janv 2014;387(1):59-66.
194. Quintans-Júnior LJ, Guimarães AG, Araújo1 BES, Oliveira GF, Santana MT, Moreira FV, et al. Carvacrol, (-)-borneol and citral reduce convulsant activity in rodents. *Afr J Biotechnol.* 2010;9(39):6566-72.
195. Hagan EC, Jenner PM, Jones Wml, Fitzhugh OG, Long EL, Brouwer JG, et al. Toxic properties of compounds related to safrole. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 janv 1965;7(1):18-24.
196. Taylor JM, Jenner PM, Jones WI. A comparison of the toxicity of some allyl, propenyl, and propyl compounds in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* juill 1964;6(4):378-87.
197. Scientific Committee on Food, European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the presence of safrole (1-allyl-3,4-methylene dioxy benzene) in flavourins and other food ingredients with flavouring properties. 9 janv 2002; Disponible sur: https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/sci-com_scf_out116_en.pdf
198. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. 2023; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole-revision-1_en.pdf
199. Gori L, Gallo E, Mascherini V, Mugelli A, Vannacci A, Firenzuoli F. Can Estragole in Fennel Seed Decoctions Really Be Considered a Danger for Human Health? A Fennel Safety Update. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012(1):860542.
200. Levorato S, Dominici L, Fatigoni C, Zadra C, Pagiotti R, Moretti M, et al. In vitro toxicity evaluation of estragole-containing preparations derived from *Foeniculum vulgare* Mill. (fennel) on HepG2 cells. *Food Chem Toxicol.* janv 2018;111:616-22.
201. Miller EC, Swanson AB, Phillips DH, Fletcher L, Liem A, Miller JA. Structure-Activity Studies of the Carcinogenicities in the Mouse and Rat of Some Naturally Occurring and Synthetic Alkenylbenzene Derivatives Related to Safrole and Estragole1. *Cancer Res.* 1 mars 1983;43(3):1124-34.

202. Mizutani T, Satoh K, Nomura H, Nakanishi K. Hepatotoxicity of eugenol in mice depleted of glutathione by treatment with DL-buthionine sulfoximine. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* [Internet]. 1 févr 1991 [cité 12 sept 2024]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Hepatotoxicity-of-eugenol-in-mice-depleted-of-by-Mizutani-Satoh/5e88c7ef0a98f982279537b893a407d7663324ed>
203. Janes SEJ, Price CSG, Thomas D. Essential oil poisoning: N-acetylcysteine for eugenol-induced hepatic failure and analysis of a national database. *Eur J Pediatr*. 1 août 2005;164(8):520-2.
204. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry, flos and *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry, floris aetheroleum. 13 sept 2011; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-syzygium-aromaticum-l-merrill-et-lm-perry-flos-and-syzygium-aromaticum-l-merrill-et-lm-perry-floris-aetheroleum_en.pdf
205. Nagababu E, Sesikeran B, Lakshmaiah N. The Protective Effects of Eugenol on Carbon Tetrachloride induced Hepatotoxicity in Rats. *Free Radic Res*. 1 janv 1995;23(6):617-27.
206. Lister INE, Ginting CN, Girsang E, Amansyah A, Chiuman L, Yanti NLWE, et al. Hepatoprotective effect of Eugenol on Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in HepG2 cells. *J Phys Conf Ser*. nov 2019;1374(1):012009.
207. Joint Expert Committee on Food Additives, éditeur. Evaluation of certain food additives: sixty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva; 2006. 145 p. (WHO technical report series).
208. Özbek H, Ugras S, Dülger H, Bayram İ, Tuncer I, Ozturk G, et al. Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil. *Fitoterapia*. 1 mai 2003;74:317-9.
209. Joint Expert Committee on Food Additives, World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives. WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 42 [Internet]. Geneva; 1999 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je02.htm>
210. Zhu R, Liu H, Liu C, Wang L, Ma R, Chen B, et al. Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacol Res*. 1 mai 2017;122.
211. Swales NJ, Caldwell J. Studies on *trans*-cinnamaldehyde II: Mechanisms of cytotoxicity in rat isolated hepatocytes. *Toxicol In Vitro*. 1 févr 1996;10(1):37-42.
212. Sanyal R, Darroudi F, Parzefall W, Nagao M, Knasmüller S. Inhibition of the genotoxic effects of heterocyclic amines in human derived hepatoma cells by dietary bioantimutagens. *Mutagenesis*. 1997;12(4):297-303.
213. Mereto E, Brambilla-Campart G, Ghia M, Martelli A, Brambilla G. Cinnamaldehyde-induced micronuclei in rodent liver. *Mutat Res Toxicol*. 1 juill 1994;322(1):1-8.

214. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *vulgaris zygis* L., herba. 12 nov 2013; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-vulgaris-zygis-l-herba_en.pdf
215. Stamatii A, Bonsi P, Zucco F, Moezelaar R, Alakomi HL, von Wright A. Toxicity of Selected Plant Volatiles in Microbial and Mammalian Short-term Assays. *Food Chem Toxicol.* 1 août 1999;37(8):813-23.
216. Llana-Ruiz-Cabello M, Gutiérrez-Praena D, Puerto M, Pichardo S, Jos Á, Cameán AM. *In vitro* pro-oxidant/antioxidant role of carvacrol, thymol and their mixture in the intestinal Caco-2 cell line. *Toxicol In Vitro.* 1 juin 2015;29(4):647-56.
217. Manabe A, Nakayama S, Sakamoto K. Effects of Essential Oils on Erythrocytes and Hepatocytes from Rats and Dipalmitoyl Phosphatidylcholine-Liposomes. *Jpn J Pharmacol.* 1987;44(1):77-84.
218. Yürüktümen A, Hocaoglu N, Ersel M, Özşaraç M, Kiyani S. Acute hepatitis associated with *Thymus Vulgaris* oil ingestion: Case report. *Turk Acil Tip Derg [Internet].* 2011 [cité 16 sept 2024];11(2). Disponible sur: <https://avesis.deu.edu.tr/yayin/30529079-4d36-43e0-9341-480f84e47d3e/acute-hepatitis-associated-with-thymus-vulgaris-oil-ingestion-case-report>
219. Palabiyik S, Karakus E, Halici Z, Cadirci E, Bayir Y, Ayaz G, et al. The protective effects of carvacrol and thymol against paracetamol-induced toxicity on human hepatocellular carcinoma cell lines (HepG2). *Hum Exp Toxicol.* 1 déc 2016;35(12):1252-63.
220. Canbek M, Uyanoglu M, Bayramoglu G, Senturk H, Erkasap N, Koken T, et al. Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver. *Phytomedicine.* 20 juin 2008;15(6):447-52.
221. Jiménez J, Navarro MC, Montilla MP, Martín A, Martínez A. *Thymus zygis* Oil: Its Effects on CCl₄-Induced Hepatotoxicity and Free Radical Scavenger Activity. *J Essent Oil Res.* 1 mars 1993;5(2):153-8.
222. Alam K, Nagi MN, Badary OA, Al-shabanah OA, Al-rikabi AC, Al-bekairi AM. THE PROTECTIVE ACTION OF THYMOL AGAINST CARBON TETRACHLORIDE HEPATOTOXICITY IN MICE. *Pharmacol Res.* 1 août 1999;40(2):159-63.
223. Imran M, Aslam M, Alsagaby SA, Saeed F, Ahmad I, Afzaal M, et al. Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review. *Food Sci Nutr.* 2022;10(11):3544-61.
224. Ban F, Hu L, Zhou XH, Zhao Y, Mo H, Li H, et al. Inverse molecular docking reveals a novel function of thymol: Inhibition of fat deposition induced by high-dose glucose in *Caenorhabditis elegans*. *Food Sci Nutr.* 2021;9(8):4243-53.
225. Joint Expert Committee on Food Additives, World Health Organization. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [Internet]. 2000 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_2274.htm

226. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol*. 2006;25 Suppl 1:29-127.
227. Klein AH, Carstens MI, Carstens E. Eugenol and carvacrol induce temporally desensitizing patterns of oral irritation and enhance innocuous warmth and noxious heat sensation on the tongue. *PAIN®*. 1 oct 2013;154(10):2078-87.
228. Kanerva L. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. *Am J Contact Dermat*. juin 2001;12(2):83-7.
229. de Oliveira MLM, Bezerra BMO, Leite LO, Girão VCC, Nunes-Pinheiro DCS. Topical continuous use of *Lippia sidoides* Cham. essential oil induces cutaneous inflammatory response, but does not delay wound healing process. *J Ethnopharmacol*. 11 avr 2014;153(1):283-9.
230. Demirci F, Paper DH, Franz G, Başer KHC. Investigation of the *Origanum onites* L. Essential Oil Using the Chorioallantoic Membrane (CAM) Assay. *J Agric Food Chem*. 1 janv 2004;52(2):251-4.
231. Eiermann HJ, Larsen W, Maibach HI, Taylor JS, Maibach HI, Adams RM, et al. Prospective study of cosmetic reactions: 1977-1980. *J Am Acad Dermatol*. 1 mai 1982;6(5):909-17.
232. Frosch PJ, Pilz B, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, et al. Patch testing with fragrances: results of a multicenter study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes. *Contact Dermatitis*. nov 1995;33(5):333-42.
233. Tyystjärvi E. 18 - Phototoxicity. In: Noodén LD, éditeur. *Plant Cell Death Processes* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2004 [cité 22 sept 2024]. p. 271-83. Disponible sur: mmizuta
234. Messer A, Raquet N, Lohr C, Schrenk D. Major furocoumarins in grapefruit juice II: Phototoxicity, photogenotoxicity, and inhibitory potency vs. cytochrome P450 3A4 activity. *Food Chem Toxicol*. 1 mars 2012;50(3):756-60.
235. Cluzel M, Hais G, Irizar A, Lenouvel V, Nash JF, Penichot C, et al. Absence of phototoxicity/photirritation potential of bergamottin determined *In Vitro* using OECD TG 432. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1 déc 2022;136:105281.
236. Kavli G, Raa J, Johnson BE, Volden G, Haugsbø S. Furocoumarins of *Heracleum Laciniatum*: isolation, phototoxicity, absorption and action spectra studies. *Contact Dermatitis*. août 1983;9(4):257-62.
237. Pollution de l'air intérieur - Que valent les sprays, les plantes d'intérieur et les purificateurs d'air ? - Enquête - UFC-Que Choisir [Internet]. 2014 [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/enquete-pollution-de-l-air-interieur-que-valent-les-sprays-les-plantes-d-interieur-et-les-purificateurs-d-air-n5803/>
238. ANSES. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 30 sept 2024]. Sprays et diffuseurs à base

d'huiles essentielles : l'Anses appelle à la vigilance. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/sprays-et-diffuseurs-base-dhuiles-essentielles-lanses-appelle-la-vigilance>

239. Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. Differences in nasal irritant sensitivity by age, gender, and allergic rhinitis status. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 oct 2003;76(8):577-83.
240. Clausen PA, Wilkins CK, Wolkoff P, Nielsen GD. Chemical and biological evaluation of a reaction mixture of *R*-(+)-limonene/ozone. *Environ Int*. 1 juin 2001;26(7):511-22.
241. Nielsen GD, Larsen ST, Hougaard KS, Hammer M, Wolkoff P, Clausen PA, et al. Mechanisms of Acute Inhalation Effects of (+) and(-)- α -Pinene in BALB/c Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(6):420-8.
242. 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*. 18 août 1998;72(8):514-23.
243. Larsen ST, Hougaard KS, Hammer M, Alarie Y, Wolkoff P, Clausen PA, et al. Effects of *R*-(+)-and *S*-(-)-limonene on the respiratory tract in mice. *Hum Exp Toxicol*. août 2000;19(8):457-66.
244. Jukka-Pekka Kasanen ALP Pertti Pasanen, Jyrki Liesivuori, Veli Matti Kosma, Yves Alarie. Evaluation of Sensory Irritation of 3-Carene and Turpentine, and Acceptable Levels of Monoterpenes in Occupational and Indoor Environment. *J Toxicol Environ Health A*. 1 mai 1999;57(2):89-114.
245. Norbäck D, Björnsson E, Janson C, Widström J, Boman G. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med*. juin 1995;52(6):388-95.
246. Hedenstierna G, Alexandersson R, Wimander K, Rosén G. Exposure to terpenes: Effects on pulmonary function. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 mars 1983;51(3):191-8.
247. Kamin W, Kieser M. Pinimenthol ointment in patients suffering from upper respiratory tract infections - a post-marketing observational study. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. déc 2007;14(12):787-91.
248. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - CALYPTOL INHALANT, émulsion pour inhalation par fumigation [Internet]. 2021 [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60253606&typedoc=R>
249. Sudhoff H, Klenke C, Greiner JFW, Müller J, Brotzmann V, Ebmeyer J, et al. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PloS One*. 2015;10(7):e0133040.

250. Begrow F, Böckenholt C, Ehmen M, Wittig T, Verspohl EJ. Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Adv Ther. avr* 2012;29(4):350-8.
251. 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. déc* 1987;37(12):1378-81.
252. Nascimento NRF, Refosco RMDC, Vasconcelos ECF, Kerntopf MR, Santos CF, Batista FJA, et al. 1,8-Cineole induces relaxation in rat and guinea-pig airway smooth muscle. *J Pharm Pharmacol. mars* 2009;61(3):361-6.
253. Juergens UR, Stöber M, Vetter H. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes in vitro. *Eur J Med Res. 17 nov* 1998;3(11):508-10.
254. Juergens LJ, Worth H, Juergens UR. New Perspectives for Mucolytic, Anti-inflammatory and Adjunctive Therapy with 1,8-Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach. *Adv Ther. 1 mai* 2020;37(5):1737-53.
255. Galan D, Ezeudu N, Garcia J, Geronimo C, Berry N, Malcolm B. Eucalyptol (1,8-cineole): an underutilized ally in respiratory disorders? *J Essent Oil Res. 26 janv* 2020;32:1-8.
256. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Regges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med. 1 mars* 2003;97(3):250-6.
257. Worth H, Dethlefsen U. Patients with Asthma Benefit from Concomitant Therapy with Cineole: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *J Asthma. oct* 2012;49(8):849-53.
258. Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respir Res. 22 juill* 2009;10(1):69.
259. dos Santos MA, Santos Galvão CE, Morato Castro F. Menthol-induced asthma: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol. 2001;11(1):56-8.*
260. Masubuchi R, Watanabe S, Satou T. Effects of Inhalation of Geranium Essential Oil on Blood Pressure and Heart Rate in Mice. *Nat Prod Commun. 1 oct* 2019;14(10):1934578X19881534.
261. Romine IJ, Bush AM, Geist CR. Lavender Aromatherapy in Recovery from Exercise. *Percept Mot Skills. 1 juin* 1999;88(3):756-8.
262. Kim IH, Kim C, Seong K, Hur MH, Lim HM, Lee MS. Essential Oil Inhalation on Blood Pressure and Salivary Cortisol Levels in Prehypertensive and Hypertensive Subjects. *Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012(1):984203.*

263. Todorov S, Philianos S, Petkov V, Harvala C, Zamfirova R, Olimpiou H. Experimental pharmacological study of three species from genus *Salvia*. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 1984;10(2):13-20.
264. Amini L, Mojab F, Jahanfar S, Sepidarkish M, Raofi Z, Maleki-Hajiagha A. Efficacy of *Salvia officinalis* extract on the prevention of insulin resistance in euglycemic patients with polycystic ovary syndrome: A double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 1 janv 2020;48:102245.
265. Kensara O, ElSawy N, El-shemi A, Header E, Elsayy N. Thymus vulgaris supplementation attenuates blood pressure and aorta damage in hypertensive rats. *J Med Plant Res.* 17 mars 2013;7:669-76.
266. Aydin Y, Kutlay Ö, Ari S, Duman S, Uzuner K, Aydin S. Hypotensive Effects of Carvacrol on the Blood Pressure of Normotensive Rats. *Planta Med.* 9 oct 2007;73:1365-71.
267. Futami T. [Actions and mechanisms of counterirritants on the muscular circulation]. *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacol Jpn.* 1 mars 1984;83(3):219-26.
268. Fernández LF, Palomino OM, Frutos G. Effectiveness of *Rosmarinus officinalis* essential oil as antihypotensive agent in primary hypotensive patients and its influence on health-related quality of life. *J Ethnopharmacol.* 10 janv 2014;151(1):509-16.
269. Sayorwan W. Effects of Inhaled Rosemary Oil on Subjective Feelings and Activities of the Nervous System. *Sci Pharm.* 2013;81(2):531-42.
270. Coombs HC, Pike FH. RESPIRATORY AND CARDIO-VASCULAR CHANGES IN THE CAT DURING CONVULSIONS OF EXPERIMENTAL ORIGIN. *Am J Physiol-Leg Content.* 1 avr 1931;97(1):92-106.
271. Yarosh AM, Tonkovtseva VV, Grigoriev PE, Batura IA. [Impact of essential oil vapors inhalation on blood pressure in patients with hypertension]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 1 janv 2023;100(2):22-30.
272. Tanen DA, Danish DC, Reardon JM, Chisholm CB, Matteucci MJ, Riffenburgh RH. Comparison of Oral Aspirin Versus Topical Applied Methyl Salicylate for Platelet Inhibition. *Ann Pharmacother.* oct 2008;42(10):1396-401.
273. Yip ASB, Chow WH, Tai YT, Cheung KL. Adverse effect of topical methylsalicylate ointment on warfarin anticoagulation: an unrecognized potential hazard. *Postgrad Med J.* 1 mai 1990;66(775):367-9.
274. Bordia A. Effect of garlic on human platelet aggregation in vitro arun bordia. *Atherosclerosis.* 1 août 1978;30(4):355-60.
275. Chan K chi, Hsu C chin, Yin M chin. Protective effect of three diallyl sulphides against glucose-induced erythrocyte and platelet oxidation, and ADP-induced platelet aggregation. *Thromb Res.* 15 déc 2002;108(5):317-22.

276. Tognolini M, Ballabeni V, Bertoni S, Bruni R, Impicciatore M, Barocelli E. Protective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil and anethole in an experimental model of thrombosis. *Pharmacol Res.* 1 sept 2007;56(3):254-60.
277. Enomoto S, Asano R, Iwahori Y, Narui T, Okada Y, Singab ANB, et al. Hematological Studies on Black Cumin Oil from the Seeds of *Nigella sativa* L. *Biol Pharm Bull.* 2001;24(3):307-10.
278. Huang J, Wang S, Luo X, Xie Y, Shi X. Cinnamaldehyde reduction of platelet aggregation and thrombosis in rodents. *Thromb Res.* 1 janv 2007;119(3):337-42.
279. Lee HS. Anticoagulant Properties of Compounds Derived from Fennel (*Foeniculum vulgare* Gaertner) Fruits. *Food Sci Biotechnol.* 2006;15(5):763-7.
280. Rasheed A, Laekeman GM, Vlietinck AJ, Janssens J, Hatfield G, Totte J, et al. Pharmacological Influence of Nutmeg and Nutmeg Constituents on Rabbit Platelet Function. *Planta Med.* 26 févr 2007;50:222-6.
281. Elmusa F, Elmusa M. Mini-Review on Coumarins: Sources, Biosynthesis, Bioactivity, Extraction and Toxicology. *J Turk Chem Soc Sect Chem.* 30 août 2024;11(3):933-44.
282. Venugopala KN, Rashmi V, Odhav B. Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *BioMed Res Int.* janv 2013;2013(1):963248.
283. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle d'Hélichryse. *Actual Pharm.* 1 juin 2017;56(567):51-4.
284. Tabanca N, Khan SI, Bedir E, Annavarapu S, Willett K, Khan IA, et al. Estrogenic Activity of Isolated Compounds and Essential Oils of *Pimpinella* Species from Turkey, Evaluated using a Recombinant Yeast Screen. *Planta Med.* août 2004;70(8):728-35.
285. Howes MJR, Houghton PJ, Barlow DJ, Pocock VJ, Milligan SR. Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54(11):1521-8.
286. Devi K, Vanithakumari G, Anusya S, Mekala N, Malini T, Elango V. EFFECT OF FOENICULUM VULGARE SEED EXTRACT ON MAMMARY GLANDS AND OVIDUCTS OF OVARIECTOMISED RATS. *Anc Sci Life.* 1985;5(2):129-32.
287. Melzig MF, Möller I, Jarry H. New investigations on the in-vitro-pharmacological effect of essential oils on fruits of Apiaceae. *Z Für Phytother.* 2003;24(3):112-6.
288. ANSES. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'utilisation d'huiles essentielles de Melaleuca dans la composition des compléments alimentaires ». 2020;80.
289. Simões BM, Kohler B, Clarke RB, Stringer J, Novak-Frazer L, Young K, et al. Estrogenicity of essential oils is not required to relieve symptoms of urogenital atrophy in breast cancer survivors. *Ther Adv Med Oncol.* 1 janv 2018;10:1758835918766189.

290. Naeem M, Iqbal MO, Khan H, Ahmed MM, Farooq M, Aadil MM, et al. A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer. *Molecules*. janv 2022;27(11):3412.
291. Akiel MA, Alshehri OY, Aljihani SA, Almuaysib A, Bader A, Al-Asmari AI, et al. Viridiflorol induces anti-neoplastic effects on breast, lung, and brain cancer cells through apoptosis. *Saudi J Biol Sci*. févr 2022;29(2):816-21.
292. Sashidhara KV, Rosaiah JN, Kumar A, Bid HK, Konwar R, Chattopadhyay N. Cell growth inhibitory action of an unusual labdane diterpene, 13-epi-sclareol in breast and uterine cancers in vitro. *Phytother Res*. 2007;21(11):1105-8.
293. Zhang K, Yao L. Anxiolytic Effect of Cedrol on Behavior and Brain Neurotransmitter Levels of Female Mice. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(9):1575-80.
294. Yan Q ying, Lv J lu, Shen X yi, Ou-Yang X nan, Yang J zhen, Nie R fang, et al. Patchouli alcohol as a selective estrogen receptor β agonist ameliorates AD-like pathology of APP/PS1 model mice. *Acta Pharmacol Sin*. sept 2022;43(9):2226-41.
295. Santha S, Bommareddy A, Rule B, Guillermo R, Kaushik RS, Young A, et al. Antineoplastic effects of α -santalol on estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer cells through cell cycle arrest at G2/M phase and induction of apoptosis. *PloS One*. 2013;8(2):e56982.
296. Kucharska M, Frydrych B, Wesolowski W, Szymanska JA, Kilanowicz A. A Comparison of the Composition of Selected Commercial Sandalwood Oils with the International Standard. *Molecules*. janv 2021;26(8):2249.
297. Pick H, Etter S, Baud O, Schmauder R, Bordoli L, Schwede T, et al. Dual Activities of Odorants on Olfactory and Nuclear Hormone Receptors *. *J Biol Chem*. 30 oct 2009;284(44):30547-55.
298. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal Gynecomastia Linked to Lavender and Tea Tree Oils. *N Engl J Med*. 1 févr 2007;356(5):479-85.
299. Nielsen JB. What you see may not always be what you get – Bioavailability and extrapolation from in vitro tests. *Toxicol In Vitro*. 1 juin 2008;22(4):1038-42.
300. Cross SE, Russell M, Southwell I, Roberts MS. Human skin penetration of the major components of Australian tea tree oil applied in its pure form and as a 20% solution in vitro. *Eur J Pharm Biopharm*. 1 mai 2008;69(1):214-22.
301. Nielsen JB, Nielsen F. Topical use of tea tree oil reduces the dermal absorption of benzoic acid and methiocarb. *Arch Dermatol Res*. 1 mars 2006;297(9):395-402.
302. Soltani M, Moghimian M, Abtahi-Eivary SH, Shokoohi M. The Protective Effect of *Matricaria chamomilla* Extract on Histological Damage and Oxidative Stress Induced by Torsion/Detorsion in Adult Rat Ovary. *Int J Womens Health Reprod Sci*. 1 juill 2017;5:187-92.

303. Gradolatto A, Basly JP, Berges R, Teyssier C, Chagnon MC, Siess MH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of apigenin in female and male rats after a single oral administration. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. janv 2005;33(1):49-54.
304. Innocenti G, Vegeto E, Dall'Acqua S, Ciana P, Giorgetti M, Agradi E, et al. In vitro estrogenic activity of *Achillea millefolium* L. *Phytomedicine*. 19 févr 2007;14(2):147-52.
305. Johari H, Sharifi E, Mardan M, Kafilzadeh F, Hemayatkhah V, Kargar H, et al. The Effects of a Hydroalcoholic Extract of *Matricaria chamomilla* Flower on the Pituitary-Gonadal Axis and Ovaries of Rats. *Int J Endocrinol Metab*. 8 janv 2012;9:330-4.
306. Hameed IH, Mohammed GJ, Kamal SA. A Review: Uses and Pharmacological Activity of *Matricaria Chamomilla*. *Indian J Public Health Res Dev*. 2018;9(3):200.
307. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum - Final. 7 juill 2015; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-and-matricaria-recutita-l-aetheroleum-first-version_en.pdf-0
308. Kumar G, Behera B. Exploring the Benefits of Jatamansi (*Nardostachys jatamansi*): A Comprehensive Review. 19 avr 2023;
309. Sharma N, Sharma AR, Nepal Academy of Science and Technology (NAST), Khumaltar, Lalitpur, Nepal, Patel BD, National Ayurveda Research and Training Centre, Kirtipur, Kathmandu, Nepal, Shrestha K, et al. Investigation on phytochemical, antimicrobial activity and essential oil constituents of *Nardostachys jatamansi* DC. in different regions of Nepal. *J Coast Life Med*. janv 2016;4(1):56-60.
310. Choi SY, Kang P, Lee HS, Seol GH. Effects of Inhalation of Essential Oil of *Citrus aurantium* L. var. *amara* on Menopausal Symptoms, Stress, and Estrogen in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. Liu P, éditeur. *Evid Based Complement Alternat Med*. janv 2014;2014(1):796518.
311. Perry NSL, 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*. 18 févr 2010;53(10):1347-56.
312. Porres-Martínez M, Carretero Accame ME, Gómez-Serranillos Cuadrado MP. Pharmacological activity of *Salvia lavandulifolia* and chemical components of its essential oil. A Review. *LAZAROA*. 23 déc 2013;34(1):237-54.
313. VIDAL [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Sauge officinale - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/sauge-officinale-salvia-officinalis.html>
314. Elgayed SH, Afify EA, Amin HA, Abdellatif AAH. Estrogenic Effect of *Salvia officinalis* Extract on Reproductive Function of Female Mice and Identification of Its Phenolic Content. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2021;24(10):1654-63.

315. Sabry MM, Abdel-Rahman RF, El-Shenawy SM, Hassan AM, El-Gayed SH. Estrogenic activity of Sage (*Salvia officinalis* L.) aerial parts and its isolated ferulic acid in immature ovariectomized female rats. *J Ethnopharmacol.* 10 janv 2022;282:114579.
316. Topcu G, Gören A. Biological Activity of Diterpenoids Isolated from Anatolian Lamiaceae Plants. In 2007 [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Biological-Activity-of-Diterpenoids-Isolated-from-Topcu-G%C3%B6ren/ff4b729d3b186a6a2033f628fb8762bb19ef195b>
317. Zehetner P, Höferl M, Buchbauer G. Essential oil components and cytochrome P450 enzymes: a review. *Flavour Fragr J.* 2019;34(4):223-40.
318. Hiroi T, Miyazaki Y, Kobayashi Y, Imaoka S, Funae Y. Induction of hepatic P450s in rat by essential wood and leaf oils. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* mai 1995;25(5):457-67.
319. Kim NH, Hyun SH, Jin CH, Lee SK, Lee DW, Jeon TW, et al. Pretreatment with 1,8-cineole potentiates thioacetamide-induced hepatotoxicity and immunosuppression. *Arch Pharm Res.* juill 2004;27(7):781-9.
320. Miyazawa M, Shindo M, Shimada T. Oxidation of 1,8-cineole, the monoterpene cyclic ether originated from eucalyptus polybractea, by cytochrome P450 3A enzymes in rat and human liver microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* févr 2001;29(2):200-5.
321. Zhang W, Lim L. Effects of Spice Constituents on P-Glycoprotein-Mediated Transport and CYP3A4-Mediated Metabolism in Vitro. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 1 août 2008;36:1283-90.
322. Chen J ya, Huang X tao, Wang J jun, Chen Y. *In vivo* effect of borneol on rat hepatic CYP2B expression and activity. *Chem Biol Interact.* 5 janv 2017;261:96-102.
323. Li Lin A, Shangari N, Chan TS, Remirez D, O'Brien PJ. Herbal monoterpene alcohols inhibit propofol metabolism and prolong anesthesia time. *Life Sci.* 30 mai 2006;79(1):21-9.
324. Seo KA, Kim H, Ku HY, Ahn HJ, Park SJ, Bae SK, et al. The monoterpenoids citral and geraniol are moderate inhibitors of CYP2B6 hydroxylase activity. *Chem Biol Interact.* 11 août 2008;174(3):141-6.
325. Bae SK, Cao S, Seo KA, Kim H, Kim MJ, Shon JH, et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Catalyzes the Formation of Pharmacologically Active Sibutramine Metabolites in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 12 mai 2008 [cité 15 nov 2024]; Disponible sur: <https://dmd.aspetjournals.org/content/early/2008/05/12/dmd.108.020727>
326. Gyoubu K, Miyazawa and M. In Vitro Metabolism of (-)-Camphor Using Human Liver Microsomes and CYP2A6. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(2):230-3.
327. Dong RH, Fang ZZ, Zhu L, Ge G, Cao YF, Li XB, et al. Identification of CYP isoforms involved in the metabolism of thymol and carvacrol in human liver microsomes (HLMs). *Pharm.* 1 déc 2012;67:1002-6.

328. Jeong HU, Kwon SS, Kong TY, Kim JH, Lee HS. Inhibitory Effects of Cedrol, β -Cedrene, and Thujopsene on Cytochrome P450 Enzyme Activities in Human Liver Microsomes. *J Toxicol Environ Health A*. 17 déc 2014;77(22-24):1522-32.
329. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci*. 18 janv 2006;78(8):856-61.
330. Chan J, Oshiro T, Thomas S, Higa A, Black S, Todorovic A, et al. Inactivation of CYP2A6 by the Dietary Phenylpropanoid trans-Cinnamic Aldehyde (Cinnamaldehyde) and Estimation of Interactions with Nicotine and Letrozole. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. avr 2016;44(4):534-43.
331. Nakahashi H, Yamamura Y, Usami A, Rangsunvigit P, Malakul P, Miyazawa M. Metabolism of (-)-cis- and (-)-trans-rose oxide by cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Biopharm Drug Dispos*. 2015;36(9):565-74.
332. Roffey SJ, Walker R, Gibson GG. Hepatic peroxisomal and microsomal enzyme induction by citral and linalool in rats. *Food Chem Toxicol*. janv 1990;28(6):403-8.
333. Li CC, Yu HF, Chang CH, Liu YT, Yao HT. Effects of lemongrass oil and citral on hepatic drug-metabolizing enzymes, oxidative stress, and acetaminophen toxicity in rats. *J Food Drug Anal*. 1 janv 2018;26(1):432-8.
334. De-Oliveira AC, Ribeiro-Pinto LF, Paumgarten JR. In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by beta-myrcene and other monoterpenoid compounds. *Toxicol Lett*. 16 juin 1997;92(1):39-46.
335. Jeurissen SMF, Punt A, Boersma MG, Bogaards JJP, Fiamegos YC, Schilter B, et al. Human cytochrome p450 enzyme specificity for the bioactivation of estragole and related alkenylbenzenes. *Chem Res Toxicol*. mai 2007;20(5):798-806.
336. Rompelberg CJ, Verhagen H, van Bladeren PJ. Effects of the naturally occurring alkenylbenzenes eugenol and trans-anethole on drug-metabolizing enzymes in the rat liver. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. sept 1993;31(9):637-45.
337. Han EH, Hwang YP, Jeong TC, Lee SS, Shin JG, Jeong HG. Eugenol inhibit 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced genotoxicity in MCF-7 cells: Bifunctional effects on CYP1 and NAD(P)H:quinone oxidoreductase. *FEBS Lett*. 20 févr 2007;581(4):749-56.
338. Yogalakshmi B, Viswanathan P, Anuradha CV. Investigation of antioxidant, anti-inflammatory and DNA-protective properties of eugenol in thioacetamide-induced liver injury in rats. *Toxicology*. 9 févr 2010;268(3):204-12.
339. Miyazawa M, Gyoubu K. Metabolism of (-)-fenchone by CYP2A6 and CYP2B6 in human liver microsomes. *Xenobiotica*. févr 2007;37(2):194-204.
340. Hagvall L, Baron JM, Börje A, Weidolf L, Merk H, Karlberg AT. Cytochrome P450-mediated activation of the fragrance compound geraniol forms potent contact allergens. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 déc 2008;233(2):308-13.

341. Maltzman TH, Christou M, Gould MN, Jefcoate C. Effects of monoterpenoids on in vivo DMBA-DNA adduct formation and on phase I hepatic metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*. 1 nov 1991;12(11):2081-7.
342. Miyazawa M, Shindo M, Shimada T. Metabolism of (+)- and (-)-Limonenes to Respective Carveols and Perillyl Alcohols by CYP2C9 and CYP2C19 in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1 mai 2002;30(5):602-7.
343. Nosková K, Dovrtělová G, Zendulka O, Řemínek R, Juřica J. The Effect of (-)-Linalool on the Metabolic Activity of Liver CYP Enzymes in Rats. *Physiol Res*. 28 déc 2016;S499-504.
344. MacDougall JM, Fandrick K, Zhang X, Serafin SV, Cashman JR. Inhibition of Human Liver Microsomal (S)-Nicotine Oxidation by (-)-Menthol and Analogues. *Chem Res Toxicol*. 1 août 2003;16(8):988-93.
345. Miyazawa M, Marumoto S, Takahashi T, Nakahashi H, Haigou R, Nakanishi K. Metabolism of (+)- and (-)-menthols by CYP2A6 in human liver microsomes. *J Oleo Sci*. 2011;60(3):127-32.
346. De-Oliveira ACAX, Fidalgo-Neto AA, Paumgarten FJR. In vitro inhibition of liver monooxygenases by β -ionone, 1,8-cineole, (-)-menthol and terpineol. *Toxicology*. 1 juill 1999;135(1):33-41.
347. Jeurissen SMF, Bogaards JJP, Boersma MG, ter Horst JPF, Awad HM, Fiamegos YC, et al. Human Cytochrome P450 Enzymes of Importance for the Bioactivation of Methyleugenol to the Proximate Carcinogen 1'-Hydroxymethyleugenol. *Chem Res Toxicol*. 1 janv 2006;19(1):111-6.
348. Jeong HG, Yun CH. Induction of Rat Hepatic Cytochrome P450 Enzymes by Myristicin. *Biochem Biophys Res Commun*. 26 déc 1995;217(3):966-71.
349. Yun CH, Lee HS, Lee HY, Yim SK, Kim KH, Kim E, et al. Roles of human liver cytochrome P450 3A4 and 1A2 enzymes in the oxidation of myristicin. *Toxicol Lett*. 3 févr 2003;137(3):143-50.
350. Jeurissen SMF, Bogaards JJP, Awad HM, Boersma MG, Brand W, Fiamegos YC, et al. Human Cytochrome P450 Enzyme Specificity for Bioactivation of Safrole to the Proximate Carcinogen 1'-Hydroxysafrole. *Chem Res Toxicol*. 1 sept 2004;17(9):1245-50.
351. Ueng YF, Hsieh CH, Don MJ. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by the natural hepatotoxin safrole. *Food Chem Toxicol*. 1 mai 2005;43(5):707-12.
352. Haigou R, Miyazawa M. Metabolism of (+)-Terpinen-4-ol by Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes. *J Oleo Sci*. 2012;61(1):35-43.
353. Dong RH, Fang ZZ, Zhu LL, Ge GB, Cao YF, Li XB, et al. Identification of CYP isoforms involved in the metabolism of thymol and carvacrol in human liver microsomes (HLMs). *Pharm - Int J Pharm Sci*. 1 déc 2012;67(12):1002-6.

354. Miyazawa M, Sugie A, Shimada T. Roles of Human Cyp2a6 and 2b6 and Rat Cyp2c11 and 2b1 in the 10-Hydroxylation of (-)-Verbenone by Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1 août 2003;31(8):1049-53.
355. Nguyen LT, Myslivečková Z, Szotáková B, Špičáková A, Lněničková K, Ambrož M, et al. The inhibitory effects of β -caryophyllene, β -caryophyllene oxide and α -humulene on the activities of the main drug-metabolizing enzymes in rat and human liver *in vitro*. *Chem Biol Interact.* 25 déc 2017;278:123-8.
356. Abass K, Reponen P, Mattila S, Pelkonen O. Metabolism of α -thujone in human hepatic preparations *in vitro*. *Xenobiotica.* févr 2011;41(2):101-11.
357. De-Oliveira ACAX, Ribeiro-Pinto LF, Otto SS, Gonçalves A, Paumgarten FJR. Induction of liver monooxygenases by β -myrcene. *Toxicology.* 26 déc 1997;124(2):135-40.
358. Baumgart A, Schmidt M, Schmitz HJ, Schrenk D. Natural furocoumarins as inducers and inhibitors of cytochrome P450 1A1 in rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 15 févr 2005;69(4):657-67.
359. Debersac P, Heydel JM, Amiot MJ, Goudonnet H, Artur Y, Suschetet M, et al. Induction of cytochrome P450 and/or detoxication enzymes by various extracts of rosemary: description of specific patterns. *Food Chem Toxicol.* 1 sept 2001;39(9):907-18.
360. Wade AE, Holl JE, Hilliard CC, Molton E, Greene FE. Alteration of Drug Metabolism in Rats and Mice by an Environment of Cedarwood. *Pharmacology.* 1968;1(5):317-28.
361. Hashimoto M, Davis DC, Gillette JR. Effect of different routes of administration of cedrene on hepatic drug metabolism. *Biochem Pharmacol.* 15 mai 1972;21(10):1514-7.
362. Dresser GK, Wachter V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity *in vitro* and *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2002;72(3):247-55.
363. Ho P, Saville D, Wanwimolruk S. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm.* 1 sept 2001;4:217-27.
364. Jori A, Bianchetti A, Prestini PE. Effect of essential oils on drug metabolism. *Biochem Pharmacol.* sept 1969;18(9):2081-5.
365. Jori A, Bianchetti A, Prestini PE, Garattini S. Effect of eucalyptol (1,8-cineole) on the metabolism of other drugs in rats and in man. *Eur J Pharmacol.* mars 1970;9(3):362-6.
366. Uehleke H, Brinkschulte-Freitas M. Oral toxicity of an essential oil from myrtle and adaptive liver stimulation. *Toxicology.* 1979;12(3):335-42.

367. Condis BL, Runner FJ, Beurenault J, Aitichou M, Favier B, Delzano I, et al. Aromatherapy: Implementation in a French Comprehensive Cancer Center. *Curr Res Complement Altern Med* [Internet]. 1 juill 2023 [cité 26 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/aromatherapy-implementation-in-a-french-comprehensive-cancer-center>
368. Mollova S, Stanev S, Bojilov D, Manolov S, Mazova N, Koleva Y, et al. CHEMICAL COMPOSITION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ROMAN CHAMOMILE (*Anthemis nobilis* L.) ESSENTIAL OIL. *Oxid Commun.* 2024;47(2):264-71.
369. ANSM. Etiquetage d'une preparation administree directement au patient - Logigramme B. 2013; Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/content/download/47588/613932/version/1/file/Etiquetage_LogigrammeB_Mars2013.pdf
370. Sharma N. Investigation on phytochemical, antimicrobial activity and essential oil constituents of *Nardostachys jatamansi* DC. in different regions of Nepal. *J Coast Life Med* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 20 oct 2024]; Disponible sur: https://www.academia.edu/81855921/Investigation_on_phytochemical_antimicrobial_activity_and_essential_oil_constituents_of_Nardostachys_jatamansi_DC_in_different_regions_of_Nepal

ANNEXES

Annexe I : Liste des monographies des huiles essentielles référencées dans la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur) et dans la Pharmacopée française (Ph. Fr)

Nom vernaculaire de l'huile essentielle	Nom scientifique de l'huile essentielle	Ph. Française	Ph. Européenne
Aiguilles de sapin de Sibérie dit pin de Sibérie	<i>Abies sibirica</i> Ledeb	X	
Anis	<i>Pimpinella anisum</i> L.		X
Aspic ou Lavande aspic	<i>Lavandula latifolia</i> Medik		X
Badiane	<i>Illicium verum</i> Hook.f.		X
Bergamote	<i>Citrus aurantium</i> L.	X	
Cannelier	<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl		X
Cannelier dit de Ceylan (feuille de)	<i>Cinnamomum verum</i> J.S. Presl. (feuilles)		X
Cannelle dite de Ceylan	<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl. (écorces)		X
Carvi	<i>Carum carvi</i> L.		X
Citron	<i>Citrus limon</i> L.		X
Citronnelle	<i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt.		X
Cyprès	<i>Cupressus sempervirens</i>	X	
Feuille de giroflier	<i>Syzygium aromaticum</i> L. (feuilles)	X	
Clou de girofle	<i>Syzygium aromaticum</i> L. (boutons floraux)		X
Coriandre	<i>Coriandrum sativum</i> L.		X
Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.		X
Fenouil amer (fruit)	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller, ssp <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i> (fruits mûrs)		X

Fenouil amer (parties aériennes)	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller, <i>ssp vulgare var. vulgare</i> (parties aériennes)		X
Genièvre	<i>Juniperus communis</i> L.		X
Hysope	<i>Hyssopus officinalis</i> L.	X	
Lavande	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.		X
Lavandin « Grosso »	<i>Lavandula x intermedia</i> <i>Emeric ex Loisel., Glosso</i>	X	
Mandarine	<i>Citrus reticulata</i> Blanco.		X
Matricaire ou camomille matricaire	<i>Matricaria recutita</i> L.		X
Mélaleuca ou arbre à thé	<i>Melaleuca alternifolia</i>		X
Menthe des champs ou <i>Mentha arvensis</i> (partiellement démentholée)	<i>Mentha canadensis</i> L		X
Menthe poivrée	<i>Mentha x piperita</i> L.		X
Myrte	<i>Myrtus communis</i> L.	X	
Néroli ou Orange amer	<i>Citrus aurantium</i> L. subsp. <i>aurantium</i> L.		X
Niaouli type cinéole	<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) S.T.Blake		X
Noix de muscade	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.		X
Orange douce	<i>Citrus x sinensis</i> (L.) Osbeck		X
Pin de montagne	<i>Pinus mugo</i> Turra		X
Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i> L.		X
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.		X
Sauge d'Espagne	<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl		X
Sauge sclarée	<i>Salvia sclarea</i> L.		X
Térébenthine	<i>Pinus pinaster</i> Aiton et/ou de <i>Pinus massoniana</i> D.Don.		X
Thym type thymol	<i>Thymus vulgaris</i> L.		X

Annexe II : Liste des 26 substances allergènes selon le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

Nom chimique / DCI	Dénomination commune du glossaire des ingrédients
2- -Benzylidèneheptanal	Amyl cinnamal
Alcool benzylique	Benzyl alcohol
Alcool cinnamylique	Cinnamyl alcohol
3,7-Diméthyl-2,6-octadiénal	Citral
(E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadiénal	Geranial
(Z)-3,7-Diméthyl-2,6-octadiénal	Neral
2-Méthoxy-4-(2-propényl) phénol	Eugéénol
7-Hydroxycitronellal	Hydroxycitronellal
2-Méthoxy-4-(1-propényl)phénol	Isoeugenol
(E)-2-Méthoxy- 4-(1-propényl) phénol (<i>trans</i> -isoeugénol)	
(Z)-2-Méthoxy- 4-(1-propényl) phénol (<i>cis</i> -isoeugénol)	
2-Pentyl-3-phénylprop-2-ène-1-ol	Amylcinnamyl alcohol
Salicylate de benzyle	Benzyl salicylate
3-Phényl-2-propénal	Cinnamal
2H-1-Benzopyrane-2-one	Coumarin
(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadiène-1-ol	Geraniol
3- et 4-(4-Hydroxy-4-méthylpentyl) cyclohex-3-ène-1-carbaldéhyde	Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldéhyde
Alcool 4-méthoxybenzylique	Anise alcohol
Ester phénylméthylrique de l'acide 3- phényl-2-propénoïque	Benzyl cinnamate
3,7,11-Triméthyl-2,6,10-dodécatriène-1- ol	Farnesol
2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldéhyde	Butylphenyl methylpropional
3,7-Diméthyl-1,6-octadiène-3-ol	Linalool
Benzoate de benzyle	Benzyl benzoate
Citronellol / (±)-3,7-diméthyl-6-octène-1- ol	Citronellol
(3R)-3,7-Diméthyl- 6-octén-1-ol	
(3S)-3,7-Diméthyl- 6-octén-1-ol	

2-Benzylidèneoctanal	Hexyl cinnamal
1-Méthyl-4-prop-1-én-2-ylcyclohexène; dl-limonène (racémique); dipentène (R)-p- Mentha-1,8-diène; (d-limonène) (S)-p- Mentha-1,8-diène; (l-limonène)(*)	Limonene
Carbonate de méthylheptine	Methyl-2-octynoate
3-Méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one	alpha-Isomethyl ionone
Evernia prunastri, extraits	Evernia prunastri extract
Evernia furfuracea, extraits	Evernia furfuracea extract

Annexe III : Liste des 56 substances allergènes (s'ajoutant aux 26 substances de l'annexe II) selon le règlement (UE) 2023/1545 de la Commission du 26 juillet 2023 modifiant le règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la mention de substances parfumantes allergisantes sur l'étiquette des produits cosmétiques

Nom chimique / DCI	Dénomination commune du glossaire des ingrédients
Huile et extrait de feuilles et de ramilles de <i>Pinus mugo</i>	Pinus Mugo Leaf Oil; Pinus Mugo Twig Leaf Extract; Pinus Mugo Twig Oil
Huile et extrait de feuilles et de ramilles de <i>Pinus pumila</i>	Pinus Pumila Needle Extract; Pinus Pumila Twig Leaf Extract; Pinus Pumila Twig Leaf Oil
Huile et extrait de <i>Cedrus atlantica</i>	Cedrus Atlantica Bark Extract; Cedrus Atlantica Bark Oil; Cedrus Atlantica Bark Water; Cedrus Atlantica Leaf Extract; Cedrus Atlantica Wood Extract; Cedrus Atlantica Wood Oil
Essence de térébenthine (<i>Pinus</i> spp.); essence de térébenthine et essence de térébenthine rectifiée; térébenthine distillée à la vapeur (<i>Pinus</i> spp.)	Turpentine
p- Mentha-1,3-diène	Alpha-terpinene
p-Mentha-1,4(8)- diène	Terpinolene
<i>Myroxylon balsamum</i> var. <i>pereirae</i> ; extraits et produits de distillation; baume du Pérou, absolue et anhydrol	Myroxylon Balsamum Pereirae Balsam Extract; Myroxylon Balsamum Pereirae Balsam Oil; Myroxylon Pereirae Oil; Myroxylon Pereirae Resin Extract; Myroxylon Pereirae Resin
1-(2,6,6-Triméthyl- 2-cyclohexén-1-yl)-2-butén-1-one	Alpha-Damascone; cis-Rose ketone 1 trans-Rose ketone 1
1-(2,6,6-Triméthylcyclohexa-1,3-dién- 1-yl)-2-butén- 1-one	Rose ketone 4 (Damascone)
1-(2,6,6-Triméthyl- 3-cyclohexén-1-yl)-2-butén-1-one	Rose ketone 3 (delta-Damascone) trans-Rose ketone 3 cis-Rose ketone 2

(Z)- 1-(2,6,6-Triméthyl- 1-cyclohexén-1-yl)- 2-butén-1-one	(cis-beta- Damascone)
(E)- 1-(2,6,6-Triméthyl- 1-cyclohexén-1-yl)- 2-butén-1-one	trans-Rose ketone 2 (trans-beta- Damascone)
3-Propylidène-1(3 <i>H</i>)- isobenzofuranone; 3-propylidènephthalide	3-Propylidènephthalide
Absolute de Verveine	Lippia citriodora absolute
2-Hydroxybenzoate de méthyle	Methyl Salicylate
[3 <i>R</i> -(3 α ,3 β ,7 β ,8 α)]- 1-(2,3,4,7,8,8a-Hexahydro-3,6,8,8-tétraméthyl-1 <i>H</i> -3a,7-méthanoazulén-5-yl)éthan- 1-one	Acetyl Cedrene
Pentyl-2-hydroxy- benzoate	Amyl Salicylate
1-Méthoxy-4-(1 <i>E</i>)- 1-propén-1-yl- benzène (<i>trans</i> - anéthole)	Anethole
Benzaldéhyde	Benzaldehyde
Bornan-2-one; 1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]- 2-heptanone	Camphor
(1 <i>R</i> ,4 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-4,11,11-Triméthyl- 8-méthylènebicyclo [7.2.0]undéc- 4-ène	Beta- Caryophyllene
2-Méthyl-5-(prop- 1-én-2-yl)cyclohex- 2-én-1-one; (5 <i>R</i>)- 2-méthyl-5-prop- 1-én-2-ylcyclohex- 2-én-1-one; (5 <i>S</i>)- 2-méthyl-5-prop- 1-én-2-ylcyclohex- 2-én-1-one(*)	Carvone
Acétate de 2-méthyl- 1-phényl-2-propyle; acétate de diméthylbenzylcarbinyle	Dimethyl Phenethyl Acetate
Oxacycloheptadécane- 2-one	Hexadecanolactone
1,3,4,6,7,8-Hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthylcyclopenta- γ - 2-benzopyrane	Hexamethylindanopyran
	Linalyl Acetate
Acétate de 3,7-diméthyl-1,6-diène-3-yle	
Menthol; dl-menthol; l-menthol; d-menthol	Menthol
3-Méthyl- 5-(2,2,3-triméthyl- 3-cyclopentényl) pent-4-én-2-ol	Trimethylcyclopentenyl Methylisopentenol
o- Hydroxybenzaldéhyde	Salicylaldehyde

5-(2,3-Diméthyl- tricyclo[2.2.1.0 ^{2,6}]-hept-3-yl)- 2-méthylpent-2-én- 1-ol (α -santalol); (1S-(1a,2a(Z),4a))- 2-méthyl- 5-(2-méthyl- 3-méthylènebicyclo [2.2.1]hept-2-yl)- 2-pentén-1-ol (β -santalol)	Santalol
1R-(1 α)]- α - Éthényldécahydro- 2-hydroxy-a,2,5,5,8a- pentaméthyl- 1-naphthalènepropanol	Sclareol
2-(4-Méthylcyclohex- 3-én-1-yl)propan-2-ol; p-menth-1-én- 8-ol (α -terpinéol); 1-méthyl- 4-(1-méthylvinyl) cyclohexan-1-ol (β -terpinéol); 1-méthyl- 4-(1-méthyléthylidène)cyclohexan-1-ol (γ -terpinéol)	Terpineol
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2,3,8,8-tétraméthyl- 2-naphthyl)éthan- 1-one; 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,5,5-tétraméthyl- 2-naphthyl)éthan- 1-one; 1-(1,2,3,5,6,7,8,8a- octahydro-2,3,8,8-tétraméthyl- 2-naphthyl)éthan- 1-one; 1-(1,2,3,4,6,7,8,8a- octahydro-2,3,8,8-tétraméthyl- 2-naphthyl)éthan- 1-one	Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes
3-(2,2-Diméthyl- 3-hydroxypropyl) toluène	Trimethylbenzenepropanol
4-Hydroxy- 3-méthoxybenz- aldéhyde	Vanillin
Huile et extrait de fleurs de <i>Cananga odorata</i> ; huile et extrait de fleurs d'ylang- ylang	Cananga Odorata Flower Extract; Cananga Odorata Flower Oil
Huile de feuilles de <i>Cinnamomum Cassia</i>	Cinnamomum Cassia Leaf Oil
Huile d'écorces de <i>Cinnamomum Zeylanicum</i>	Cinnamomum Zeylanicum Bark Oil
Huile de fleurs de <i>Citrus aurantium, amara et dulcis</i>	Citrus Aurantium Amara Flower Oil Citrus Aurantium Dulcis Flower Oil
Huile de zestes de <i>Citrus aurantium, amara et dulcis</i>	Citrus Aurantium Amara Peel Oil Citrus Aurantium Dulcis Peel Oil; Citrus Sinensis Peel Oil
Huile de <i>Citrus aurantium bergamia</i> (huile de bergamote)	Citrus Aurantium Bergamia Peel Oil
Huile de <i>Citrus limon</i>	Citrus Limon Peel Oil
Huiles de <i>Cymbopogon, citratus, schoenanthus</i> ou <i>flexuosus</i>	Cymbopogon Schoenanthus Oil Cymbopogon Flexuosus Oil

	Cymbopogon Citratus Leaf Oil
Huile d' <i>Eucalyptus globulus</i>	Eucalyptus Globulus Leaf Oil; Eucalyptus Globulus Leaf/Twig Oil
Huile d' <i>Eugenia caryophyllus</i>	Eugenia Caryophyllus Leaf Oil; Eugenia Caryophyllus Flower Oil Eugenia Caryophyllus Stem oil Eugenia Caryophyllus Bud oil
Huile et extrait de <i>Jasminum, grandiflorum</i> ou <i>officinale</i>	Jasminum Grandiflorum Flower Extract; Jasminum Officinale Oil; Jasminum Officinale Flower Extract
Huile de <i>Juniperus virginiana</i>	Juniperus Virginiana Oil; Juniperus Virginiana Wood Oil
Huile de <i>Laurus nobilis</i>	Laurus Nobilis Leaf Oil
Huile et extrait de <i>Lavandula hybrida</i>	Lavandula Hybrida Oil; Lavandula Hybrida Extract; Lavandula Hybrida Flower Extract
Huile et extrait de <i>Lavandula intermedia</i>	Lavandula Intermedia Flower/Leaf/Stem Extract; Lavandula Intermedia Flower/Leaf/Stem Oil; Lavandula Intermedia Oil
Huile et extrait de <i>Lavandula angustifolia</i>	Lavandula Angustifolia Oil; Lavandula Angustifolia Flower/Leaf/Stem Extract
Huile de <i>Mentha Piperita</i>	Mentha Piperita Oil
Huile de <i>Mentha spicata</i> (huile de menthe verte)	Mentha Viridis Leaf Oil
Extrait de <i>Narcissus, poeticus, pseudonarcissus, jonquilla</i> ou <i>tazetta</i>	Narcissus Poeticus Extract Narcissus Pseudonarcissus Flower Extract Narcissus Jonquilla Extract Narcissus Tazetta Extract
Huile de <i>Pelargonium graveolens</i>	Pelargonium Graveolens Flower Oil
Huile de <i>Pogostemon Cablin</i>	Pogostemon Cablin Oil
Huile et extrait de fleurs de <i>Rosa damascena</i>	Rosa Damascena Flower Oil; Rosa Damascena Flower Extract
Huile et extrait de fleurs de <i>Rosa alba</i>	Rosa Alba Flower Oil; Rosa Alba Flower Extract
Huile de fleurs de <i>Rosa canina</i> ;	Rosa Canina Flower Oil
Huile et extrait de <i>Rosa centifolia</i>	

<p>Huile de fleurs de <i>Rosa gallica</i>;</p> <p>Huile de fleurs de <i>Rosa moschata</i>;</p> <p>Huile de fleurs de <i>Rosa rugosa</i></p>	<p>Rosa Centifolia Flower Oil; Rosa Centifolia Flower Extract</p> <p>Rosa Gallica Flower Oil</p> <p>Rosa Moschata Flower Oil</p> <p>Rosa Rugosa Flower Oil</p>
<p>Huile de <i>Santalum album</i></p>	<p>Santalum Album Oil</p>
<p>Acétate de 2-méthoxy- 4-(2-propényl)-phénol</p>	<p>Eugenyl Acetate</p>
<p>Acétate de (2<i>E</i>)-3,7-diméthyl-2,6-octadién-1-ol</p>	<p>Geranyl Acetate</p>
<p>Acétate de 2-méthoxy-4-prop- 1-énylphényle</p>	<p>Isoeugenyl Acetate</p>
<p>2,6,6-Triméthylbi- cyclo[3.1.1]hept- 2-ène (α-pinène);</p> <p>6,6-diméthyl- 2-méthylènebicyclo [3.1.1]heptane (β-pinène)</p>	<p>Pinene</p>

Annexe IV : Flyer « Règles générales d'utilisation des huiles essentielles »

Règles générales sur les huiles essentielles



Respecter les dosages, les précautions d'emploi, la durée et la voie d'administration de chaque huile essentielle !



Conservation : dans l'emballage d'origine, bouchon vers le haut, dans un endroit sec à température ambiante et à l'abri de la lumière



Ne pas injecter



Ne pas appliquer sur les yeux, les paupières ou les muqueuses génitales



Se laver les mains après l'utilisation d'huiles essentielles



Contre-indications générales : femmes enceintes, femmes allaitantes, enfants de moins de 7 ans (cutané) et de moins de 12 ans (orale)



Précautions d'emploi (avis médical) : asthmatiques, épileptiques ou en cas d'antécédents de convulsions, de troubles rénaux, de pathologies hépatiques, de pathologies cardiovasculaires et de pathologies hormonodépendantes (ex : cancer du sein).

Recommandations générales pour l'utilisation des huiles essentielles dans le cadre du projet olfactothérapie



Appliquer 2 gouttes du mélange d'huiles essentielles sur le support neutre fourni pour une utilisation par voie olfactive, avec un maximum de 3 fois par jour, espacées de 8 heures et pour une durée maximale de 7 jours.



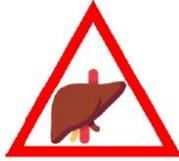
Les précautions d'emploi liées aux huiles essentielles doivent obligatoirement être respectées.



L'utilisation d'huiles essentielles doit se faire sous la supervision d'un professionnel de santé.



Ne pas utiliser les huiles essentielles par une autre voie d'administration que par voie olfactive (ne pas avaler, ne pas appliquer sur la peau, ne pas diffuser, etc.)



Liste non exhaustive des HE hépatotoxiques :

- Anis
- Basilic
- Cannelle
- Clou de girofle
- Estragon
- Fenouil
- Giroflier
- Menthe poivrée
- Menthe pouliot
- Origan
- Sarriette des montagnes
- Thym à thymol

Ne pas les utiliser lors de pathologies hépatiques car elles peuvent entraîner des troubles du foie



Liste non exhaustive des HE photo-toxiques :

Concerne les huiles essentielles d'agrumes +++

- Bergamote
- Citron
- Mandarine
- Orange
- Pamplemousse
- Verveine citronnée

Augmente la sensibilité de la peau aux rayons du soleil : peut provoquer des éruptions cutanées, des taches ou une dépigmentation irréversible

Ne pas s'exposer au soleil dans les 12 heures suivant l'utilisation de l'huile essentielle



Ne pas utiliser ces huiles essentielles lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes

Liste non exhaustive des HE œstrogène-like :

- Anis
- Badiane
- Fenouil
- Myrte anisée

Liste non exhaustive des HE susceptibles d'être œstrogène-like :

- Arbre à thé
- Camomille matricaire
- Cèdre de virginie
- Ciste ladanifère
- Cyprès toujours vert
- Faux poivrier
- Menthe sylvestre
- Nard
- Niaouli
- Patchouli
- Sauge espagnole
- Sauge officinale
- Sauge sclérée



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole
Institut Claudius Regaud

Annexe V : Résumé de l'analyse de chaque huile essentielle :

Huile essentielle d'Angélique

Nom scientifique	<i>Angelica archangelica</i> L.
Partie de la plante utilisée	Racines
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none">- <u>Monoterpènes</u> : α-phellandrène (7,5 – 20%) et β-phellandrène (10 – 24%), α-pinène (4,4 - 24%) et β-pinène (0,2 - 1,25%), limonène (6 – 13,2%)- <u>Coumarines</u>
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none">- Sédatrice, anxiolytique +++- Carminative, eupeptique +- Anticoagulante +
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none">- Phototoxicité : ne pas s'exposer au soleil dans 12 heures qui suit son application- Allergisante (limonène, alpha- et bêta-pinène) : faire un test cutané avant utilisation- Précautions avec traitements anticoagulants (nous avons estimé que le risque fluidifiant reste moindre par voie olfactif, en comparaison à d'autres voies tels que la voie orale ou la voie cutanée)

Huile essentielle de basilic tropical (ou basilic exotique ou basilic CT estragole)

Nom scientifique	<i>Ocimum basilicum</i> L. var. <i>basilicum</i>
Partie de la plante utilisée	Parties aériennes fleuries
Monographie	Aucune

Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Phénols méthyléther</u> : méthylchavicol ou estragol (73,4 – 87,4%), méthyleugénol (0 – 4,2%) - <u>Monoterpénols</u> : linalol (trace – 8,6%), - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (0,6 – 6%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Action antispasmodique : indiqué dans les troubles spasmodiques (ballonnements, aérophagie, nausées, spasmes digestifs) +++ - Anti-inflammatoire +++ - Calmante, sédative, anxiolytique ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxique à cause de la présence d'estragol et d'eugénol : ne pas utiliser lors de pathologies hépatiques - Potentiellement cancérigène à cause de l'estragol, notamment au niveau hépatique (198)

Huile essentielle de bergamote

Nom scientifique	<i>Citrus bergamia</i> Risso & Poit.
Partie de la plante utilisée	Zeste
Monographie	Pharmacopée française, Monographie EMA sur la bergamote (rapport du HMPC)
Principaux composants (68) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : limonène (33 - 42%), γ-terpinène (6 - 10,5%), β-pinène (5 – 9,5%) - <u>Esters</u> : acétate de linalyle (22 - 33%), - <u>Monoterpénols</u> : linalool (7 - 15%), - <u>Coumarines</u>
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Sédative, anxiolytique +++ - Antispasmodique ++

	<ul style="list-style-type: none"> - Antiseptique antibactérien ++ - Carminative, laxatif ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Phototoxicité : ne pas s'exposer au soleil dans 12 heures qui suit son application - Allergisante (l'huile essentielle de bergamote est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de Bois de Hô

Nom scientifique	<i>Cinnamomum camphora</i> CT linalol
Partie de la plante utilisée	Bois
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpénols</u> : linalol (66,7 – 90,6%) - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (0,2 – 13,3%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-infectieuse +++ - Régénération cutanée +++ - Tonique général, stimulante ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (linalol) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de bois de rose

Nom scientifique	<i>Aniba rosaeodora</i>
Partie de la plante utilisée	Bois

Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	- <u>Monoterpénols</u> : linalol (82,3 – 90,3%)
Principales propriétés	- Anti-infectieuse +++ - Régénérant cutanée, astringent ++ - Tonique stimulante ++
Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (linalol) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de Bois de santal

Nom scientifique	<i>Santalum album</i> L.
Partie de la plante utilisée	Bois
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	- <u>Sesquiterpénols</u> : α -santalol (46,2 – 59,9%) et β -santalol (20,5 – 29%), épi- β -santalol (4,1 – 4,3%)
Principales propriétés	- Anti-infectieuse +++ - Décongestionnante lymphatique et veineux ++ - Cardiotonique ++ - Calmante, sédative ++
Précautions d'emplois et contre-indications	- Risque potentiel d'effet œstrogène-like : mention d'un effet œstrogène-like décrit pour l'huile essentielle de bois de santal → ne pas

	utiliser chez les personnes ayant une pathologie dépendante des œstrogènes
--	--

Concernant l'effet œstrogène-like du bois de santal :

Un risque potentiel d'effet œstrogène-like est retrouvé pour le bois de santal sur certains sites tels que « *Compagnie des sens* » et « *Aroma-Zone* ».

Dans l'étude de Kucharska et al. (2021) qui compare la composition d'huiles essentielles, qui se définissent comme « huile essentielle de Bois de Santal », par une analyse chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse pour vérifier s'ils répondent aux normes ISO. Parmi ces huiles, une des huiles semble avoir une composition synthétique imitant le parfum du bois de santal. On y retrouve notamment des substances parfumées pouvant avoir un effet sur le système hormonal. (296) Pick et al. (2009) ont démontré que les principaux constituants du P4, à savoir le javanol et le polysantol agissent comme agonistes des récepteurs des œstrogènes (α ER). (297) A contrario, ils n'ont pas détecté d' α -santalol ou de β -santalol alors qu'elle est censée provenir de *Santalum Album*. On suspecte alors que la mention d'un effet œstrogène-like pour le bois de santal soit liée à des huiles essentielles synthétiques voulant se faire passer pour du bois de santal avec des substances odorantes. Cependant, en l'absence d'études confirmant que le bois de santal (même 100% naturelle) ne présente aucun effet œstrogène-like et par mesure de précautions, on évitera son utilisation lors de pathologies hormonodépendantes.

Huile essentielle de camomille noble (ou camomille romaine)

Nom scientifique	<i>Chamaemelum Nobile</i> (L.) All.
Partie de la plante utilisée	Parties aériennes fleuries, fleurs
Monographie	Aucune
Principaux composants (D'autres composés minoritaires sont aussi	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Esters</u> : angélate d'iso-butyle (0 – 37,4% (50), 36 – 40% (30)) - <u>Cétones</u> : pinocarvone (0 – 2% (50), 13% (30))

présents mais ne sont pas mentionnés ici)	
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Calmante, relaxante, anxiolytique +++ - Antispasmodique +++ - Anti-inflammatoire ++ - Antalgique ++
Précautions d'emplois et contre-indications	Aucune

Remarque sur le potentiel neurotoxique de la camomille romaine :

Selon certaines études et la plupart des ouvrages, l'utilisation de l'huile essentielle de camomille romaine est généralement réputée comme sûre. Comme par exemple dans une étude de Burns et al. (2013), l'huile essentielle de camomille romaine diluée dans une huile végétale a été utilisée chez des mères en salle d'accouchement souffrant de multiples allergies, d'eczéma, d'anxiété et après une suture périnéale. De plus, il est également mentionné que l'huile essentielle de camomille romaine a été jugée comme sûre à utiliser pour cette étude. Par ailleurs, dans le livre *L'aromathérapie et ses alliés*, il est uniquement indiqué que l'huile essentielle de camomille romaine est déconseillée durant les trois premiers mois de grossesse. (35) Et dans le livre *L'aromathérapie exactement*, il est mentionné dans les contre-indications de l'huile essentielle de camomille romaine : « aucune connue aux doses physiologiques ». (30)

Cependant, si l'on se réfère à sa composition chimique, l'huile essentielle de camomille romaine est à utiliser avec précautions chez les personnes épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions en raison de la présence de cétones (pinocarvone). Cette dernière étant présente en quantité assez faible, il est peu probable qu'elle entraîne un risque clinique significatif. En effet, si l'on regarde la présence de pinocarvone dans l'huile essentielle de camomille romaine mentionné dans certains ouvrages : *L'aromathérapie exactement* (13%), *Essential Oil Safety* (0 – 2%) et dans une étude sur la composition chimique de la camomille romaine de Mollova et al. en 2024 (4,5 – 8,1%) (30,50,368).

Au vu des données présentées ci-dessus, pour le moment, nous avons mis les mélanges contenant de la camomille romaine en validés sans précautions, mais nous

restons vigilants lors de la commande des huiles essentielles pour que le pourcentage de pinocarvone dans l'huile essentielle de camomille reste inférieur à 10% afin de limiter le risque potentiel de neurotoxicité.

Huile essentielle de cannelle écorce

Nom scientifique	<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl.
Partie de la plante utilisée	Ecorces
Monographie	Pharmacopée européenne, Monographie EMA (rapport du HMPC)
Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Aldéhydes</u> : aldéhyde trans-cinnamique (55 – 75 %) - <u>Phénols</u> : eugénol (< 7,5%) - <u>Sesquiterpènes</u> : β-caryophyllène (1 – 4%) - <u>Monoterpénols</u> : linalol (1 – 6%) - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (< 3%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-infectieuse ++++ - Anti-inflammatoire +++ - Tonique et stimulante générale ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Dermocaustique : toujours diluée - Hépatotoxique : potentiel cytotoxique pour les hépatocytes + déplétion du glutathion. « <i>Il est recommandé de ne pas l'utiliser en cas d'affections hépatiques, d'alcoolisme ou de prise de paracétamol</i> » selon la monographie EMA (116). - Irritante pour les muqueuses - Allergisante (l'huile essentielle de cannelle écorce est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de Cèdre de l'Atlas

Nom scientifique	<i>Cedrus atlantica</i> (Endl.) Manetti ex Carrière
Partie de la plante utilisée	Bois
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Sesquiterpènes</u> : β-himachalène (30,8 – 40,4%), α-himachalène (10,3 – 16,4%), γ-himachalène (6,7 – 9,7%) - <u>Sesquiterpénols</u> : α-atlantone (5,2 – 13,4%), γ-atlantone (1 – 2,8%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Lipolytique +++ - Lymphotonique et décongestionnant veineux, lymphatique ++ - Relaxante ++ - Antalgique ++ - Anti-inflammatoire ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Potentiellement neurotoxique à cause de la présence de cétones (atlantone) : ne pas utiliser chez les personnes épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions - Allergisante (l'huile essentielle de cèdre de l'Atlas est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de Cèdre de Virginie

Nom scientifique	<i>Juniperus virginiana</i> L.
Partie de la plante utilisée	Bois
Monographie	Aucune

Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Sesquiterpènes</u> : α-cédrène (21.1–38.0%), β-cédrène (8.2–9.2%), thujopsène (21.3–23.4%) - <u>Sesquiterpénols</u> : cédrol (12.3–22.2%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Décongestionnant veineux et lymphatique ++ - Anti-inflammatoire ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Potentiel effet œstrogène-like (cédrol) : ne pas utiliser chez les personnes ayant une pathologie dépendante des œstrogènes - Potentiel inhibiteur 2B6 et 3A4 (cédrol, cédrène, thujopsène) (328) - Allergisante (l'huile essentielle de cèdre de Virginie est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de citron

Nom scientifique	<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck
Partie de la plante utilisée	Zeste
Monographie	Pharmacopée européenne
Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : limonène (56,0 % - 78,0 %), β-pinène (7,0 % - 17,0 %), γ-terpinène (6,0 % - 12,0 %), sabinène (1,0 % - 3,0 %) - <u>Aldéhydes</u> : géranial (0,5 % - 2,3 %), néral (0,3 – 1,5%) - <u>Coumarines</u>
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Antinauséuse +++ - Antioxydante, hépato-protectrice +++

	<ul style="list-style-type: none"> - Antiseptique, anti-infectieux ++ - Tonique mental, anti-déprime ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Phototoxicité (coumarines) : ne pas s'exposer au soleil dans les 12 heures qui suit son utilisation - Allergisante (l'huile essentielle de citron est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation - Irritante pour la peau

Huile essentielle de combava

Nom scientifique	<i>Citrus hystrix</i> DC.
Partie de la plante utilisée	Feuilles
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpénals</u> : citronellal (58.9 – 81.5%) - <u>Monoterpénols</u> : linalool (2.9 – 4.7%), isopulegol (0.3 – 4.9%) - <u>Monoterpènes</u> : sabinene (1.6 – 4.8%) - <u>Esters</u> : acétate de citronellyle (0.9 – 5.1%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire, antirhumatismale +++ - Sédatif +++ - Antiseptique ++ - Décongestionnant hépatique ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (citronellal, linalol) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle d'encens

Nom scientifique	<i>Boswellia carteri</i> Birdw.
Partie de la plante utilisée	Résine
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	- <u>Monoterpènes</u> : α -pinène (41.7 – 80.0%), sabinène (0.5 – 21.0%), α -thujène (0–19.3%), limonène (0–17.0%)
Principales propriétés	- Antidépresseur +++ - Anxiolytique, relaxant ++ - Anti-inflammatoire ++ - Anti-infectieux ++ - Cicatrisant ++ - Immunostimulant ++
Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (α -pinène, limonène) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle d'épinette noire

Nom scientifique	<i>Picea mariana</i> (Mill.) Britton, Sterns & Poggenb.
Partie de la plante utilisée	Aiguilles
Monographie	Aucune
Principaux composants (30) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	- <u>Monoterpènes</u> : α -pinène (13 – 16%), β -pinène (14.2%), camphène (10 – 15%), δ -3-carène (5 – 15%) - <u>Esters</u> : Acétate de bornyle (30 – 37%)
Principales propriétés	- Anti-inflammatoire +++ - Tonique +++

	<ul style="list-style-type: none"> - Antispasmodique ++ - Anti-infectieuse ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Effet cortisone-like : ne pas utiliser lors de troubles thyroïdiens - Allergisante (α-pinène, β-pinène) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de fenouil doux

Nom scientifique	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller var. <i>dulce</i>
Partie de la plante utilisée	Graines
Monographie	Monographie EMA (rapport HMPC)
Principaux composants (119) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : α-pinène (3,6 – 0,3%), limonène (2,2 – 3,8%) β-myrcène (1,4%) - <u>Phénols méthyl-éthers</u> : trans-anéthole (78,8 – 83,1%), estragol (3,9 – 5,1%) - <u>Cétones</u> : fenchone (4,6%) - <u>Coumarines</u>
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-spasmodiques +++ - Effet œstrogène-like +++ - Expectorantes et sécrétolytiques ++ - Carminative - Anti-microbien ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Effet œstrogène-like (trans-anéthol) : ne pas utiliser chez les personnes ayant une pathologie dépendante des œstrogènes - Potentiellement neurotoxique (fenchone) : ne pas utiliser chez les personnes épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions

	<ul style="list-style-type: none"> - Phototoxicité (coumarines) : ne pas s'exposer au soleil dans les 12 heures qui suivent son utilisation - Interactions médicamenteuses (119): <ul style="list-style-type: none"> o Avec la ciprofloxacine (par formation de complexe ciprofloxacine-cation) → diminution de l'absorption de la ciprofloxacine o Avec les AVK : « <i>Il a été observé que le fenouil contient des dérivés de la coumarine, qui peuvent inhiber de manière compétitive la vitamine K et interférer avec la coagulation sanguine (Shlosberg et Egyed, 1985). Aucune autre donnée n'est disponible.</i> » selon la monographie EMA. L'interaction semble peu probable au vu de l'infime quantité de coumarines dans l'HE de fenouil.
--	---

Huile essentielle de géranium rosat

Nom scientifique	<i>Pelargonium graveolens</i> L'Hér.
Partie de la plante utilisée	Feuilles
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpénols</u> : citronellol (24,8 – 27,7), géraniol (15,7 – 18%), linalol (0,5 – 8,6%) - <u>Cétones</u> : isomenthone (5,7 – 6,1%), menthone
Principales propriétés	- Anti-infectieuse +++

	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire +++ - Antispasmodique ++ - Cicatrisante ++ - Relaxante ++
Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (l'huile essentielle de géranium rosat est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation

Potentiel neurotoxique de l'huile essentielle de géranium

Le géranium rosat est une huile essentielle généralement considérée comme sûre. Dans l'ouvrage *L'aromathérapie et ses alliés*, il est noté que cette huile essentielle est contre-indiquée au premier trimestre de la grossesse, tandis que dans *L'aromathérapie exactement*, il est mentionné qu'« aucune contre-indication n'est connue aux doses physiologiques ». (30,35) En revanche, si l'on se réfère à sa composition chimique et à la présence de cétones (isomenthone, menthone), elle pourrait présenter un risque de neurotoxicité. Au vu de la quantité faible en cétones (vu ci-dessus), et de l'utilisation de l'huile essentielle géranium rosat en mélanges et par voie olfactive, nous avons estimé que le risque clinique semble être non significatif.

Huile essentielle de Hélichryse immortelle

Nom scientifique	<i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don
Partie de la plante utilisée	Sommités fleuries
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : limonène (5,1 – 7,3%) - <u>Sesquiterpènes</u> : γ-curcumène (5,1 – 12,9%) - <u>Esters</u> : acétate de néryle (24,5 – 39,9%) - <u>Cétones</u> : italidione I (3,5 – 4,5%) et italidione II (0,6 – 2,6%)

Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-hématome +++++ - Anti-coagulante, anti-phlébitique +++ - Cicatrisant +++ - Anti-inflammatoire ++ - Mucolytique, expectorante ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Précautions avec traitements anticoagulants (nous avons estimé que le risque fluidifiant est moindre par voie olfactif, en comparaison à d'autres voies tels que la voie orale ou la voie cutanée) : même s'il semblerait qu'aucune étude n'est prouvé cet effet anticoagulant (283) - Mention de risque neurotoxique dans certains ouvrages (30) : « <i>De nombreux ouvrages évoquent un risque de neurotoxicité associé à la présence de cétones dans l'huile essentielle de Hélichryse immortelle. Cependant, étant donné que les italidiones sont des dicétones, leur passage au niveau cérébral semble peu probable</i> » (283)

Huile essentielle de laurier noble

Nom scientifique	<i>Laurus nobilis</i> L.
Partie de la plante utilisée	Feuilles
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : α-pinène (7,1 – 15,9%), β-pinène (4,9 – 6,5%) - <u>Monoterpénols</u> : linalol (6,2 – 6,5%), α-terpinéol (0,9 – 1,9%)

présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (38,1 – 43,5%) - <u>Esters terpéniques</u> : acétate d'α-terpényle (4,5 – 7,0%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-catarrhale, expectorante, mucolytique +++ - Antiseptique, anti-infectieuse puissant, antibactérien, antiviral, antifongique - Antalgique +++ - Equilibrante du système nerveux ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (l'huile essentielle de laurier noble est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de lavande vraie

Nom scientifique	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.
Partie de la plante utilisée	Sommités fleuries
Monographie	Pharmacopée européenne, Monographie EMA (rapport EMA)
Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - Monoterpénols : linalol (20 – 45%), terpinén-4-ol (1 - 8%) - <u>Esters</u> : acétate de linalyle (25 – 47%) - <u>Cétones</u> : camphre (< 1,2%) - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (< 2,5%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Spasmolytique, décontracturant musculaire +++ - Anit-inflammatoire, antalgique ++ - Anti-infectieuse + - Cicatrisante + - Anticoagulante légère, fluidifiante +

Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (l'huile essentielle de lavande vraie est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation
---	--

Huile essentielle de litsée citronnée (ou verveine exotique)

Nom scientifique	<i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Pers.
Partie de la plante utilisée	Fruits
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	- <u>Aldéhydes</u> : géranial (37,9 – 40,6%), néral (25,5 – 33,8%) - <u>Monoterpènes</u> : limonène (8,4 – 22,6%)
Principales propriétés	- Calmante, sédative +++ - Anti-inflammatoire +++ - Tonique, digestive, eupeptique + - Anti-infectieuse, antibactérienne variable
Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (géranial, citral, limonène) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de mandarine verte

Nom scientifique	<i>Citrus reticulata</i> Blanco
Partie de la plante utilisée	Zeste
Monographie	Pharmacopée européenne

Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : limonène : (65 - 75%), γ-terpinène (16 - 22%), α-pinène (1,6 - 3%), β-pinène (1,2 - 2%) - <u>Coumarines</u>
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Calmante du système nerveux central, relaxante, sédative, anxiolytique +++ - Antispasmodique ++ - Antiseptique ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Phototoxicité : ne pas s'exposer au soleil dans les 12 heures suivant son utilisation - Allergisante (limonène, α-pinène, β-pinène) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de marjolaine à coquille

Nom scientifique	<i>Origanum majorana</i> L.
Partie de la plante utilisée	Sommités fleuries
Monographie	Aucune
Principaux composants (30) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : sabinène (2,5 – 10%), α-terpinène (6 – 8%), γ-terpinène (14 – 20%) - <u>Monoterpénols</u> : terpinène-4-ol (14 – 22%), <i>cis</i>-thujanol (4 -13%), <i>trans</i>-thujanol (1 – 5%), terpinéol (3 – 6%), linalol (2 – 5%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Neurotonique, parasympathomimétique (antidépressive, anxiolytique, relaxante, aphrodisiaque, etc.) +++ - Anti-infectieuse, antiseptique ++ - Antalgique ++

Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (terpinéol, linalol, pinènes) : faire un test cutané avant utilisation
---	--

Huile essentielle de menthe poivrée

Nom scientifique	<i>Mentha × piperita</i> L.
Partie de la plante utilisée	Parties aériennes, plante entière
Monographie	Pharmacopée européenne, monographie EMA (rapport du HMPC)
Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : limonène (1,0 – 3,5%) - <u>Monoterpénols</u> : menthol (30,0 - 55,0%) - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (3,5 - 8,0%), isomenthone (1,5 - 10,0%), carvone (< 1,0 %) - <u>Cétones</u> : menthone (14,0 - 32,0%), menthofurane (1,0 - 8,0%), pulégone (< 3,0 %) - <u>Esters</u> : acétate de menthyle (2,8 - 10,0%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-infectieuse +++ - Tonique et stimulante +++ - Antalgique, anesthésiante +++ - Anti-inflammatoire ++ - Anti-catarrhale, expectorante, mucolytique ++ - Antiémétisante ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Neurotoxicité (menthone, isomenthone, carvone) : ne pas utiliser chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions - Hépatotoxicité (menthofurane, pulégone) : Ne pas utiliser chez « les patients souffrant

	<p>d'une maladie du foie, d'une cholangite, d'achlorhydrie, de calculs biliaires et de tout autre trouble biliaire » (115)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (l'huile essentielle de menthe poivrée est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation - Risque d'interaction médicamenteuse avec CYP3A4 (362)
--	--

Huile essentielle de nard

Nom scientifique	<i>Nardostachys jatamansi</i> DC.
Partie de la plante utilisée	Rhizomes
Monographie	Aucune
Principaux composants ²⁷ (30,370) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Sesquiterpènes</u> : calarène, aristolène, dihydroazulène - <u>Sesquiterpénols</u> : valérianol, calarénol, nardol - <u>Sesquiterpénals</u> : valérénal - <u>Cétones</u> : valéranone, nardostachone
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Calmante +++ - Stimulante ovarienne + - Phlébotonique +
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Effet potentiel œstrogène-like (308) : ne pas utiliser lors de pathologies dépendantes aux œstrogènes

²⁷ La teneur des composants chimiques de l'huile essentielle de nard n'est pas précisée dans le livre *L'aromathérapie exactement*. Et dans l'étude de Narayan et al. (2016), où ils ont analysé la composition chimique 5 huiles essentielles de nard, on peut observer une variation significative des composés du nard provenant du Népal.

Huile essentielle de néroli

Nom scientifique	<i>Citrus aurantium</i> var. <i>amara</i> L.
Partie de la plante utilisée	Fleurs
Monographie	Pharmacopée européenne
Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : limonène (9,0 – 18,0%), β-pinène (7,0 – 17,0%) - <u>Monoterpénols</u> : linalol (28,0 – 44,0%), α-terpinéol (2,0 – 5,5%) - <u>Sesquiterpénols</u> : trans-nérolidol (1,0 – 5,0%) - <u>Esters</u> : acétate de linalyle (2,0 – 15,0%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Neurotonique, antidépresseur +++ - Anti-infectieuse, antibactérienne, antifongique + - Tonique digestive +
Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (l'huile essentielle de néroli est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle d'orange douce

Nom scientifique	<i>Citrus × sinensis</i> (L.) Osbeck
Partie de la plante utilisée	Zeste
Monographie	Pharmacopée européenne
Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : limonène (92 – 97%)

présents mais ne sont pas mentionnés ici)	
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Antiseptique ++ - Calmante, sédative + - Carminative +
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Phototoxicité : ne pas s'exposer au soleil dans les 12 heures qui suivent son utilisation - Allergisante (l'huile essentielle d'orange douce est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de patchouli

Nom scientifique	<i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Bentham
Partie de la plante utilisée	Herbe fleurie, feuilles séchées
Monographie	Aucune
Principaux composants (30) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Sesquiterpènes</u> : α-gaiène (6 – 13%), β-gaiène, α-bulnésène (10 – 12%), β-bulnésène (14,5%) - <u>Sesquiterpénols</u> : patchoulol (35 – 40%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Décongestionnante, phlébotonique +++ - Anti-inflammatoire ++ - Tonique, stimulant général ++ - Cicatrisante ++ - Tonique digestive + - Insectifuge
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Risque potentiel d'effet œstrogène-like (patchoulol) (294) : ne pas utiliser chez

	<p>les patients atteints de pathologies dépendantes aux œstrogènes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (l'huile essentielle de patchouli est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation
--	---

Huile essentielle de petit grain bigarade

Nom scientifique	<i>Citrus × aurantium ssp. amara</i> (Link) Engl
Partie de la plante utilisée	Feuilles
Monographie	Aucune
Principaux composants (30) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : β-myrcène (1,3 – 5,5%) - <u>Monoterpénols</u> : linalol (20 – 27%), α-terpinéol (4,5 – 7,5%), nérol (1 – 1,5%), géraniol (2 – 3,5%) - <u>Esters</u> : acétate de linalyle (45 – 55%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Equilibrante du système nerveux, anxiolytique +++ - Antispasmodique +++ - Anti-inflammatoire + - Anti-infectieuse, antibactérienne + - Antalgique, anesthésique local +
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (l'huile essentielle de petit grain bigarade est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de pin sylvestre

Nom scientifique	<i>Pinus sylvestris</i> L.
Partie de la plante utilisée	Aiguilles
Monographie	Pharmacopée européenne
Principaux composants (32) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : α-pinène (32 – 60%), β-pinène (5 – 22%), limonène (7 – 12%), 3-carène (6 – 18%), β-myrcène (1,5 – 10%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Expectorante, mucolytique +++ - Tonique stimulante, neurotonique, hypertensive +++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (l'huile essentielle de pin sylvestre est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation - Précautions chez les personnes hypertendus (hypertensive)

Huile essentielle de pruche

Nom scientifique	<i>Tsuga canadensis</i> (L.) Carrière
Partie de la plante utilisée	Aiguilles
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Monoterpènes</u> : α-pinène (8,2%), β-pinène (20,8%), δ-3-carène (11,5%) limonène (9,2%) - <u>Esters</u> : acétate d'isobornyle (34,7%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Expectorant, mucolytique +++

	<ul style="list-style-type: none"> - Equilibrant du système nerveux, anxiolytique, calmante +++ - Antiseptique, assainissant ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisant (limonène, pinène) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de ravintsara

Nom scientifique	<i>Cinnamomum camphora</i> L.
Partie de la plante utilisée	Feuilles
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (56 – 63,7%) - <u>Monoterpènes</u> : sabinène (11,4 – 14%), α-pinène (3,7 – 4,6%), β-pinène (2,7 – 3,3%) - <u>Monoterpénols</u> : α-terpinéol (6,9 – 8,3%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-infectieuse ++++ : antibactérienne à large spectre, antiviral, antifongique - Immunomodulant ++++ - Expectorant +++ - Anti-inflammatoire ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Précautions chez les personnes asthmatiques à cause de son effet expectorant, mucolytique (quantité importante de 1,8-cinéole) (30)

Huile essentielle de rose absolue (ou rose de Damas)

Nom scientifique	<i>Rosa × damascena</i> Herrm
------------------	-------------------------------

Partie de la plante utilisée	Fleurs
Monographie	Aucune
Principaux composants (50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - Monoterpénols : citronellol (16 – 35,9%), géraniol (15,7 – 25,7%), nérol (3,7 – 8,7%) - Alkènes et alcanes : 19,0 % - 24,5 %
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrisante, régénératrice cutanée +++ - Tonique générale, neurotonique +++ - Calmante, décontractante ++
Précautions d'emplois et contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Allergisante (l'huile essentielle de rose de damas est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64): faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle de verveine citronnée (ou verveine odorante)

Nom scientifique	<i>Aloysia citriodora</i> Palau
Partie de la plante utilisée	Feuilles
Monographie	Monographie EMA (rapport du HMPC)
Principaux composants (30) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Aldéhydes</u> : néral (12%), géraniol (26%) - <u>Sesquiterpènes</u> : β-caryophyllène (3 – 3,8%), α-farnésène (4%), α-curcumène (4,5%) - <u>Monoterpènes</u> : limonène (5 – 15%) - <u>Monoterpénols</u> : α-terpinéol (1,5 – 2,5%), nérol (0,5 – 5%), géraniol (0,5 – 6%) - <u>Oxydes</u> : 1,8-cinéole (3 – 6%)
Principales propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire +++ - Sédatif, antidépressif +++ - Stimulant hépato-biliaire ++

	- Eupeptique ++
Précautions d'emplois et contre-indications	- Phototoxicité : ne pas s'exposer au soleil dans les 12 heures qui suivent son utilisation - Allergisante (limonène, citrals = néral + géraniol) : faire un test cutané avant utilisation

Huile essentielle d'ylang-ylang

Nom scientifique	<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. & Thomson
Partie de la plante utilisée	Fleurs
Monographie	Aucune
Principaux composants ²⁸ (30,50) (D'autres composés minoritaires sont aussi présents mais ne sont pas mentionnés ici)	- Esters : acétate de géranyle - Sesquiterpènes : germacrène D, α -farnésène, β -caryophyllène - Monoterpénols : linalol, géraniol
Principales propriétés	- Calmante, sédative, relaxante +++ - Spasmolytique, antalgique ++ - Aphrodisiaque ++ - Hypotensive ++
Précautions d'emplois et contre-indications	- Allergisante (l'huile essentielle d'ylang-ylang est mentionnée parmi la liste des allergènes) (64) : faire un test cutané avant utilisation

²⁸ La teneur des composants de l'Ylang-ylang n'est pas précisé ici, car elle varie en fonction de sa distillation.

Résumé

Un projet d'intégration de l'aromathérapie dans le parcours de soins a été mis en place dans un centre de santé spécialisé en cancérologie à Toulouse, l'IUCT Oncopole. Ce projet a pour objectif de proposer une nouvelle approche thérapeutique, complémentaire des traitements standards, afin de soulager l'anxiété de patients atteints de cancer.

Une liste de 18 mélanges d'huiles essentielles a été réalisée grâce à la collaboration entre un médecin de soins de support et une pharmacienne hospitalière, pour une utilisation par voie olfactive. L'analyse des composants des huiles essentielles de chaque mélange a été réalisée par la pharmacie, et a permis de définir pour chacune d'entre elles, les risques potentiels de toxicité, en termes de neurotoxicité, d'hépatotoxicité, de potentiels d'interactions pharmacocinétiques avec les traitements, ainsi que les risques potentiels d'effets œstrogène-like qui ont fait partie des critères clés en faveur d'un refus d'utilisation de ces huiles essentielles. Ces mélanges d'huiles essentielles ont alors été répartis en 3 catégories : validés, validés sous certaines précautions et écartés. Au vu des recherches bibliographiques sur les potentiels risques d'effets indésirables et d'interactions, six mélanges qui ont été autorisés, six ont été autorisés sous certaines précautions et six qui ont été écartés du projet.

Suite à cette analyse, des protocoles de prescriptions ont été créés sur le logiciel de prescription informatisée. Chaque mélange peut être prescrit par des médecins, des infirmiers, des manipulateurs radios ou des aides-soignants, tout en informant le médecin référent du patient de cette prescription. La posologie pour chaque mélange a été établie par le dépôt de 2 gouttes du mélange sur un support neutre pour une olfaction d'une durée de 8 heures, avec un maximum de 3 fois par jour pour une durée de 7 jours maximum. Les différences entre la prescription de mélanges autorisés et autorisés sous certaines précautions sont la présence d'une validation médicale tracée dans le dossier du patient, nécessaire pour valider la prescription de mélanges, et une validation pharmaceutique hebdomadaire des prescriptions de mélanges avec précaution. Par ailleurs, ces prescriptions permettent aussi d'avoir une traçabilité du soin pour chaque patient.

Pour permettre la mise en place clinique de ce projet, chaque équipe de soin devra être formée pour une utilisation sécurisée des huiles essentielles, et un soignant référent par service sera identifié pour faire le lien entre les équipes soignantes et les personnes en charge du projet. Par la suite, les patients intéressés et éligibles au projet recevront une lettre d'information concernant le projet ainsi que des informations sur les règles générales d'utilisation et de sécurité des huiles essentielles par la remise d'un flyer et grâce à la mise à disposition d'une application numérique en cours de développement, appelée MON COMPAGN'ONCO.

Titre et résumé en anglais : voir dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

MOTS-CLÉS :

Aromathérapie, Huiles essentielles, Olfactothérapie, Cancer, Centre de soin de santé spécialisé en cancérologie, Utilisation sécurisée, Analyse pharmaceutique, Accompagnement des patients, Traitement de l'anxiété, Thérapeutique complémentaire

Directeur de thèse : FABRE Nicolas

Co-directrice de thèse : PELAGATTI Véronique

Title :

AROMATHERAPY : PRACTICAL EXAMPLE OF IMPLEMENTING OLFACTOTHERAPY IN A HEALTH CENTER SPECIALIZED IN ONCOLOGY

Abstract

A project to integrate aromatherapy into the care pathway was set up in a health center specializing in oncology in Toulouse, the IUCT Oncopole. The aim of this project is to propose a new therapeutic approach, complementary to standard treatments, in order to relieve the anxiety of cancer patients.

A list of 18 essential oil blends was created thanks to the collaboration of a supportive care physician and a hospital pharmacist, for use by olfactory route. The analysis of the components of the essential oils in each blend was carried out by the pharmacy, and made it possible to define for each of them, the potential risks of toxicity, in terms of neurotoxicity, hepatotoxicity, potential pharmacokinetic interactions with treatments, as well as the potential risks of estrogen-like effects which were part key criteria in favor of refusing the use of these essential oils. These essential oil blends were then divided into 3 categories: approved, approved with certain usage precautions and rejected. In view of the bibliographic research on the potential risks of adverse effects and interactions, six blends were approved, six were approved with certain usage precautions and six were rejected from the project.

Following this analysis, prescription protocols were created on the computerized prescription software. Each blend can be prescribed by doctors, nurses, radiographers, or nursing assistants, while informing the patient's referring physician of this prescription. The dosage for each blend was established by depositing 2 drops of the blend on a neutral support for an olfaction lasting 8 hours, with a maximum of 3 times per day for a maximum duration of 7 days. The differences between the prescription of approved blends and those approved with certain usage precautions lie in the need for medical validation traced in the patient's file, necessary to validate the prescription of blends, and a weekly pharmaceutical validation of the prescriptions of blends with usage precaution. In addition, these prescriptions ensure traceability of care for each patient.

To allow the clinical implementation of this project, each care team must be trained for the safe use of essential oils, and a caregiver reference per department will be identified to serve as a link between the care teams and the people in charge of the project. Subsequently, patients who are interested in and eligible for the project will receive an information letter about the project, as well as information on the general rules for the use and safety of essential oils. This information will be provided through a flyer and through the availability of a digital application currently under development, called « MON COMPAGN'ONCO ».

Administrative discipline : Pharmaceutical sciences

MOTS-CLÉS :

Aromatherapy, Essential oils, Olfactotherapy, Cancer, Specialized cancer healthcare center, Safe use, Pharmaceutical analysis, Patient support, Anxiety treatment, Complementary therapy

Thesis director : FABRE Nicolas

Co-thesis director : PELAGATTI Véronique