



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement
le, 13 Juillet 2016 sur un sujet dédié à :

BON USAGE DES HUILES ESSENTIELLES, EFFETS INDESIRABLES ET TOXICOLOGIE

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Mr **TONY POIROT**

né le 12 mars 1987 à Essey-lès-Nancy

Membres du Jury

Président :

Mr Luc FERRARI,

Professeur, Enseignant-chercheur à la
faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Mme Marie-Paule HASENFRATZ-SAUDER,

Maître de Conférences à la
faculté de Pharmacie de Nancy

Mlle Elisabete GOMES,

Docteur en Pharmacie au CAPTV de Nancy

Mme Brigitte HAZIZA-JAIS,

Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine
Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE
Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital
Responsable Pharma Plus ENSIC
Responsable Pharma Plus ENSAIA
Responsable de la Communication
Responsable de la Cellule de Formation
Continue et individuelle

Béatrice DEMORE
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Raphaël DUVAL
Marie-Paule SAUDER
Béatrice FAIVRE

Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage
Responsables des échanges internationaux
Responsable ERASMUS
DOYENS HONORAIRES

Béatrice FAIVRE
Bertrand RIHN
Mihayl VARBANOV

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique

Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
ENSEIGNANTS (suite)	Section CNL Discipline d'enseignement	
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE		
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Madame Marie-Paule Hasenfratz-Sauder

Pour avoir accepté la direction de ma thèse et pour la gentillesse ainsi que la patience dont vous avez fait preuve à mon égard

A Monsieur Luc Ferrari

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse

A Mademoiselle Elisabete Gomes

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury et pour les informations que vous m'avez apportées durant la rédaction de cette thèse

A Madame Brigitte Haziza-Jais

Pour m'avoir poussé dans la réalisation de cette thèse et pour avoir pris de son temps afin de siéger à ce jury

Aux équipes de pharmacies avec lesquelles j'ai pu travailler

Pour m'avoir accueilli en leur sein, m'avoir aidé à améliorer toujours plus ma pratique professionnelle et pour m'avoir poussé dans ma quête de connaissances en matière d'aromathérapie

A ma famille : "ma mère", "ma petite mémère" et "ma sœur"

Pour m'avoir élevé, chouchouté, protégé.
Jamais je n'oublierai ce que vous avez fait pour moi

A mes meilleurs amis : Gégé, Camille, Eva, Xavier et Maxime

Pour avoir toujours été là, dans les meilleurs moments comme dans les plus durs

A Marc

Pour ton aide précieuse dans la correction de cette thèse

A Nano et Martine

Pour nous avoir supporté moi et ma thèse dans ce studio parisien de l'avenue de Clichy

Aux étudiants que j'ai côtoyés, dans mes groupes de TP, en Erasmus

Les études étaient bien plus agréables avec vous

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES ILLUSTRATIONS	4
LISTE DES TABLEAUX.....	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS	8
1.1. Définitions	9
1.2. Histoire	9
1.3. Contexte réglementaire.....	11
1.3.1. HEs et vente en l'état	11
1.3.2. HEs et médicaments	12
1.3.3. HEs et produits cosmétiques.....	13
1.4. Qualité des huiles essentielles	15
1.4.1. Matière première végétale - Dénomination botanique	15
1.4.2. Mode de production de la plante aromatique	17
1.4.3. Obtention des huiles essentielles	17
1.4.4. Propriétés physico-chimiques des huiles essentielles.....	19
1.4.5. Analyses et contrôles réalisés en laboratoire	20
1.5. Composition chimique.....	21
1.5.1. Groupes chimiques	23
DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DE LA TOXICOLOGIE DES HUILES ESSENTIELLES.....	30
2.1. Toxicocinétique	31
2.1.1. Absorption	31
2.1.2. Distribution	35
2.1.3. Métabolisme.....	36
2.1.4. Élimination.....	38
2.2. Mesures toxicologiques	39
2.2.1. LD ₅₀	39
2.2.2. NOAEL	40

2.3.	Données épidémiologiques.....	41
2.4.	Causes de l'intoxication	44
2.4.1.	Lors de la culture	44
2.4.2.	Confusion.....	45
2.4.3.	Exposition accidentelle	46
2.4.4.	Surdosage.....	46
2.5.	Toxicité spécifique d'organe	47
2.5.1.	Toxicité cutanée.....	47
2.5.2.	Toxicité pulmonaire.....	49
2.5.3.	Toxicité cardiovasculaire.....	49
2.5.4.	Toxicité rénale	50
2.5.5.	Toxicité digestive.....	50
2.5.6.	Toxicité hépatique.....	51
2.5.7.	La neurotoxicité	52
2.5.8.	Toxicologie de la reproduction.....	53
2.5.9.	Cancérogénicité	55
2.6.	Allergies aux huiles essentielles.....	57
2.7.	Conduite à tenir face à une intoxication aux HEs	59
2.7.1.	Traitement symptomatique	60
2.7.2.	Traitement spécifique	61
	Troisième partie : Bon Usage des huiles essentielles	62
3.1.	Voies d'administration et posologie.....	63
3.1.1.	Voie orale.....	63
3.1.2.	Voie cutanée	64
3.1.3.	Voie respiratoire	65
3.1.4.	Voie rectale	66
3.1.5.	Autres voies	67
3.2.	Précautions d'emplois	67
3.3.	Grossesse, allaitement, jeunes enfants.....	70
3.4.	Interactions médicamenteuses	71
3.5.	Prévention des risques	73
	CONCLUSION.....	75

ANNEXES	76
BIBLIOGRAPHIE	79

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Distillation à la vapeur d'eau (Blondel, 2014).....	18
Figure 2 : Chromatogramme d'une huile essentielle de cannelle.....	21
Figure 3 : Transformation de la matricine en chamazulène pendant la distillation de chamomilla recutita.....	22
Figure 4 : Chromatographies de quatre variétés de thyms différentes	23
Figure 5 : Structure chimique de l'isoprène (2-methylbuta 1,3-diène) et d'un terpène. 24	
Figure 6 : Structure de 2 alcools (le linalol linéaire, le menthol cyclique) et d'un phénol (thymol).....	24
Figure 7 : Structure d'un aldéhyde terpénique (géranial) et d'un aldéhyde aromatique (cinnamaldéhyde).....	25
Figure 8 : Structure générale des coumarines	27
Figure 9 : Exemples de structures lactoniques.....	27
Figure 10 : Structure chimique du 1,8-cinéole ou Eucalyptol	28
Figure 11 : Schéma général du métabolisme	37
Figure 12 : Nombre de cas d'intoxications aux HE rapportés aux USA de 1997 à 2014	42
Figure 13 : Évolution des appels concernant les HE aux CAPTV français.....	43
Figure 14 : Similarité de conditionnement entre une HE et un médicament.....	45
Figure 15 : Scanner cérébral du jeune indou retrouvé inconscient dans une citerne ayant contenu de l'HE de menthe poivrée.....	46
Figure 16 : Structure moléculaire de plusieurs alkyl benzènes	56
Figure 17 : Relation entre la dose de méthyleugénol administrée et la formation d'adduits de l'ADN et de tumeurs chez le rat.....	57
Figure 18 : Produits d'oxydation du d-limonène	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux d'absorption des composants d'huiles essentielles au travers de la peau en 24 heures	33
Tableau 2 : Temps de résorption cutanée de quelques molécules aromatiques et huiles essentielles	34
Tableau 3 : Elimination de certains constituants d'huiles essentielles chez les mammifères.....	38
Tableau 4 : Échelle de Hodge et Sterner.....	40
Tableau 5 : Exemple de NOAELs de quelques molécules aromatiques	41
Tableau 6 : Intoxications annuelles par les HE rapportées aux USA	42
Tableau 7 : Classement de quelques HEs irritantes.....	48
Tableau 8 : Liste de métabolites époxydés potentiellement toxiques.....	56
Tableau 9 : indication des HEs en fonction de leur dilution.....	64
Tableau 10: Interactions médicamenteuses avec les HEs par voie orale.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AAPCC	American Association of Poison Control Center
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
CAPTV	Centre antipoison et de toxicovigilance
COV	Composé organique volatile
CYP	Cytochromes P450
DL50	Dose létale 50
G6PD	Glucose 6 phosphate deshydrogénase
GABA	Acide gamma amino-butyrique
HE	Huile Essentielle
IFRA	International Fragrance Association
IDVK	Réseau d'information des départements de dermatologie
INCI	International nomenclature of cosmetic ingredients
NOAEL	Non observed adverse effect level

INTRODUCTION

En 2015, le marché français de l'aromathérapie avoisinait les 180 millions d'euros de chiffre d'affaire, enregistrant ainsi une progression de plus de 16% sur un an. En effet, l'aromathérapie, comme d'autres médecines dites "naturelles", a su trouver sa place dans l'esprit de consommateurs de plus en plus soucieux de leur santé et de leur sécurité, la préférant aux thérapeutiques modernes.

Toutefois, médecine "naturelle" n'est pas pour autant synonyme de médecine sans danger. La sécurité que les consommateurs pensent trouver dans les produits d'aromathérapie n'est en effet, que toute relative.

Ces observations et réflexions, à l'origine de la présente thèse, ont servi de base à une étude plus précise des risques associés à l'utilisation des huiles essentielles.

Pour ce faire, une connaissance approfondie du circuit de production ainsi que des règles et de la législation qui l'entoure est indispensable.

L'analyse de nombreuses études déjà réalisées sur le sujet a permis, en deuxième partie d'explorer de façon détaillée la toxicité des huiles essentielles, donnant ainsi les clés nécessaires à leur utilisation rigoureuse en pratique courante.

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

1.1. Définitions

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) reprend, pour les huiles essentielles, la définition adoptée par la Commission de la pharmacopée européenne (CPE) : "*Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition*" (AFSSAPS, 05/08).

L'huile essentielle est issue de l'essence qui est une substance aromatique naturelle sécrétée par la plante dans ses organes producteurs. C'est pourquoi le produit obtenu par le procédé mécanique d'expression à froid est appelé essence, car l'essence originelle ne subit pas de transformations comme dans la distillation (cf. 1.4.3.3).

1.2. Histoire

À travers l'Histoire et sur tous les continents, des civilisations les plus primitives aux sociétés les plus évoluées, les plantes ont toujours accompagné la vie des hommes. Dans ce registre, le rôle tenu par les plantes aromatiques est particulièrement révélateur puisqu'elles furent employées tout autant à des fins alimentaires, domestiques, rituelles, cosmétiques, que thérapeutiques.

D'abord utilisées en l'état dans l'alimentation ou lors de rituels religieux, les hommes ont, au fil des siècles, appris à en approfondir l'usage, extrayant notamment leurs essences afin de tirer profit de leurs propriétés.

- On découvre ainsi que 40 000 ans av. J.-C., les Aborigènes d'Australie utilisaient déjà les feuilles du Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*), principalement sous forme de cataplasmes pour leurs blessures.
- 7000 ans av. J.-C., les guérisseurs indiens méditaient, avant chaque soin, sur "*cent sept plantes brunes et antiques*" avant d'en choisir une et de l'inclure dans leur remède en accompagnement de leur prière.
- 4000 ans avant notre ère, des inscriptions retrouvées en Mésopotamie sur des plaques d'argile révèlent l'existence de préparations à base de végétaux consacrées à des fins médicinales et religieuses.
- Les Égyptiens réservaient, quant à eux, les huiles essentielles pour leur hygiène quotidienne et embaumaient les morts avec la cannelle, le nard, la myrrhe et

l'encens. Vers 3000 ans av. J.-C., ils importent, par caravanes ou par bateaux, des plantes aromatiques provenant d'Éthiopie ou d'Extrême-Orient. Ils en extraient les essences par macération ou enfleurage.

- Ce n'est que bien plus tard, vers 1000 ans av. J.-C., que les Perses auraient inventé la technique de la distillation.
- Hippocrate, le père de la médecine, usa de fumigations aromatiques à base de lavande, de sarriette, de romarin et d'autres plantes pour lutter contre la grande peste d'Athènes (de 430 à 426 av. J.-C).
- Les huiles essentielles séduisent également les Grecs et les Romains. Le médecin grec Galien et bien d'autres de ses contemporains s'intéressent ainsi à leurs propriétés médicinales.
- Mais ce sont les Arabes qui réussissent à extraire les huiles essentielles avec une réelle efficacité, suite au perfectionnement qu'ils apportèrent à une méthode de distillation jusqu'ici incertaine. Avicenne, au XI^e siècle de notre ère, obtint la première huile essentielle pure de rose grâce à la cornue réfrigérante qu'il mit au point.
- Au XVI^e siècle, Paracelse, alchimiste et médecin suisse, décrit la théorie des signatures qui fournit des indications précises dans le choix des remèdes. Les huiles essentielles voient leur popularité croître et les propriétés de plus d'une centaine d'entre elles sont alors connues. De nombreuses préparations contiennent d'ailleurs des plantes aromatiques, comme l'eau de mélisse toujours utilisée de nos jours.
- Avec l'avènement de la civilisation industrielle, les huiles essentielles tombent toutefois en désuétude jusqu'à la fin du XIX^e siècle au profit de la chimie de synthèse.
- Vers 1880, cette même chimie initie le retour en grâce des huiles essentielles, en permettant l'isolement de leurs composés chimiques et l'étude de leur activité thérapeutique.
- En 1928, le scientifique René Maurice Gattefossé formule pour la première fois le terme d'"aromathérapie". Il découvre les propriétés de l'huile essentielle de lavande aspic par accident quand, lors de ses recherches, il se brûle la main. Gattefossé la trempe aussitôt dans un récipient contenant l'huile en question et affirme en ressentir un soulagement immédiat. Il constate par la suite une cicatrisation rapide de sa plaie. Le chercheur publie alors en 1937 son ouvrage "aromathérapie" dans lequel il codifie précisément les propriétés des huiles essentielles (Faucon et Lobstein, 2015).
- Aujourd'hui, l'engouement pour l'aromathérapie moderne est en progression constante, profitant tout à la fois de la percée des médecines naturelles et de l'inquiétude du public envers l'allopathie.

1.3. Contexte réglementaire

1.3.1. HEs et vente en l'état

Il n'existe pas de cadre réglementaire spécifique aux HEs, la plupart d'entre elles étant disponibles en vente libre dans tous les réseaux de distribution. Cependant, certaines sont soumises à des restrictions de délivrance définies dans l'article L.4211-1 6 du Code de la Santé Publique :

“Est réservé 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.”

Extrait du décret n° 2007-1198 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 :

“Art. D. 4211-13.-La liste des huiles essentielles mentionnées au 6° de l'article L. 4211-1 est fixée ainsi qu'il suit :

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), dit “cèdre feuille” ;*
- *hysope (Hyssopus officinalis L.) ;*
- *sauge officinale (Salvia officinalis L.) ;*
- *tanaisie (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). »*

Une autre réglementation, plus particulière, vient s'ajouter à celle-ci. Elle concerne les HEs susceptibles de servir à la fabrication de boissons alcooliques.

Article L3322-5 du Code de la Santé Publique (*Code de la santé publique - Article L3322-5, 2000*) :

“Il est interdit à un producteur ou fabricant d'essences pouvant servir à la fabrication des boissons alcooliques, telles que les essences d'anis, de badiane, de fenouil, d'hysope, ainsi qu'aux producteurs ou fabricants d'anéthol, de procéder à la vente ou à l'offre, à titre gratuit desdits produits à toutes personnes autres que les fabricants de boissons ayant qualité d'entrepôts vis-à-vis de l'administration des contributions indirectes, les pharmaciens, les parfumeurs, les fabricants de produits alimentaires ou industriels et les négociants exportateurs directs.

La revente de ces produits en nature sur le marché intérieur est interdite à toutes ces catégories à l'exception des pharmaciens qui ne peuvent les délivrer que sur ordonnance médicale et doivent inscrire les prescriptions qui les concernent sur leur registre d'ordonnances [...].“

Cité par les articles 178A et 178B du Code Général des Impôts. (*Code général des impôts, annexe 3 - Article 178 A, 1979, Code général des impôts, annexe 3 - Article 178 B, 1979*).

1.3.2. HEs et médicaments

Il n'existe pas de réglementation spécifique aux HEs en ce qui concerne leur utilisation dans les médicaments. Les spécialités pharmaceutiques à base d'HEs répondent à la définition du médicament à base de plantes : *“Les médicaments à base de plantes sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s).”*

Par conséquent, les médicaments à base d'HEs doivent être conformes à la réglementation qui les régit. S'ils satisfont aux critères définis par l'ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 (Chapitre 1^{er}, article 2), ils doivent ainsi faire l'objet d'un enregistrement au titre de "médicament traditionnel à base de plantes".

1.3.3. HEs et produits cosmétiques

Outre leur utilisation dans les médicaments, les HEs sont très largement employées dans les cosmétiques tels que les produits d'hygiène, de maquillage, les parfums...

Les dispositions suivantes régissent l'emploi de certaines plantes et/ou de leurs extraits dans ce type de produits :

L'arrêté du 6 février 2001 modifié fixe la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques.

“Parmi les listes de substances interdites dans les produits cosmétiques, il faut citer :

- *d'une part les plantes dont l'usage est prohibé, quelle que soit leur fonction.*
- *d'autre part les plantes et leurs composés d'origine naturelle dont l'usage est prohibé pour une fonction donnée comme pour les ingrédients de parfum notamment aux numéros d'ordre 423 à 451, et 1133 à 1136.”*

Ainsi, le méthyleugénol est interdit dans les produits cosmétiques sauf s'il s'agit de méthyleugénol naturellement présent dans les extraits et les HEs, sous réserve que sa concentration n'excède pas :

- 0,01 % dans les parfums fins ;
- 0,004 % dans les eaux de toilette ;
- 0,002 % dans les crèmes parfumées ;
- 0,001 % dans les produits rincés ;
- 0,0002 % dans les autres produits non rincés et les produits d'hygiène buccale.

L'arrêté du 17 novembre 2004 précise, en outre, que le récipient et l'emballage des produits cosmétiques doivent mentionner la liste des ingrédients dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation. Les parfums, les compositions parfumantes et aromatiques, ainsi que leurs matières premières sont mentionnés par le mot “parfum” ou “aroma”. Ces ingrédients doivent être indiqués, quand ils existent, sous leur dénomination commune établie par les instances de la Commission européenne.

Selon les termes de l'arrêté du 17 novembre 2004, la présence de certaines substances (précisées dans la directive 2003/15/CE) doit ainsi être signalée dans la liste des ingrédients des produits cosmétiques. Ces substances aromatiques sont au nombre de 26, identifiées comme étant susceptibles d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes sensibilisées.

Cette obligation ne vise pas à interdire ces substances dans les produits cosmétiques. Elle a pour but de faciliter l'identification des allergies de contact par les praticiens, mais également d'éviter leur usage par les consommateurs qui se savent allergiques à ces substances.

Les 26 substances aromatiques concernées sont les suivantes (cf. Annexe 1 : correspondance des dénominations INCI) :

1. *2-benzylidène-heptanal (n° CAS 122-40-7)*
2. *Alcool benzylique (n° CAS 100-51-6)*
3. *Alcool cinnamique (n° CAS 104-54-1)*
4. *Citral (n° CAS 5392-40-5)*
5. *Eugénol (n° CAS 97-53-0)*
6. *7-hydroxycitronellal (n° CAS 107-75-5).*
7. *Isoeugénol (n° CAS 97-54-1)*
8. *2-pentyl-3-phénylprop-2-ène -1-ol (n° CAS 101-85-9)*
9. *Salicylate de benzyle (n° CAS 118-58-1)*
10. *Cinnamaldéhyde (n° CAS 104-55-2)*
11. *Coumarine (n° CAS 91-64-5)*
12. *Géranol (n° CAS 106-24-1)*
13. *4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl) cyclohex-3-èncarbaldéhyde (n° CAS 31906-04-4)*
14. *Alcool 4-méthoxybenzylique (n° CAS 105-13-5)*
15. *Cinnamate de benzyle (n° CAS 103-41-3)*
16. *Farnésol (n° CAS 4602-84-0)*
17. *2-(4 -tert-butylbenzyl) propionaldéhyde (n° CAS 80-54-6)*
18. *Linalol (n° CAS 78-70-6)*
19. *Benzoate de benzyle (n° CAS 120-51-4)*
20. *Citronellol (n° CAS 106-22-9)*
21. *α -hexylcinnamaldéhyde (n° CAS 101-86-0)*
22. *(R)-p-mentha-1,8-diène (n° CAS 5989-27-5)*
23. *Oct-2-ynoate de méthyle (n° CAS 111-12-6)*
24. *3-méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one (n° CAS 127-51-5)*
25. *Evernia prunastri, extraits (n° CAS 90028-68-5)*
26. *Evernia furfuracea, extraits (n° CAS 90028-67-4)*

Cette obligation d'étiquetage concerne les produits cosmétiques contenant plus de :

- *10 ppm de l'une quelconque de ces 26 substances pour les produits non rincés,*
- *100 ppm de l'une quelconque de ces 26 substances pour les produits rincés.*

Les substances dont il est question existent à l'état naturel mais peuvent également être synthétisées. Sur les 26 précédemment citées, 16 d'entre elles sont présentes à l'état naturel. Dans sa composition, l'huile essentielle de rose contient, par exemple, 6 de ces allergènes : citral, citronellol, eugénol, farnésol, géraniol, linalol.

Cette démarche de protection de la santé s'inscrit, par conséquent, dans une stratégie essentiellement préventive puisque les 26 substances identifiées englobent celles considérées comme faiblement sensibilisantes.

1.4. Qualité des huiles essentielles

1.4.1. Matière première végétale - Dénomination botanique

Afin d'éviter toute confusion, la dénomination de la plante productrice se doit d'être d'une parfaite exactitude. Il n'est pas rare, en effet, de retrouver à la vente des huiles essentielles provenant d'une plante dont la dénomination botanique est imprécise. Ce cas de figure se présente fréquemment chez des commerçants peu expérimentés, exerçant entre autres sur les marchés. Ces derniers proposeront, sans plus de précision, une huile essentielle de lavande ou d'eucalyptus alors qu'il existe de nombreuses espèces différentes de ces deux plantes.

En raison de ces confusions, il est donc fondamental de se référer à la norme ISO 4720 qui fournit une liste de nomenclature botanique exhaustive des plantes utilisées pour la production d'huiles essentielles. (AFSSAPS, 05/08; *ISO 4720:2009(fr), Huiles essentielles — Nomenclature*, 2009)

1.4.1.1. Familles végétales

Sur les 800 000 espèces de plantes connues sur la planète, environ 17 500 sont considérées comme aromatiques.

Les principales familles sont :

- Les Pinacées : Pins, Cèdres ;
- Les Apiacées : Angéliques, Carum, Fenouil ;
- Les Astéracées : Camomilles, Hélichryses ;
- Les Lamiacées : Menthes, Romarins, Sauges, Sariettes, Thyms ;
- Les Lauracées : Canneliers, Camphriers, Lauriers ;
- Les Myrtacées : Eucalyptus ;
- Les Rutacées : Citrus

1.4.1.2. Dénomination binomiale

Elle est constituée tout d'abord par le genre, et apparaît en premier dans la nomenclature binomiale introduite par Carl von Linné permettant d'identifier un organisme vivant.

Il est écrit en latin et porte toujours une majuscule. On peut citer par exemple les genres *Mentha*, *Rosmarinus*, *Thymus*, appartenant tous à la famille des Lamiacées, ou encore le genre *Eucalyptus* de la famille des Myrtacées. Chaque genre peut regrouper plusieurs espèces.

L'espèce est un rang supplémentaire dans la classification il permet de différencier les plantes appartenant à un même genre, bien que ces plantes puissent paraître identiques. On note souvent une différence de composition chimique entre deux espèces appartenant au même genre. C'est le cas dans le genre *Eucalyptus* quand on compare *E. globulus* et *E. citriodora*.

Il est possible d'affiner davantage encore la classification via une déclinaison en sous-espèces. On pourra par exemple observer chez les Citrus, le bigaradier ou oranger amer (*Citrus aurantium* ssp. *aurantium*), le bergamotier (*Citrus aurantium* ssp. *bergamia*).

1.4.1.3. Le chémotype

Utilisé en aromathérapie, le chémotype permet d'identifier au sein d'une même espèce des variations chimiques des métabolites secondaires qui sont dues à des facteurs environnementaux (altitude, ensoleillement, température, humidité, etc.). Ainsi l'essence produite par deux plantes de la même espèce, malgré leur génotype et leur morphologie très semblables, pourra présenter de grandes variations de composition chimique. C'est donc une notion très importante en aromathérapie.

1.4.1.4. L'organe producteur

On peut extraire une essence de n'importe quel organe dès que celui-ci possède les structures pour la produire. Ainsi de nombreuses HE proviennent de fleurs (fl.), de feuilles (fe.), de graines (gr.), de fruits (fr.), de rhizomes (rhiz.)...

Une même plante provenant d'un même biotope (milieu de vie caractérisé par un certain nombre de caractéristiques comme la température, le degré d'humidité...) pourra synthétiser des essences de compositions et d'odeurs très différentes selon l'organe producteur considéré. L'exemple le plus connu est celui de l'oranger amer (*Citrus*

aurantium ssp. aurantium) dont on peut extraire 3 HEs distinctes. Les feuilles donneront l'HE de petit grain bigarade, les fleurs l'HE de néroli, tandis que l'écorce du fruit donne l'essence de zeste d'orange amer.

1.4.2. Mode de production de la plante aromatique

La plante qui donnera la matière première végétale peut être cultivée ou récoltée à l'état sauvage. Les conditions de culture, de récolte, de séchage, de stockage, etc. déterminent la qualité du végétal et donc celle de l'essence produite. Si la plante est obtenue par culture, celle-ci devra, à minima être écologique et donc se passer de produits chimiques (pesticides, désherbants, ...) susceptibles de polluer les sols. La plante devra aussi pousser dans son biotope naturel ou alors un biotope très voisin (Faucon et Lobstein, 2015).

1.4.3. Obtention des huiles essentielles

Il existe différentes méthodes permettant d'extraire l'essence produite par les plantes aromatiques.

Parmi ces méthodes, la pharmacopée européenne n'en retient que trois pour obtenir un produit qui pourra être appelé huile essentielle : l'entraînement à la vapeur d'eau, la distillation sèche pour les tiges et écorces dans un appareil approprié, ou par un procédé mécanique adapté et sans chauffage pour les citrus.

1.4.3.1. L'entraînement à la vapeur d'eau (Figure 1)

Les plantes aromatiques sont placées dans un alambic où elles seront traversées par de la vapeur d'eau formée dans un générateur séparé. La vapeur d'eau en traversant la plante, entraîne les molécules aromatiques qui formeront l'huile essentielle. Les vapeurs traversent alors un réfrigérant à circulation d'eau froide pour se condenser et être recueillies dans l'essencier où l'HE sera séparée de l'eau. La durée de distillation est primordiale pour obtenir une huile essentielle de qualité, et cette durée est variable selon la plante. La qualité est aussi dépendante de la taille de l'installation. Une production de dimension industrielle sera ainsi de qualité inférieure à ce que pourrait obtenir un producteur travaillant avec de petits alambics (< 1500 litres).

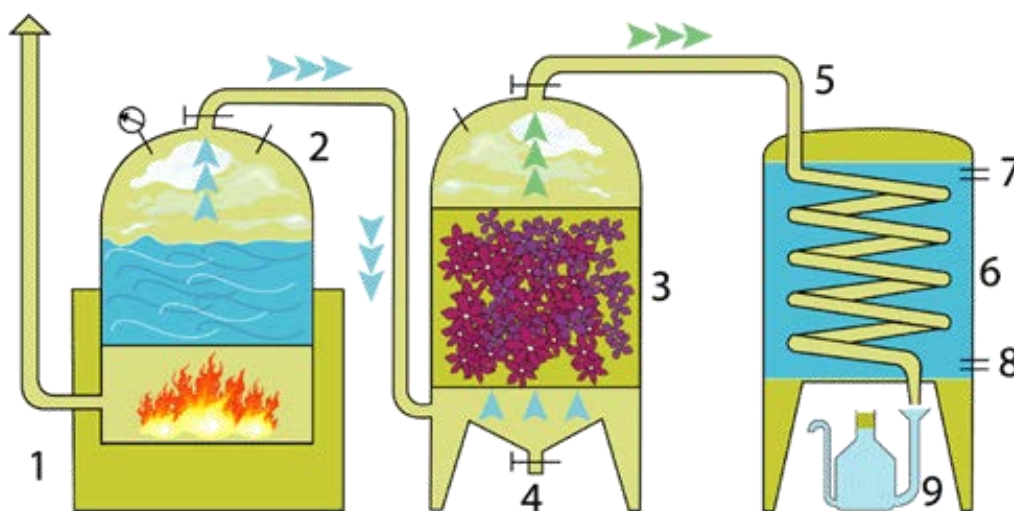


Figure 1 : Distillation à la vapeur d'eau (Blondel, 2014)

1 : Foyer – 2 : Chaudière – 3 : Vase à fleurs – 4 : Vidange de condensation – 5 : Col de cygne – 6 : Réfrigérant avec serpent – 7 : Sortie d'eau chaude – 8 : Arrivée d'eau froide – 9 : Essencier servant à la décantation de l'essence et de l'hydrolat

1.4.3.2. La distillation sèche

La distillation sèche est le chauffage à haute température, sans utilisation d'eau (contrairement à l'hydrodistillation ou à la distillation à entraînement par la vapeur d'eau), de tiges ou d'écorces. On obtient ainsi un distillat visqueux et noirâtre ayant l'apparence d'un goudron. De nos jours, on utilise cette méthode pour l'obtention de l'HE de Cade et celle d'écorce de bouleau (Kaloustian et Hadji-Minaglou, 2013).

1.4.3.3. L'expression mécanique

Aussi appelée expression à froid, elle consiste à rompre les poches à essences contenues dans le péricarpe des agrumes du genre citrus (oranges, citrons, mandarines, bergamote...), soit dans une presse, soit manuellement en grattant le péricarpe avec une cuillère (cette dernière technique permet d'obtenir un produit de grande qualité). On obtient alors une essence et non une HE car il n'y a pas de modification du produit végétal.

1.4.3.4. Les autres techniques

Comme nous l'avons déjà dit, il existe d'autres méthodes d'extraction des essences, cependant le produit obtenu ne peut pas être défini comme huile essentielle.

- La percolation : ce procédé consiste à faire traverser la vapeur d'eau de haut en bas. Cette technique est plus rapide et donc moins source de modification des molécules aromatiques, mais l'extract obtenu comporte des substances non volatiles. On parle ici d'« essences de percolation »

- L'extraction au CO₂ supercritique : la matière végétale est traversée par un courant de CO₂ à haute pression qui ainsi dissout l'essence pour être ensuite très facilement séparée. La technique utilise une température de 40°C maximum assurant un minimum de dégradation de l'essence. Cette méthode moderne mais coûteuse assure l'obtention d'un produit très proche de l'essence originelle.
- L'enfleurage : il est utilisé pour les fleurs qui sont alors mises au contact de graisses qui s'imprègnent de l'essence pour donner une pommade. Celle-ci peut être utilisée en l'état pour la fabrication de cosmétiques, ou épuisée par l'alcool absolu pour obtenir des extraits alcooliques de fleurs.
- L'extraction par solvant volatil (principalement éther et benzène) donnant des concrètes de fleurs ou de feuilles, transformées en "absolus" par épuisement par l'éthanol puis en "essences concrètes" par évaporation de l'éthanol.

1.4.3.5. Rendement de distillations

Pour obtenir un kilogramme d'huile essentielle il faut environ :

- 10 kg de clous de girofle
- 20 kg de badiane de Chine
- 50 kg de lavandin
- 150 kg de lavande vraie
- 3,5 tonnes de rose de Damas
- 4 à 12 tonnes de mélisse

Ces différences dans le rendement expliquent en partie les écarts de prix qui s'observent sur le marché des HEs, une autre composante au prix serait le mode de culture comme par exemple une culture sur un terrain difficile en altitude, à cela peut s'ajouter une récolte manuelle. Ainsi l'utilisateur devra se montrer méfiant s'il trouve certaines HEs à un prix inférieur à ce qui se fait d'ordinaire. Par exemple l'HE de rose de Damas sera vendue à plus de 10 € le millilitre et ne pourra être trouvée à un meilleur tarif.

1.4.4. Propriétés physico-chimiques des huiles essentielles

À température ambiante les HEs sont pour la plupart liquides, rarement visqueuses (HE de myrrhe), ou cristallisées (HEs contenant du camphre). À des températures plus faibles, certaines cristallisent, notamment l'anis (contenant de l'anéthole), la menthe des champs (menthol), mais rares sont celles qui se solidifient à froid comme *Tanacetum annuum* (chamazulène).

À la différence des huiles végétales, les HEs sont volatiles, ce qui leur permet d'être extraites à la vapeur d'eau.

À de rares exceptions près (écorce de cannelle, clou de girofle), leur densité est inférieure à celle de l'eau. Elles sont non miscibles en milieu aqueux mais solubles dans les solvants organiques usuels.

Les HEs sont par ailleurs actives sur lumière polarisée et cette propriété est utilisée pour contrôler leur qualité. Le pouvoir rotatoire d'une HE permet en outre de mettre en évidence une huile pure et naturelle.

Enfin, leur indice de réfraction « n » est élevé.

De couleurs plus ou moins prononcées, tout le spectre est représenté : du rouge sang de certaines sarriettes, au bleu de *Chamomilla recutita*, en passant par le vert pâle de *Citrus bergamia*. On peut même observer les ultraviolets de la mandarine sous lampe UV.

1.4.5. Analyses et contrôles réalisés en laboratoire (Faucon et Lobstein, 2015)

La première étape est une vérification des caractéristiques organoleptiques : couleur, odeur, aspect, viscosité. La saveur n'est que rarement testée, sauf en cas de doutes.

1.4.5.1. Analyses physiques

Toute substance est caractérisée par des constantes physiques, à température donnée, permettant de l'identifier. C'est le cas pour les HEs, on pourra ainsi contrôler sa qualité et vérifier son origine.

- Densité : évaluée à l'aide d'un pycnomètre selon la norme NF ISO 279
- Indice de réfraction à 20°C (NF ISO 280)
- Pouvoir rotatoire (NF ISO 592)
- Solubilité dans l'éthanol à 80% (V/V) à 20°C (NF ISO 875)

1.4.5.2. Analyses chimiques

Les analyses chimiques compléteront les résultats obtenus par analyse physique pour attester de la qualité de l'HE testée.

- Détermination de l'indice d'acide (Norme française NF T 75-103)
- Détermination d'ester (Norme française NF T 75-104)
- Détermination de la durée de saponification
- Détermination d'ester après acétylation (Norme française NF T 75-124)
- Indice de rétention de Kovats actuellement exigé pour toute analyse d'HE. Il permet de convertir les temps de rétention d'un composé chimique en constante indépendante du système utilisé.

1.4.5.3. Chromatographie en phase gazeuse (NF ISO 7608 et 7609)

Cette méthode permet de séparer les molécules d'un mélange et de donner la composition de l'HE ce qui permettra de déterminer son identité biochimique et son chémotype. Un faible volume de l'échantillon (0,2 à 5 µl) est injecté dans l'appareil où il est transformé en gaz par la chaleur du four. Il est alors emporté par un gaz vecteur dans une colonne capillaire. C'est dans cette colonne que vont être séparées les différentes molécules en fonction de leur affinité avec la phase stationnaire. Plus un composé dispose d'affinités avec la phase stationnaire, plus il sera retenu par la colonne. Ce faisant, il disposera d'un temps de rétention plus important, sachant que le temps de rétention se définit comme l'intervalle de temps entre l'injection de l'échantillon et l'apparition du signal maximum du composant au détecteur, représenté par un pic sur le chromatogramme. Un pic est obtenu pour chaque molécule composant l'échantillon. Pour identifier ces pics, le chromatographe est couplé à d'autres instruments analytiques comme le spectromètre de masse ou la spectroscopie infrarouge. On obtient alors un chromatogramme caractéristique de chaque huile essentielle (Figure 2).

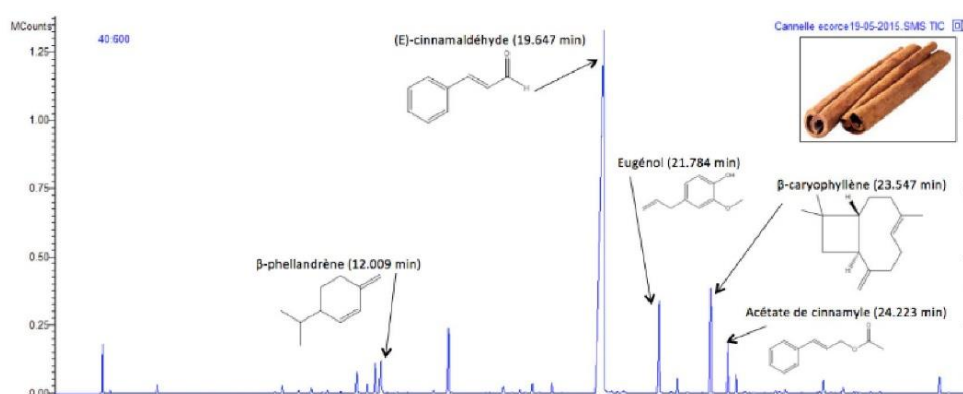


Figure 2 : Chromatogramme d'une huile essentielle de cannelle (INSA Rouen, 2015)

1.5. Composition chimique

Les HEs sont des substances complexes, elles peuvent contenir :

- Des dérivés terpéniques : monoterpènes hydrocarbures à 10 carbones, des sesquiterpènes (en C15), des diterpènes (en C20).
- Des dérivés d'acides aminés : l'isobutanol issu de la valine, l'iso-amyl alcool de la leucine, l'acide angélique et l'acide tiglique provenant de l'isoleucine. Et des dérivés d'acides aminés soufrés.
- Des dérivés d'acides gras : par exemple l'acide linoléique donne la jasmone, le jasmonate de méthyl ainsi que des lactones macrocycliques.
- D'autres molécules très diverses.

Cependant la composition pourra fortement varier selon la plante productrice de l'essence, sa provenance géographique, le climat, l'altitude, le mode d'extraction, le savoir-faire du manipulateur...

Prenons l'exemple de la distillation par entraînement à la vapeur d'eau de *Chamomilla recutita* (ex *Matricaria recutita*). Ce procédé provoque des réarrangements moléculaires entraînant la formation de chamazulène à partir de la matricine originalement présente dans l'essence.

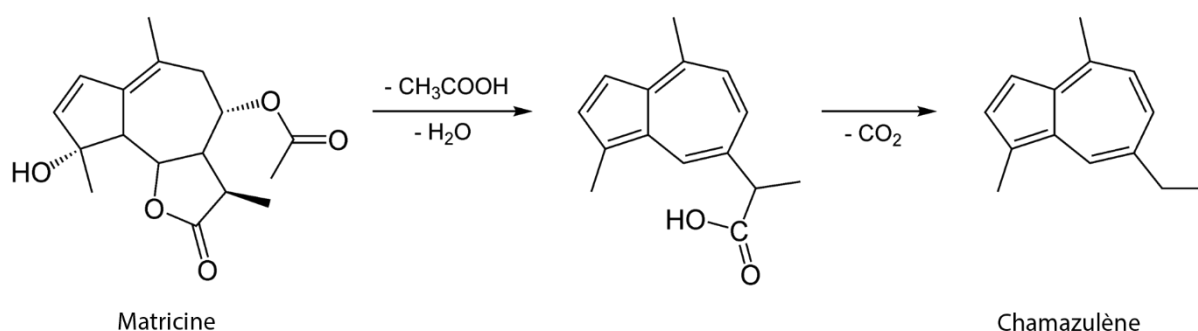


Figure 3 : Transformation de la matricine en chamazulène pendant la distillation de *Chamomilla recutita*

Cette transformation est ici salutaire, le chamazulène apportant à l'huile l'une de ses principales propriétés, à savoir son pouvoir antiinflammatoire.

Pour une même plante, on a déjà vu au point 1.4.1.3 que l'on pourra obtenir des HEs de compositions différentes en fonctions de nombreux facteurs caractérisant le chémotype d'une HE.

C'est en étudiant le thym, que le professeur Passet de Montpellier a introduit cette notion de chémotype. En effet, selon la région où pousse *Thymus vulgaris*, la composition de l'huile essentielle qui en est extraite diffère, ainsi que ses caractères organoleptiques :

- Thym à thymol (*Thymus vulgaris thymoliferum*) est le plus répandu. Il pousse dans les basses garrigues du bassin méditerranéen
- Thym à carvacrol (*Thymus vulgaris carvacroliferum*) pousse dans des zones arides et très chaudes. Son odeur se rapproche du thym à thymol, car le carvacrol possède une structure très proche du thymol.
- Thym à linalol (*Thymus vulgaris linaloliferum*) à l'odeur plus douce de lavande vraie. Il pousse en moyenne altitude entre 500 et 1000 m avec un ensoleillement et une température inférieurs aux conditions éprouvées par la variété *carvacroliferum*.

Si de nombreuses autres variétés de thym vulgaire existent (les trois cités ci-dessus étant les plus courantes), l'aspect de la plante est toujours le même, seule la composition chimique varie, ce qui peut influencer sur son usage en thérapeutique. Pour identifier le chémotype on procède alors à l'analyse chromatographique de l'HE afin d'établir la carte d'identité d'une HE. Dans le cas du thym vulgaire, on retrouve les mêmes composants dans les HEs issues des autres variétés, mais en concentration différente (Figure 4).

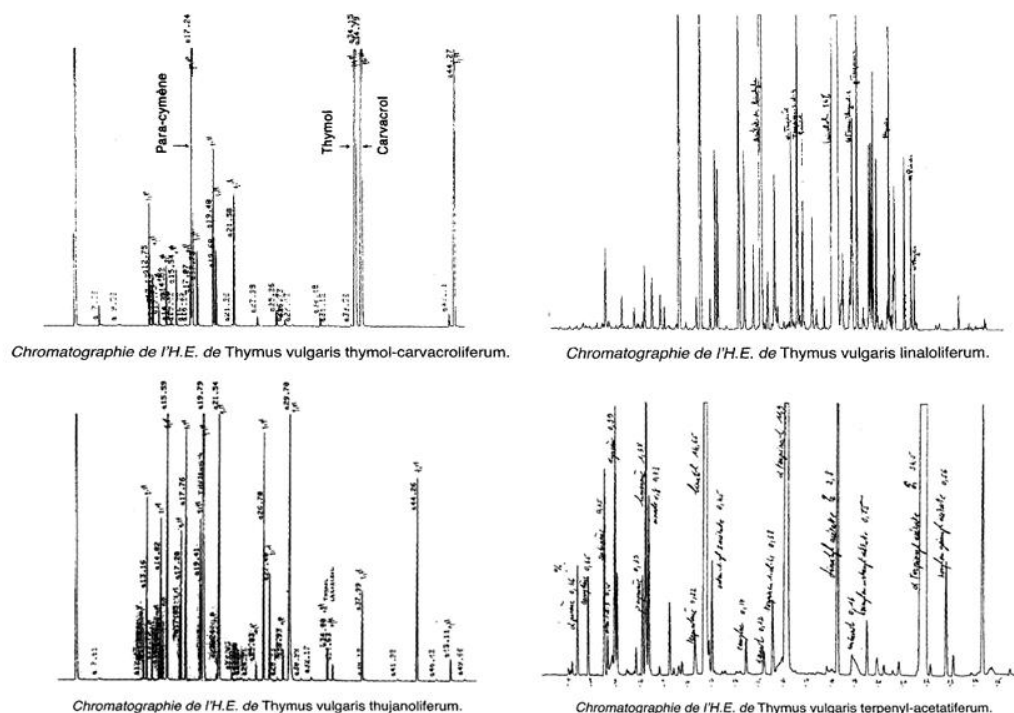




Figure 5 : Structure chimique de l'isoprène (2-méthylbuta 1,3-diène) et d'un terpène

On distingue 3 sous-groupes :

- Les monoterpènes en C_{10} (ex. : pinènes, limonènes)
- Les sesquiterpènes en C_{15}
- Les diterpènes en C_{20} assez rares

Les terpènes possèdent une grande variété de propriétés biologiques et pharmacologiques :

- Tonifiants et stimulants généraux, ils stimulent aussi les glandes mucipares de l'arbre trachéo-bronchique.
- Certains présentent des propriétés hormone-like notamment sur l'axe hypophyso-corticosurrénalien, et chez la femme sur l'axe hypophyso-ovarien comme le chamazulène.
- Antiseptiques en aérosol
- Immunomodulants

1.5.1.2. Alcools et phénols.

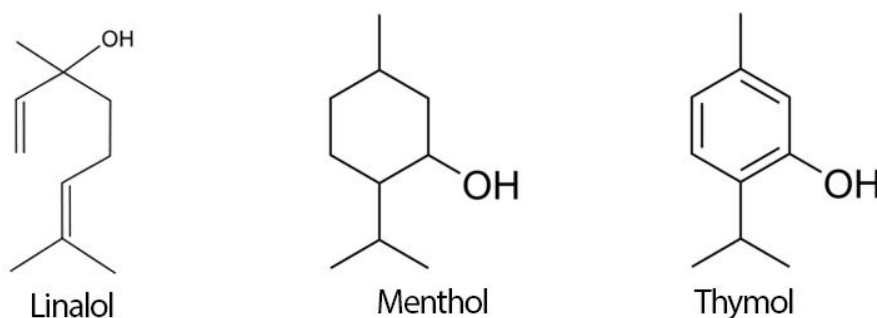


Figure 6 : Structure de 2 alcools (le linalol linéaire, le menthol cyclique) et d'un phénol (thymol)

Les alcools sont parmi les constituants les plus abondants rencontrés dans les huiles essentielles. Ils portent le suffixe -ol.

- Ce sont de très puissants anti-infectieux, par action directe sur les germes pathogènes, indirecte sur le terrain qu'ils modifient et enfin par stimulation du système immunitaire.
- Certains ont une action anesthésiante comme le menthol, le linalol ou le terpinéol.

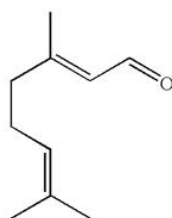
- Ils sont neurotoniques en harmonisant et en tonifiant le système nerveux central sans l'exciter.

On note aussi des propriétés propres aux phénols : ils sont hypertenseurs, hyperthermisants. À faible dose les phénols redonnent de l'énergie à ceux qui en manquent, à fortes doses ils favorisent la nervosité, la colère, l'agressivité ainsi que l'hyperactivité.

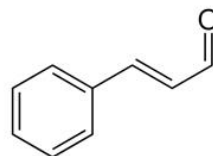
1.5.1.3. Aldéhydes

Les aldéhydes sont obtenus par déshydrogénation des alcools primaires. Ils portent le suffixe -al.

On distingue deux types d'aldéhydes :



Géraniol



Cinnamaldéhyde

Figure 7 : Structure d'un aldéhyde terpénique (géraniol) et d'un aldéhyde aromatique (cinnamaldéhyde)

Les aldéhydes terpéniques comme les citrals (néral, géraniol), le citronellal. Ils dégagent souvent une forte odeur citronnée.

On leur attribue des propriétés :

- Antiseptiques des voies respiratoires
- Anti-infectieuses, notamment bactéricides sur les bactéries sporulées
- Spasmolytiques musculaires
- Hypothermisantes et hypotensives
- Immunostimulantes (citronnelle : *Cymbopogon citratus*, mélisse : *Melissa officinalis*)
- Hépatotropes (stimulants des fonctions hépatiques) : verveine citronnée (*Lippia citriodora*), citronnier (*Citrus limon*)
- Vasodilatatrices capillaires
- Relaxantes, sédatives et équilibrantes du système nerveux.

Les aldéhydes aromatiques sont principalement anti-infectieux, mais néanmoins irritants en application locale et en diffusion. Le meilleur exemple est celui du

cinnamaldéhyde que l'on retrouve dans le cannelier de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*), excellent anti-infectieux mais très dermocaustique.

Ces aldéhydes ont des propriétés :

- Antivirales
- Anti-infectieuses majeures à large spectre et surtout sur les infections intestinales et urinaires.
- Stimulantes générales avec effets antidépresseurs

1.5.1.4. Cétones

Les cétones possèdent un atome d'oxygène fixé par une liaison éthylénique sur un atome de carbone secondaire. Les molécules cétoniques portent le suffixe –one.

Leurs principales propriétés thérapeutiques sont :

- Stimulantes du système nerveux central et sympathicomimétiques à doses faibles. On observe une inversion des effets en augmentant les doses avec une inhibition générale par action calmante, puis stupéfiante à posologie croissante. Cependant, des précautions s'imposent car à doses cumulatives ou élevées elles deviennent neurotoxiques (*Salvia officinalis* et *Thuya occidentalis* qui contiennent des thuyones), convulsivantes et stupéfiantes (pinocamphones de *Hyssopus officinalis* ssp. *officinalis*)
- Mucolytiques notamment aux niveaux respiratoire et génital
- Antiparasitaires
- Cicatrisantes
- Cholagogues (menthone de *Mentha x piperata*) et cholérétiques (carvone de *Mentha spicata*)

Il est important de retenir que les cétones présentent une certaine toxicité :

Elles sont neurotoxiques, abortives, épileptisantes et stupéfiantes. Ces effets s'obtiennent notamment à des doses proches de celles utilisées en recherchant un effet calmant ou sédatif.

1.5.1.5. Coumarines

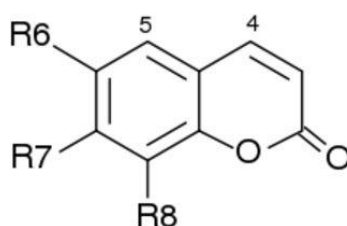


Figure 8 : Structure générale des coumarines

Souvent présentes à des concentrations faibles, voire à l'état de traces, les coumarines manifestent cependant une grande puissance d'action, notamment sur le système nerveux par leur effet sédatif, ou sur le sang par leur propriété anticoagulante. De leur action sédatrice centrale découlent des propriétés hypotensives par action sur les fibres musculaires lisses de la paroi artérielle.

1.5.1.6. Esters

Les esters résultent de la condensation d'un acide avec une molécule hydroxylée (alcool ou phénol). Le plus connu des esters est l'acétate de linalyle, présent en forte concentration dans *Lavandula angustifolia* (lavande vraie). Les esters ont pour principales propriétés leurs actions sédatives et antispasmodiques musculotropes et neurotropes. On note d'ailleurs une augmentation de cette activité antispasmodique croissante avec le nombre de carbones, les esters provenant d'acides en C7 ayant la meilleure activité. L'activité décroît par la suite.

1.5.1.7. Ether-oxydes

Les éther-oxydes ont pour formule générale $R-O-R'$, où R et R' sont des groupes alkyles. Ils sont toniques à faible dose mais deviennent stupéfiants voire toxiques à forte dose. Par voie externe les éthers sont antalgiques et antispasmodiques.

1.5.1.8. Lactones

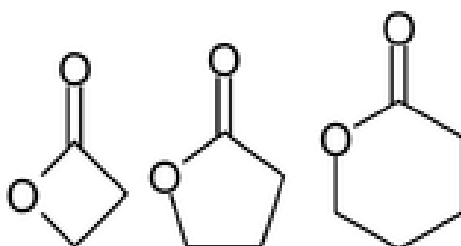


Figure 9 : Exemples de structures lactoniques

Les lactones constituent une famille chimique particulièrement développée, bien qu'elles soient souvent présentes en faibles concentrations. Les lactones présentent une analogie structurale avec les cétones et en tirent donc leurs propriétés principalement mucolytiques et expectorantes. On peut également citer leurs actions antispasmodiques, fluidifiantes sanguines, cholérétiques, antiparasitaires. Elles sont aussi, tout comme les cétones, neurotoxiques à partir d'un certain seuil, et disposent d'un pouvoir irritant cutanéomuqueux et allergisant.

1.5.1.9. Oxydes

Les oxydes sont des molécules portant un ou plusieurs atomes d'oxygène.

Leurs propriétés générales sont les suivantes :

- Exocrino-stimulantes, en particulier au niveau respiratoire ;
- Expectorantes puisque les monoxydes monocycliques type linaloxyde, et bicycliques type 1,8-cinéole (eucalyptol) stimulent les glandes à mucine et l'activité motrice ciliaire de la muqueuse respiratoire.
- Antivirales, notamment les monoxydes comme le linaloxyde, présent dans *hyssopus officinalis* var. *decubens*, qui est actif sur le virus respiratoire syncytial responsable de la bronchiolite du nourrisson.
- Antiparasitaires
- Antibactériennes, de fiabilité moyenne, mais de forte intensité dans certains cas spécifiques). Le cinéole contenu dans *Eucalyptus polybractea cineolifera* et dans *Rosmarinus officinalis cineolifera*, est souvent actif sur *Staphylococcus aureus*.
-

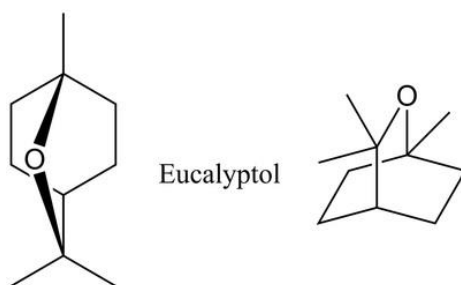


Figure 10 : Structure chimique du 1,8-cinéole ou Eucalyptol

1.5.1.10. Les composés azotés

Rarement présents dans les HEs, leur activité thérapeutique est difficilement mesurable. Ils caractérisent cependant la fragrance d'une HE. Les cyanides issus de l'acide cyanhydrique, bien que très toxiques sont néanmoins présents en quantité infime dans les HEs.

1.5.1.11. *Composés soufrés*

Tout comme les composés azotés, ils se retrouvent aussi à l'état de traces, sans activité pondérable. Ils irritent les muqueuses et sont dermocaustiques.

**DEUXIÈME PARTIE :
ÉTUDE DE LA
TOXICOLOGIE DES
HUILES ESSENTIELLES**

2.1. Toxicocinétique

Les huiles essentielles étant par définition des produits de composition complexe, les études de pharmacocinétique sont peu nombreuses. Ce sont souvent quelques composés isolés qui ont été étudiés.

Généralement, l'action d'une huile essentielle est réduite à celle du ou des composés principaux, alors que l'on admet que même les molécules présentes sous forme de traces participent aux propriétés de celle-ci.

On peut toutefois décrire les règles générales régissant la cinétique d'absorption des huiles essentielles.

2.1.1. Absorption

Biodisponibilité :

Le choix de la voie d'administration a une influence importante sur la biodisponibilité d'une HE. La biodisponibilité est définie comme étant la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

Elle dépend :

- De la substance administrée
- Du mode d'administration
- Du sujet

Le passage de molécules dans l'organisme est principalement réalisé par diffusion passive. Le devenir d'une substance est alors dépendant de certains facteurs :

- Le gradient de concentration de part et d'autre d'une membrane est régi par la première loi de Fick
- Le pKa de la molécule (les formes non ionisées sont mieux absorbées)
- L'hydrosolubilité ou liposolubilité
- Le poids moléculaire (plus il est faible meilleure est l'absorption)
- Les caractéristiques de la membrane (surface d'échange, épaisseur, présence de lésions)
- Le temps de contact

Les caractéristiques de la diffusion passive sont les suivantes : sans énergie, non saturable, non spécifique et fonction d'un gradient allant de la zone la plus concentrée vers la moins concentrée.

2.1.1.1. Voie cutanée

La voie cutanée est certainement celle la plus couramment utilisée en thérapeutique aromatique de par la praticité de son mode d'utilisation. Elle constitue en effet une très bonne voie d'administration pour une activité topique, mais aussi pour des indications plus systémiques. Il convient toutefois de prêter attention à une possible toxicité systémique, bien qu'elle soit rare.

L'absorption cutanée est un phénomène impliquant 2 étapes :

- Une phase de pénétration qui se réalise de manière passive, soit par passage au niveau des espaces intercellulaires, soit directement au travers des cellules de la couche cornée, agissant comme une barrière lipophile. Ce passage peut aussi se produire au niveau des follicules pileux pour les substances lipophiles, ce qui explique par exemple la meilleure absorption de la coumarine via le cuir chevelu comparativement à l'abdomen (Ritschel et al., 1989).
- Une phase de résorption par la circulation sanguine ou lymphatique après accumulation des molécules aromatiques dans le *stratum corneum*.

Cette absorption peut varier en fonction de divers facteurs :

- L'épaisseur du derme est, en toute logique un facteur majeur influençant l'absorption des composés aromatiques, la paume des mains ou la plante des pieds sont ainsi des zones de perméabilité faible, tandis que les zones de plis (poignets, coudes, aisselles) permettent une meilleure pénétration des molécules aromatiques. Cependant, à épaisseurs de peau comparables, on observe des différences d'absorption significatives entre certains composés. L'étude de la perméabilité, sur trois zones de peau différentes (abdomen, poitrine, bras), de 13 molécules aromatiques les plus abondantes de l'huile essentielle de *Rosa x damascena* (Rosier de Damas) a ainsi révélé que l'eugénol était absorbé de façon similaire au niveau de la poitrine et de l'abdomen, mais moins bien au niveau du bras. Le β -pinène est, en revanche, mieux absorbé au niveau du bras que de l'abdomen (Schmitt et al., 2010).
- Les caractéristiques physico-chimiques des molécules, la couche cornée dotée d'une structure hydrolipidique, laisse ainsi mieux passer les molécules amphiphiles, ce qui est d'ailleurs le cas de la plupart des molécules contenues dans les huiles essentielles à l'exception des hydrocarbures terpéniques.

- Le poids moléculaire des substances aromatiques : plus il est faible, meilleure est la pénétration.
- La température améliore la pénétration
- La circulation cutanée : la vasodilatation des capillaires favorise l'absorption (on comprend mieux alors que l'administration d'huiles essentielles en massage augmente sa pénétration en stimulant la circulation sanguine et en augmentant localement la température par friction).
- L'état de la peau : une brèche dans la barrière cutanée (plaie, brûlure) augmente l'absorption.
- L'hydratation augmente, elle aussi, l'absorption.
- L'âge est enfin un facteur limitant (Kaloustian et Hadji-Minaglou, 2013).

Comme évoqué précédemment, les rares études portant sur l'absorption de quelques composés aromatiques par voie cutanée montrent un passage qui dépasse rarement les 10% de la dose administrée (Tisserand et Young, 2013, p. 43) exception faite de la coumarine absorbée à 50% après 72 heures. Cette dernière est toutefois rare dans les huiles essentielles (Ritschel et al., 1989). Certaines sont cependant utilisées comme promoteur d'absorption pour les molécules utilisées par voie topique (Chen et al., 2015; Cross et al., 1999; Herman et Herman, 2015). Il est donc possible que la co-administration de médicaments et d'huiles essentielles par voie topique entraîne la survenue d'effets indésirables par augmentation de l'absorption du médicament.

Tableau 1 : Taux d'absorption des composants d'huiles essentielles au travers d'échantillons de peau humaine en 24 heures

Composant	% absorbé	Véhicule	Concentration de la préparation	Source
γ-Terpinène	0	Solution aqueuse (Tween 1%, NaCl 0,9%, eau 98,1%)	Tea Tree 5%	(Nielsen et Nielsen, 2006)
α-Terpinéol	0	Ethanol	Tea Tree 20%	(Cross et al., 2008)
Isoeugénol	0,9	Ethanol/Eau 70/30 v/v	10 mM	(Jimbo et al., 1983)
Terpinène-4-ol	1,5	Ethanol	Tea Tree 20%	(Cross et al., 2008)
Linalol	3,6	Ethanol/Eau 70/30 v/v	4% m/v	(Lapczynski et al., 2008)
Géraniol	7,3	Diethylphtalate/ethanol 3:1	5%	(Gilpin et al., 2010)
Citronellol	4,7	Diethylphtalate/ethanol 3:1	5%	(Gilpin et al., 2010)
Alcool Benzylique	5,9	Ethanol/Eau 70/30 v/v	10 mM	(Jimbo et al., 1983)
Coumarine	33	Ethanol	0,02%	(Beckley-Kartey et al., 1997)

Tableau 2 : Temps de résorption cutané de quelques molécules aromatiques et huiles essentielles (Franchomme, 2015)

20 min	20 à 40 min	40 à 60 min	60 à 80 min	100 à 120 min
α -pinène térébenthine 1,8-cinéole	Eucalyptus sp. Thym à thymol Eugénol Linalol Ac. de linalyle Ac. de géranyle Anéthol Cétone	Bergalite Anis Citron (zestes) Salicylate de méthyle	Pin sp. (aiguilles) Lavande vraie Géranium Citronnelle Cinnamaldéhyde	Coriandre Géranium Citrals Menthe poivrée

2.1.1.2. Voie respiratoire

Cette voie est d'un grand intérêt dans le traitement des affections ORL (Mailhebiau et al., 1992). Cependant en raison de l'excellente diffusion des HEs, on peut également appliquer cette voie pour d'autres pathologies. Deux méthodes sont utilisées pour cette voie, l'inhalation et l'aérosolisation. Il convient de préciser que cette seconde méthode nécessite l'utilisation d'un appareillage adapté constitué d'une source d'air comprimé et d'un pulvérisateur dispersant le liquide).

Une étude menée sur l'inhalation de certains composés a démontré une absorption relative, c'est-à-dire la différence entre l'air inhalé et l'air expiré, d'environ 60% pour l' α -pinène et de 70% pour le δ -3-carene (Falk et al., 1991, 1990). Ces résultats constituent de très bonnes mesures qui s'expliquent principalement par l'étendue de la surface d'échange disponible au niveau pulmonaire et de la vascularisation très élevée de l'arbre respiratoire. Cette bonne absorption nécessite donc une grande prudence pour éviter d'éventuels effets indésirables.

2.1.1.3. Voie orale

La voie orale est considérée comme plus pratique pour les patients. Elle permet en outre au thérapeute de se montrer plus précis en matière de dosage. L'utilisation de cette voie implique la mise en contact des huiles essentielles avec de nombreuses zones du tractus digestif. Dans le cas d'une administration d'huile essentielle en gouttes, pures ou diluées, la muqueuse buccale est déjà mise à contribution pour l'absorption de l'HE. Sa paroi est en effet particulièrement fine et sa vascularisation très importante, notamment sous la langue dont le réseau capillaire rejoint la veine jugulaire externe. L'absorption se poursuit ensuite au niveau des parois stomacales et intestinales. L'étude de

l'administration de capsules contenant du 1,8-cinéole a montré que celui-ci avait une biodisponibilité par voie orale de 95,6 % (Zimmermann et al., 1995), soit quasiment la totalité. Comparées à celles disponibles pour la voie cutanée, les données obtenues pour la voie orale indiquent une absorption 10 fois supérieure.

La voie orale présente néanmoins un défaut gênant. Certains constituants des HEs sont irritants pour la muqueuse gastro-intestinale et cette irritation est dépendante de la concentration de ces constituants.

Les formes galéniques destinées à la voie orale sont variées : comprimés neutres sur lesquels on dépose l'huile essentielle choisie, gélules, capsules, solutés huileux ou alcooliques. La plupart permettent de masquer le goût des HEs, de réduire les possibles irritations digestives, et d'en faciliter l'usage.

2.1.2. Distribution

La distribution des composés formant les huiles essentielles est très peu évoquée dans la littérature et les études sur ce sujet très rares. Pierre Franchomme voulant étudier la pharmacocinétique de l'huile essentielle de *Melaleuca quinquenervia* s'est heurté à la difficulté de marquer au C₁₄ les molécules aromatiques produites par la plante (Franchomme, 2015, p. 399).

De façon générale la distribution tissulaire d'une substance dépend de certains facteurs

- Les caractéristiques physicochimiques de la substance aromatique, les molécules liposolubles ont une forte affinité pour les organes riches en lipides comme le foie ou le cerveau dans lesquels elles se fixeront rapidement. Elles seront à l'inverse, distribuées plus lentement mais avec une affinité importante, dans le tissu adipeux, faisant de ce dernier le site de stockage privilégié des molécules aromatiques sous forme inchangée.
- La fraction libre de la substance présente dans le sang : plus celle-ci est élevée, meilleur sera le passage de la molécule dans les autres compartiments.
- La liaison aux protéines plasmatiques. De nombreuses protéines plasmatiques peuvent fixer en effet les molécules en circulation dans le sang, notamment l'albumine qui est la plus représentée des protéines plasmatiques, l' α 1-glycoprotéine acide, les globulines, et les cellules sanguines. La variation du taux de protéines sériques (valeurs usuelles comprises entre 65 et 80 g/l) entraîne une variation de la fraction libre des molécules aromatiques.

Autre critère important à prendre en considération : celui de la vascularisation. Plus un organe recevra de sang, plus il sera susceptible d'être touché par les molécules que ce dernier contient. Sont ainsi principalement concernés : les reins, les poumons, le foie, le cerveau et les muscles squelettiques.

Comme il est énoncé précédemment, les substances aromatiques étant lipophiles, leur passage du sang vers les tissus se trouve facilité. C'est notamment le cas avec le cerveau. En effet pour qu'une molécule puisse accéder au système nerveux central, celle-ci doit traverser la barrière hémato-encéphalique formée de cellules endothéliales liées par des jonctions serrées. Dans la continuité, le passage des molécules aromatiques par voie intracellulaire se fait donc aisément.

Ce mode de transit a pu être observé, lors d'études menées sur l'action de certaines huiles essentielles sur les récepteurs GABAergiques du système nerveux central (Aoshima et Hamamoto, 1999; Elisabetsky et al., 1999).

Accumulation dans les tissus.

Les substances lipophiles comme les mono et les sesquiterpènes vont rapidement passer de la circulation sanguine vers les organes, les muscles, et après un certain temps, seront stockées dans le tissu adipeux. De fait, une administration de doses répétées peut entraîner une toxicité par accumulation. Cela a pu notamment être observé avec l'HE de *Thuja occidentalis* qui chez une femme a provoqué des convulsions après 5 jours d'utilisation (Millet et al., 1981). La faible vascularisation du tissu adipeux ralentit en effet les échanges. Les substances aromatiques pouvant être stockées sur de longues périodes, elles seront par contre plus rapidement libérées dans la circulation générale à la faveur d'une diminution de la masse grasseuse, ce qui peut arriver lors d'une dénutrition et conduire à une intoxication.

2.1.3. Métabolisme

Une fois absorbées, les molécules aromatiques vont subir des biotransformations dont le but final est de rendre ces substances plus hydrophiles et accélérer ainsi leur élimination au niveau rénal. Si la plupart des organes sont capables de métaboliser les xénobiotiques, l'organe majeur du métabolisme reste le foie. Suivent les reins, la muqueuse intestinale, les poumons... De nombreuses réactions de biotransformation sont possibles selon la molécule envisagée. En effet chaque molécule peut conduire, par plusieurs chaînes de réactions, à des métabolites différents. Il n'existe pas de métabolite final commun à toutes les substances exogènes.

De manière classique, les réactions de biotransformation sont divisées en 2 phases (cf. Figure 11) :

- Les réactions de phase I qui permettent de rendre la molécules plus hydrophile en lui adjoignant des groupements polaires ou en faisant apparaître des fonctions cachées. On retrouve dans cette phase les réactions d'hydrolyse (les esters donneront ainsi des alcools et des acides carboxyliques), d'oxydation (qui entraîne l'addition d'atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre) et de réduction. Les réactions d'oxydation sont principalement assurées par un groupe d'enzymes appelées les Cytochromes P450, présents en quantité élevée dans les microsomes au niveau hépatique. Il en existe une grande variété. Ils peuvent oxyder un très large panel de molécules dont celles contenues dans les huiles essentielles comme le limonène, métabolisé chez l'homme par le CYP2C9 et CYP2C19 chez l'homme (Miyazawa et al., 2002), ou le 1,8-cinéole par le CYP3A4 (Miyazawa et al., 2001).
- Les réactions de phase II sont dites de conjugaison. Les substances métabolisées vont être fixées sur des molécules endogènes très polaires ce qui va rendre l'ensemble suffisamment hydrophile pour pouvoir être éliminé. Ces molécules, au nombre desquelles figurent l'acide glucuronique, la glycine et le sulfate, donneront respectivement des réactions de glucuronoconjugaison, de glycoconjugaison et de sulfoconjugaison.

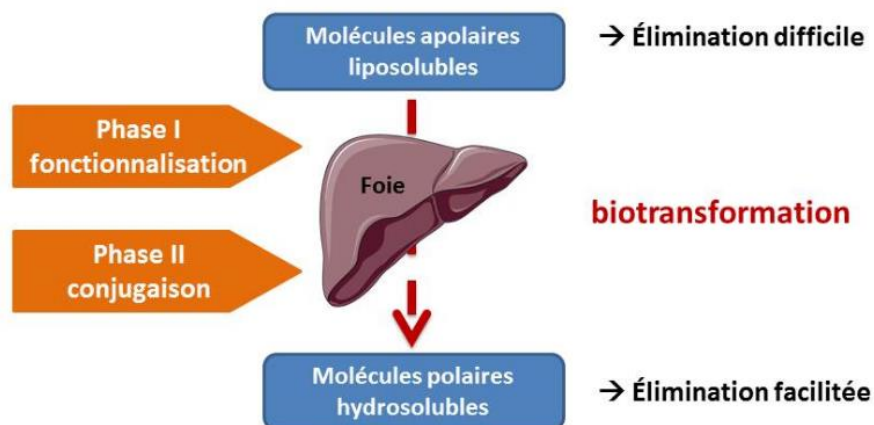


Figure 11 : Schéma général du métabolisme (pharmacomedicale.org, 2016)

2.1.4. Élimination

L'élimination des substances exogènes se fait principalement par les reins, le foie, les poumons et la peau. Mais on retient surtout la part importante que représentent les reins dans cette fonction (cf Tableau 3).

Tableau 3 : Elimination de certains constituants d'huiles essentielles chez les mammifères

Espèce	Composant	Voie	El Urinaire	El fécale	El Pulmonaire	Référence
Humain	Eugénol	Orale	95 %	-	-	(Fischer et al., 1990)
Humain	Safrole	Orale	88 %	-	-	(Benedetti et al., 1977)
Humain	Anethole	Orale	63,5-67 %	-	19,8 %	(Sangster et al., 1987)
Humain	α -pinène	Inhalée	-	-	8 %	(Falk et al., 1990)
Rat	Citral	Orale	61 %	17%	20 %	(Phillips et al., 1976)
Rat	Linalol	Oral	58 %	15%	23 %	(Parke et al., 1974)

L'élimination est aussi caractérisée par le temps mis pour épurer ces substances. On utilise alors la notion de demi-vie. Elle définit en effet le temps nécessaire pour que la moitié d'un composant étudié soit éliminé.

On peut citer pour exemple de demi vie :

- Le 1,8-cinéole inhalé : $T_{1/2} = 2,95$ h chez la femme et 0,5 h chez l'homme. Selon l'étude, cet écart serait dû à la différence de tissu adipeux entre l'homme et la femme (Jäger et al., 1996)
- Le cinnamaldéhyde par voie I.V. chez le rat : $T_{1/2} = 1,7$ h (Yuan et al., 1992)
- Le menthol par voie orale chez l'homme : $T_{1/2} = 0,9$ h (Gelal et al., 1999)
- Le thymol, par voie orale, quant à lui présente une demi-vie plus élevée de 10,2 h (Kohlert et al., 2002)

Il est ainsi possible de conclure que l'élimination des composés aromatiques est rapide et principalement rénale en dépit d'une importante affinité pour les tissus adipeux.

2.2. Mesures toxicologiques

Paracelse écrivait :

*« Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift ; allein die Dosis
machts, daß ein Ding kein Gift sei. »*

*« Toutes les choses sont poisons, et rien n'est sans poison ; seule la
dose détermine ce qui n'est pas un poison. »*

Toute substance serait donc potentiellement toxique, et cette toxicité serait liée à la dose administrée. La véracité de ce raisonnement dépend toutefois de la dose arrivant à un organe donné, c'est-à-dire de son profil toxicocinétique (devenir de la substance dans l'organisme) et toxicodynamique (action sur sa cible).

Ce résultat est la combinaison de :

- La dose et la concentration utilisées
- La voie d'administration
- Le mode d'administration
- La biodisponibilité
- Le mécanisme toxicologique

Pour évaluer le degré de toxicité d'une substance, il convient enfin de prendre en considération les facteurs propres au sujet exposé comme l'âge, le poids, le sexe, l'état physiologique... ainsi que des facteurs environnementaux.

2.2.1. LD₅₀

Pour apprécier la capacité toxique d'une substance, et notamment lorsqu'il s'agit de toxicité aiguë, on utilise la valeur de DL₅₀ (dose létale 50). Cette valeur représente la dose pour laquelle la substance entraîne la moitié de décès dans un lot de sujets définis. Plus cette valeur est élevée, plus la substance est sûre. Inversement, une DL₅₀ faible est le reflet d'un toxique puissant.

En s'appuyant sur cette DL₅₀, il sera possible de classer les molécules par niveau de toxicité. L'échelle de Hodge et Sterner permet ainsi de classer les toxicités en fonction des DL₅₀_{orale} mesurées chez le rat (Tableau 4).

Tableau 4 : Échelle de Hodge et Sterner

DL ₅₀ orale (rat)	Indice de toxicité
Jusqu'à 1 mg/kg	1 = extrêmement toxique
De 1 à 50 mg/kg	2 = hautement toxique
De 50 à 500 mg/kg	3 = modérément toxique
De 500 à 5 000 mg/kg	4 = légèrement toxique
De 5 000 à 15 000 mg/kg	5 = presque pas toxique
Plus de 15 000 mg/kg	6 = relativement inoffensif

Selon ce tableau, aucune huile essentielle n'appartient actuellement aux 2 premières catégories. Avec une DL₅₀ de 130 mg/kg, l'huile essentielle de Boldo (*Peumus boldus*) est la première HE à y faire son entrée. Il faut noter que des convulsions ont été observées chez le rat à une dose de 70 mg/kg (Opdyke et Letizia, 1983). On trouve ensuite l'huile de Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides*) avec une DL₅₀ chez le rat de 255 mg/kg. Quatre cas d'intoxication mortelle chez l'enfant ayant été recensés, il a été établi que la dose fatale chez l'homme était comprise entre 10 et 40 mg/kg (Brant et al., 1951). C'est pourquoi cette huile essentielle est réglementée par le Code de la Santé publique cité en première partie. Enfin, l'huile essentielle de Thuya (*Thuja occidentalis*) elle aussi réglementée, possède une DL₅₀ de 830 mg/kg (Tisserand et Young, 2013, p. 30).

2.2.2. NOAEL

Une autre valeur est utilisée en toxicologie : la NOAEL (Non Observed Adverse Effect Level). Cette valeur détermine la dose la plus élevée pour laquelle aucun effet nocif n'a été rencontré. La pulégone contenue en forte proportion (67,6 - 86,7%) dans l'HE de Menthe pouliot (*Mentha pulegium*) possède par exemple une NOAEL de 20 mg/kg. Cela signifie qu'en dessous de ce seuil, le risque d'observer un effet nocif est nul. Par comparaison, la DL₅₀ orale de la pulégone est de 500 mg/kg chez le rat (Munro et Danielewska-Nikiel, 2006; Tisserand et Young, 2013).

Tableau 5 : Exemple de NOAELs de quelques molécules aromatiques

Molécules	NOAEL (mg/kg)
α -pinène	300
d-limonène	300
Bornéol	15
Citronellal	51
Cinnamaldéhyde	205
Camphre	75
Pulégone	20
Eucalyptol	32

2.3. Données épidémiologiques

L'utilisation des huiles essentielles ayant bénéficié d'un regain d'intérêt certain parmi la population, le risque d'intoxication s'est accru d'autant en parallèle. C'est ce que l'on peut observer à travers les données suivantes.

Chaque année l'American Association of Poison Control Center (AAPCC) publie un rapport sur toutes les intoxications ayant été reportées aux USA. Dans ces données figurent celles concernant les huiles essentielles regroupées dans un même tableau ci-dessous (Tableau 6).

On observe en analysant ces données que le nombre d'expositions est chaque année en constante augmentation, passant de 3'990 cas recensés en 1997 cas à 12'392 cas en 2014, soit plus du triple.

Année	Nombre total d'expositions	Age			Conséquences				
		< 6 ans	6 à 19 ans	> 19 ans	Nulles	Mineures	modérées	Majeures	Fatales
1997	3990	2720	508	561	1021	1224	67	4	0
1998	4066	2758	460	697	1057	1197	72	5	0
1999	4099	2772	435	779	958	1166	78	9	1
2000	4960	3595	444	898	1038	1245	87	4	0
2001	6456	4842	509	1088	1547	1422	93	7	0
2002	7242	5416	544	1234	1731	1617	106	5	1
2003	7310	5561	568	1162	1810	1498	117	3	0
2004	6125	4418	513	1143	1395	1457	96	5	1
2005	7282	5422	567	1239	1699	1462	110	6	0
2006	7030	5477	417	921	1691	1351	99	4	0
2007	8115	6405	474	967	1834	1512	119	3	0
2008	9129	7334	536	1022	2170	1612	132	7	0
2009	9543	7673	503	1073	2302	1690	136	8	0
2010	10333	8031	526	1434	2530	1935	131	7	1
2011	10464	8011	558	1542	2510	1973	163	5	0
2012	10352	7446	886	1640	2279	1970	172	8	0
2013	10508	7455	639	1965	2294	1949	181	11	0
2014	12392	8759	813	2292	2679	2250	159	4	0

Tableau 6 : Intoxications annuelles par les HEs rapportées aux USA
(Bronstein et al., 2012, 2011, 2010, 2009, 2008, 2007; Lai et al., 2006; Litovitz et al., 2002, 2001, 2000, 1999, 1998, Mowry et al., 2015, 2014, 2013, Watson et al., 2005, 2004, 2003)

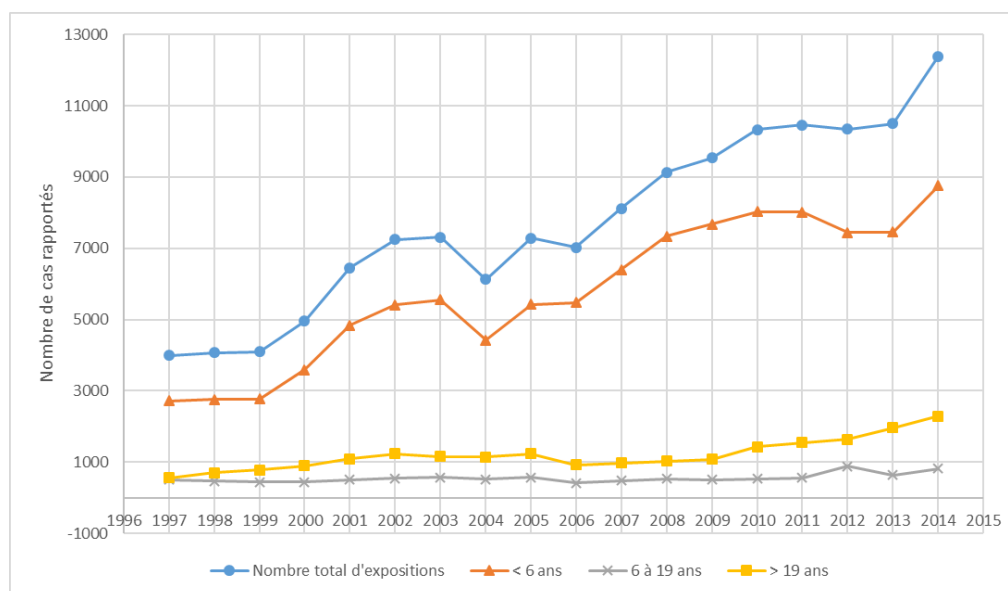


Figure 12 : Nombre de cas d'intoxications aux HEs rapportés aux USA de 1997 à 2014

Une autre donnée qui ressort de cette étude est celle de l'âge des victimes. Si l'on en croit les valeurs ci-dessus, la proportion moyenne des victimes de moins de 6 ans aux USA sur la période étudiée approche les 75 %. Plusieurs raisons expliquent ce pourcentage élevé :

- La curiosité naturelle des jeunes enfants les amène à examiner ce qui se trouve à leur portée, souvent en portant à la bouche l'objet de leur curiosité ;
- Comme ils sont plus petits, ils sont plus sensibles aux substances toxiques
- Le métabolisme des jeunes enfants est immature

Globalement, les conséquences pour les cas rapportés sont nulles ou mineures, les cas mortels restant heureusement exceptionnels. On peut cependant noter qu'il existe un certain nombre de cas rapportés qui ont été perdus de vue.

Ce second graphique, retrace l'évolution des expositions aux HEs (HEs pures et mélanges d'HEs) rapportées aux différents centres anti-poisons et de toxicovigilance (CAPTV) français.

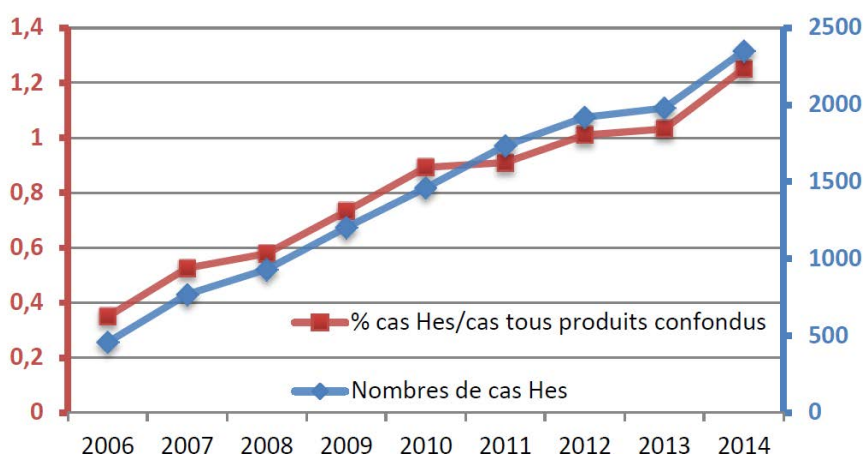


Figure 13 : Évolution des appels concernant les HE aux CAPTV français

Sur ce graphique apparaissent deux données, le nombre de cas d'expositions aux HEs, et la proportion de cas d'expositions aux HEs par rapport à la totalité des signalements faits aux CAPTV. On observe une augmentation conjointe des deux données : en 2014, ce sont 2350 cas d'exposition aux HEs (soit 1,25 % de la totalité des appels) qui ont été rapportés aux CAPTV contre 458 (0,34 %) en 2006, montrant une exposition en nette croissance. En seulement 8 ans, les expositions ont été multipliées par 5 et leur proportion par rapport à tous les appels par 3. De plus, le phénomène ne semble pas devoir se stabiliser. L'absence de plateau peut laisser présager une croissance continue pour les années à venir.

Toutes ces données restent malheureusement incomplètes. Ne sont ici prises en compte que les expositions aux HEs ou mélanges d'huiles, les médicaments ou autres produits contenant des HEs n'étant pas répertoriés.

2.4. Causes de l'intoxication

En aromathérapie, il existe diverses sources d'intoxications. De la culture jusqu'à son utilisation, Certains événements peuvent conduire à l'apparition d'effets indésirables voire plus graves.

2.4.1. Lors de la culture

On sait désormais que de nombreux facteurs influencent la biosynthèse des composés aromatiques au sein de la plante. Une variation du climat ou encore l'utilisation d'engrais ou de désherbants peut ainsi modifier la formule d'une huile essentielle.

L'absinthe était très appréciée au XIX^{ème} siècle jusqu'à ce qu'on la rende responsable de graves intoxications. Aujourd'hui encore plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'absinthisme. L'une d'elles met en cause la thuyone contenue dans l'huile essentielle utilisée pour la fabrication de la boisson. L'origine de l'absinthisme serait donc due au lieu de culture de l'absinthe. En effet, l'HE d'absinthe cultivée dans les Alpes-Maritimes contient 3 à 8 % de thuyone, alors que celle cultivée en région parisienne présente des taux allant de 43 à 45%. La plante est pourtant identique, mais le climat et le terrain ont modifié le chémotype de l'essence produite. D'où l'importance du chémotype.

Roger Jollois dans son livre « L'aromathérapie exactement » décrit le cas d'un distillateur recevant de nouvelles cuves en aluminium pour entreposer ses huiles essentielles. Deux années plus tard, les cuves étant rongées, il se rapproche alors du fabricant. Après analyses, ils s'avère que les huiles stockées contenaient des substances corrosives issues de désherbants (Jollois et al., 2001). En 1996, l'étude de 110 échantillons d'huiles essentielles a montré que 66 d'entre eux étaient contaminés par des pesticides organochlorés et d'autres recherches ont montré la contamination d'essences d'agrumes par les organophosphorés (Faucon et Lobstein, 2015, p. 47). On peut alors penser que de telles substances pourraient être nocives chez l'homme s'il venait à consommer l'un de ces produits.

La récolte peut aussi avoir un impact sur la composition de l'HE. La menthe se récolte ainsi avant floraison pour éviter qu'elle ne s'enrichisse en cétones toxiques (Jollois et al., 2001, p. 68).

2.4.2. Confusion

La confusion peut porter sur la plante elle-même ou son appellation. Cela peut dans certains cas entraîner de graves intoxications dont certaines sont très connues. Comme exposé dans la première partie, l'identification de la plante utilisée pour la production d'HE est primordiale. Dans un même genre en effet, certaines espèces sont très proches botaniquement, mais la composition de l'HE pourra être très différente.

Prenons le cas de l'HE de sauge qui sans autre précision peut désigner celle de *Salvia officinalis* ou *Salvia sclarea*. La première est principalement constituée de thuyone neurotoxique et est à l'origine de plusieurs cas de convulsions (Halicioglu et al., 2011), alors que la seconde en est dépourvue et ne présente pas un tel danger.

Autre exemple, celui de *Thuja occidentalis* qui, au Canada, peut être désigné sous le nom de « cèdre », alors que le cèdre désigne plus communément *Cedrus atlantica*. Le premier est 5 à 10 fois plus neurotoxique. De fait, son utilisation est aujourd'hui réglementée.

La confusion peut aussi porter sur le conditionnement du produit, les flacons d'huiles essentielles ressemblant beaucoup à ceux de certains médicaments. L'exemple ci-dessous est remarquable, avec une similarité dans le conditionnement primaire et secondaire.



Figure 14 : Similarité de conditionnement entre une HE et un médicament

2.4.3. Exposition accidentelle

Les expositions accidentelles peuvent être domestiques. Il s'agit le plus souvent de jeunes enfants, pour les raisons précisées au point III précédent.

Mais cela peut également concerner le milieu professionnel. Dans ce cas, les quantités de produits et la minimalisation des risques mettent l'homme en danger.

Un fermier indien de 21 ans chargé de nettoyer une citerne ayant contenu de l'huile essentielle de menthe poivrée, a ainsi été retrouvé inconscient au fond de celle-ci. A l'hôpital le jeune homme demeure dans le coma, et souffre de convulsions ainsi que d'une macro-hématurie intermittente. La plupart des examens sont normaux, seul le scanner cérébral montre, en revanche, la présence d'un œdème avec perte de la différenciation entre la substance blanche et la substance grise (Figure 15), et l'analyse d'urine une forte hématurie. Le jeune homme développe durant son hospitalisation une pneumopathie infectieuse ainsi qu'une insuffisance rénale aigüe. Le patient décèdera finalement 10 jours après son admission (Kumar et al., 2016).

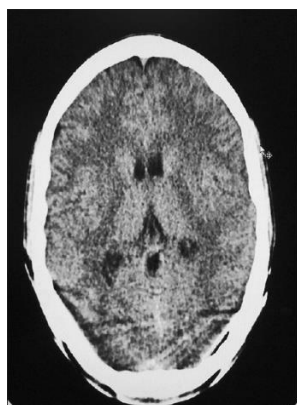


Figure 15 : Scanner cérébral du jeune indou retrouvé inconscient dans une citerne ayant contenu de l'HE de menthe poivrée

2.4.4. Surdosage

Le surdosage, qu'il soit intentionnel ou non, est le cas d'intoxication par les HEs parmi les plus courants. Les jeunes enfants sont ici les plus sensibles à ce risque, soit par erreur lors de l'administration du produit par les parents, soit par accident en avalant d'eux même une grande quantité de produit comme cet enfant de 17 mois victime d'ataraxie et de somnolence après avoir ingéré 10 ml d'HE de *Melaleuca alternifolia* (Del Beccaro, 1995).

Chez l'adulte, l'intoxication peut être volontaire comme lors d'une tentative de suicide. Deux exemples à l'appui : celui d'une jeune femme de 18 ans, décédée d'une défaillance hépatique 6 jours après avoir absorbé 30 ml d'HE de *Mentha pulegium* (Sullivan et al., 1979), et celui d'un homme ayant ingéré 750 ml d'HE de *Pelargonium roseum*, qui s'en sortira avec une simple gêne laryngée après 46 jours d'hospitalisation dont 27 passés en service de réanimation (Janin, 2006).

2.5. Toxicité spécifique d'organe

2.5.1. Toxicité cutanée

Les réactions cutanées sont les plus répandues compte tenu de l'emploi majoritaire de la voie cutanée en aromathérapie. Ces réactions de plusieurs types sont souvent difficiles à prévenir.

La réaction cutanée dépend de nombreux facteurs :

- Le lieu d'exposition
- La surface exposée
- La fréquence et la durée d'exposition
- La substance appliquée, son véhicule le cas échéant
- La quantité et la concentration
- L'utilisation ou non d'un système occlusif
- L'intégrité de la peau (présence d'inflammation ou d'autre maladie)
- Les facteurs environnementaux comme la lumière (ultraviolets) la température et l'humidité.

2.5.1.1. La dermocausticité

La dermocausticité se définit comme une agression de la peau comparable à une brûlure pouvant aller jusqu'à la nécrose. La dermocausticité peut apparaître dès la première utilisation mais son intensité dépend de la concentration de l'HE utilisée. On observe principalement ses effets avec les HEs contenant des phénols comme le thymol, le carvacrol, l'eugénol, etc. Des irritations peuvent toutefois survenir avec les HEs à aldéhydes (citral, aldéhyde cinnamique, etc.) comme la cannelle, le lemongrass, la verveine citronnée. D'autres huiles plus dangereuses entraînent une nécrose cutanée. C'est le cas avec l'HE de moutarde noire qui contient un composé soufré et azoté l'isothiocyanate d'allyle, contenu aussi dans l'ail et l'oignon en quantité moindre.

Tableau 7 : Classement de quelques HEs irritantes (Tisserand et Young, 2013)

Substance	Seuil maximum
Risque élevé : 0-0,1 %	
Moutarde	0 %
Risque modéré : 0,2-1,0 %	
Absolute d'immortelle italienne	0,5 %
Risque faible : 1,1-20 %	
Origan	1,1 %
Marjolaine	1,2 %
Thym (Carvacrol/Thymol)	1,3 %
Thym à bornéol	3,3 %

2.5.1.2. La phototoxicité

La phototoxicité est due aux furocoumarines et aux pyranocoumarines. Ce sont des molécules polycycliques qui, sous l'action des rayons ultraviolets forment des liaisons avec les bases pyrimidiques de l'ADN. Cette liaison entraîne la libération de médiateurs inflammatoires qui provoquent un érythème pouvant être assimilé à un coup de soleil. Cette réaction, principalement provoquée par les essences de citrus (bergamote, citron et pamplemousse), ainsi que par les HEs de cumin et de persil frisé, se manifeste plusieurs heures après l'exposition. C'est pourquoi en parfumerie, ces essences ne sont utilisées qu'à des concentrations faibles définies par l'International Fragrance Association (IFRA).

2.5.1.3. L'allergie de contact

En Europe, 1 à 2 % de la population est concernée par les allergies de contact. Il faut donc faire très attention lors de l'utilisation d'HEs car beaucoup contiennent des molécules allergisantes. Il faut pour développer une allergie de contact, une première étape de sensibilisation. Elle n'est pas dose dépendante mais une fois sensibilisé le sujet réagira à de très faibles doses.

Lors de l'étape de sensibilisation, la molécule allergisante ou haptène, pénètre dans l'épiderme où il va se lier à des protéines présentes à la surface des cellules de Langerhans. Le complexe haptène-protéine migre de l'épiderme vers un ganglion lymphatique où il sera présenté aux lymphocytes T CD8+ pour être sensibilisé. Lors d'un contact ultérieur les lymphocytes T sensibilisés provoquent une réaction inflammatoire responsable de la réaction allergique.

Les molécules les plus souvent mises en causes sont des lactones sesquiterpeniques contenues par exemple dans le laurier noble (*Laurus nobilis*), ainsi que l'isoeugénol contenu dans l'HE de clous de girofle (*Syzygium aromaticum*) et dont la concentration doit être inférieure à 0,05 %. L'aldéhyde cinnamique est aussi considéré comme un bon allergène car il se fixe aisément aux protéines épidermiques, améliorant ainsi la réaction antigène-anticorps.

Une directive du parlement européen liste 26 substances susceptibles de causer des réactions allergiques. Ces substances doivent être mentionnées dans la liste des ingrédients d'un produit si elles sont présentes au-delà d'un certain seuil (cf. 1.3.3).

2.5.2. Toxicité pulmonaire

La toxicité pulmonaire est due aux Composés Organiques Volatiles (COVs), ils représentent tous les composés carbonés à l'exception des oxydes de carbone, des carbonates et bicarbonates ("Directive 1999/13/CE du Conseil du 11 mars 1999 relative à la réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certaines activités et installations," 1999).

Les petits aldéhydes comme le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, le propionaldéhyde, etc. sont des composés très actifs et irritants pour la muqueuse respiratoire. De par leur volatilité, ils sont très vite évaporés lors de la distillation, mais restent cependant présents sous forme de traces dans l'HE finale.

2.5.3. Toxicité cardiovasculaire

Certaines molécules aromatiques agissent sur le système cardiovasculaire.

Ainsi l'eugénol, le thymol et le carvacrol exercent un blocage au niveau des canaux calciques de cellules cardiaques humaines (Magyar et al., 2004). Selon la même étude, la quantité de ces composés que l'on peut retrouver dans un unique flacon de divers bains de bouche, serait capable de provoquer une arythmie voire même un arrêt cardiaque. De plus, le thymol et le carvacrol ont montré une action hypotensive chez des rats normotendus (Aydin et al., 2007).

Le menthol lui serait responsable de cas de fibrillations auriculaire et de bradycardie relevés chez des fumeurs de cigarettes mentholées. Il convient toutefois de noter que les sujets ayant souffert de fibrillation auriculaire étaient tous traités par quinidine (Luke, 1962; Thomas, 1962).

Le cinnamaldéhyde contenu dans l'HE d'écorce de cannelle a lui aussi montré un effet hypotenseur en agissant sur les canaux calciques des cellules musculaires lisses vasculaires (Harada et Yano, 1975).

Bien d'autres molécules exercent la même action hypotensive, dans l'ordre décroissant d'effet on peut citer : le linalol, citronnellol, nérol, géraniol, α -terpinéol et 1,8-cinéole (Northover et Verghese, 1962).

Au niveau des vaisseaux, une étude réalisée sur 20 volontaires recevant une dose quotidienne de 18 mg d'essence d'ail pendant 4 semaines a montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire de 16,4 % contre placebo (Barrie et al., 1987). L'huile essentielle d'oignon aurait elle aussi le même effet avec une efficacité supérieure.

Le cinnamaldéhyde quant à lui agirait à la fois comme antiagrégant et anticoagulant (Huang et al., 2007).

2.5.4. Toxicité rénale

Les cas de toxicité rénale sont rares, mais ils peuvent survenir lors de surdosages.

L'autopsie d'un enfant de 22 mois ayant ingéré 5 ml d'HE de gaulthérie a ainsi mis en évidence des lésions au niveau des reins (Kloss et Boeckman, 1967).

L'ingestion d'une quantité inconnue d'HE de menthe pouliot chez une femme adulte provoqua des lésions au niveau des tubules rénaux (Vallance, 1955).

Les terpènes présenteraient aussi une néphrotoxicité certaines, notamment avec l'HE de térébenthine (Jollois et al., 2001)

Il faut noter d'autre part que certaines HEs sont néphroprotectrices, comme celle de *Juniperus communis* qui à faible dose permet de diminuer la toxicité induite par le tacrolimus dans la prévention du phénomène de rejet de greffe (Butani et al., 2003).

2.5.5. Toxicité digestive

La voie orale est souvent utilisée lorsque l'on recherche un effet systémique. Le tractus gastro-intestinal assure l'absorption des molécules s'y trouvant par des procédés mécaniques et chimiques via les enzymes digestives. Il se prémunit de ces enzymes grâce à la muqueuse digestive formée de cellules épithéliales qui sécrètent un mucus

protecteur. Il faut donc prendre garde aux substances ingérées qui pourraient mettre en péril l'intégrité de la muqueuse digestive. Certaines HEs peuvent irriter en effet la muqueuse digestive bien plus aisément qu'elles irritent la peau. À noter aussi que l'administration peut se faire par voie rectale, le rectum étant bien vascularisé et l'effet de premier passage hépatique est ici limité par rapport à la voie orale ou il est total.

Le principal risque à l'utilisation des HEs par voie digestive est donc l'irritation ou l'inflammation de la muqueuse digestive, ce phénomène est dépendant de la concentration en HE utilisé, et de la fréquence de l'exposition, ainsi on évitera leur utilisation pure.

Les huiles essentielles les plus susceptibles de provoquer une irritation sévère sont celles contenant cinnamaldéhyde, eugénol, carvacrol ou thymol (Tisserand et Young, 2013).

2.5.6. Toxicité hépatique

Les molécules aromatiques peuvent être directement toxiques pour le foie ou alors indirectement via les métabolites produits. Ainsi le menthofurane, composé hépatotoxique, qui est initialement contenu dans l'HE de *Mentha aquatica*, sera retrouvé à la suite du métabolisme hépatique de la pulégone contenue dans *Mentha pulegium*. Les coumarines elles aussi peuvent présenter une hépatotoxicité à dose élevée, associé à un effet carcinogène (Lake, 1999).

La plupart des phénols sont toxiques pour le foie à forte dose comme l'eugénol, le thymol ou le carvacrol. Notons le cas de deux enfants de 15 et 24 mois qui ont développé une défaillance hépatique aigüe après absorption d'environ 10 ml d'HE de clou de girofle (composée principalement d'eugénol). Le cas le plus récent a été traité efficacement en quelques jours par l'administration de N-acétylcystéine (Hartnoll et al., 1993; Janes et al., 2005).

Certaines molécules sont connues pour causer une déplétion en glutathion, mais elles doivent être absorbées en quantité. Citons la pulégone, le cinnamaldéhyde, l'anéthol, la coumarine (Lake, 1999; Marshall et Caldwell, 1996; Niknahad et al., 2003; Sullivan et al., 1979). Il est donc préférable d'éviter l'utilisation des HEs contenant ces molécules chez des patients traités par des médicaments comme le paracétamol diminuant aussi le glutathion.

Pour finir, il a été observé une hépatotoxicité induite par le menthol provoquant un ictère chez des enfants ayant une déficience en Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). La G6PD est impliqué dans le métabolisme du menthol, il s'est alors accumulé dans le corps d'enfants auxquels on appliquait des pansements avec du menthol sur leur cordon ombilical (Olowe et Ransome-Kuti, 1980). Le menthol doit alors être évité chez les sujets atteints de déficit en G6PD, et notamment dans certaines populations plus atteintes par ce trouble comme les personnes originaires d'Afrique, d'Inde, du bassin méditerranéen, du Moyen Orient, de l'Asie du sud-est.

2.5.7. La neurotoxicité

Certaines molécules ont tendance à s'accumuler au niveau cérébral, c'est le cas des cétones comme le camphre, la thuyone (Thuya, Absinthe, Sauge officinale) et la pinocamphone (Hysope) car elles possèdent une forte affinité pour les lipides cérébraux. Ces molécules sont responsables de troubles neurologiques telles que convulsions, agitations, somnolences, crises épileptiformes. Elles agissent en s'attaquant à la gaine de myéline des neurones par action lipolytique, provoquant une perturbation électrique des neurones.

La plupart des cas de convulsions induites par les HE concernent des patients non épileptiques, la voie orale étant celle utilisée. Les enfants sont très sensibles aux HE convulsivantes du fait de l'immaturation de leur système nerveux central et de la barrière hémato-encéphalique moins efficace que celle d'un adulte (Saunders et al., 2000), cependant des cas chez l'enfant ont été provoqués par une exposition cutanée ou respiratoire. Elles sont aussi contre-indiquées chez la femme enceinte chez qui des convulsions pourraient être préjudiciables à la grossesse, la femme allaitante car les cétones passent très bien dans le lait maternel, et chez les enfants (cf. Annexe 2 : les HE à proscrire chez la femme enceinte et allaitante). Il est aussi primordial de ne pas utiliser les huiles essentielles contenant des cétones chez les personnes ayant un seuil épileptogène abaissé.

Les HE contenant du 1,8-cinéole comme l'eucalyptus ou le romarin peuvent provoquer, notamment chez l'enfant, des signes neurologiques lors d'ingestion à forte dose et d'autant plus dans un contexte fébrile (Franchomme, 2015; Tisserand et Young, 2013).

2.5.8. Toxicologie de la reproduction

La toxicologie de la reproduction est l'étude des effets délétères que peuvent causer des xénobiotiques sur les fonctions reproductrices mâles et femelles et sur la progéniture. Cela englobe les problèmes de fertilité, la tératologie, l'embryotoxicité, la foetotoxicité, la toxicité périnatale.

Les études sur la toxicité de la reproduction étant inenvisageables sur l'homme, l'extrapolation de données venant d'études sur les animaux est la seule source d'information, bien que très imprécise. En effet, la reproduction chez l'Homme présente quelques différences par rapport aux animaux. Par exemple, une grossesse chez l'Homme donne souvent un seul enfant, quand pour les autres mammifères on obtient une progéniture plus abondante. De plus, les rongeurs et les lapins présentent un taux de malformations spontanées élevé ce qui rend la transposition des résultats difficile (Bounias, 1999, p. 135). Les informations tirées des études animales bénéficieront donc le plus souvent du principe de précaution.

On peut déjà évoquer l'existence d'HEs présentant des propriétés dites œstrogène-like. Ce sont notamment les HEs à anéthol (anis, badiane, fenouil, etc.) ainsi que celles à sesquiterpénols comme le niaouli avec le viridiflorol, le cyprès avec le cédrol, la sauge sclarée (mais aussi la sauge officinale) avec le sclaréol. La plupart de ces molécules ont montré une activité œstrogénique relativement faible, nécessitant des doses 4 à 5 fois supérieures à celle du 17- β -estradiol pour obtenir le même effet. Cependant le trans-anéthol administré oralement à la dose de 80 mg/kg a montré un effet anti-nidatoire total (Dhar, 1995; Franchomme, 2015, p. 441; Tisserand et Young, 2013, p. 150).

2.5.8.1. Fertilité féminine

Des études sur le rat, ont montré que le citral provoque une réduction du nombre de follicules ovariens (Toaff et al., 1979). Cet effet n'a été observé qu'avec des injections intra-péritonéale mensuelles de 300 mg/kg pendant 6 mois, ce qui reviendrait à injecter environ 25 ml d'HE de Lemongrass dans l'abdomen d'une femme.

2.5.8.2. *Gestation*

Comme expliqué plus haut, le trans-anéthol que l'on retrouve dans certaines HEs (fenouil, badiane de Chine, anis vert) a montré une activité œstrogénique en bloquant l'implantation chez le rat pour une dose de 80 mg/kg (Dhar, 1995).

L'acétate de sabinyl contenu dans l'HE de Sabine (*Juniperus sabina*) prévient l'implantation dans les premiers jours de gestation chez la souris après une administration sous-cutanée (Pages et al., 1996).

2.5.8.3. *Embryotoxicité*

Le placenta permet les échanges entre la mère et l'enfant, mais il n'assure pas une fonction de barrière suffisamment efficace. En général, il permet le transport de toutes molécules non chargées, non ionisées, lipophiles et avec un poids moléculaire inférieur à 1000 Da, ce qui est le cas de la plupart des molécules aromatiques.

Les huiles essentielles d'Origan (*Origanum vulgare*), de clou de Girofle (*Syzygium aromaticum*), de Cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*) et de Sauge officinale (*Salvia officinalis*) ont montré sur la souris une toxicité sur le jeune embryon (jour 4) et notamment sur la répartition des chromosomes dans le noyau des cellules en division. De plus, les HEs d'origan et de clou de girofle provoquent un taux de mort cellulaire plus élevé (Domaracký et al., 2007).

L'HE de Niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) s'est montré toxique pour le fœtus, le 1,8 cinéole est ici en cause. Par extrapolation, cette HE est toxique pour le fœtus à partir d'une dose quotidienne de 500 mg/kg en sous-cutanée administrée à la mère pendant 4 jours. Cependant ces doses sont bien au-dessus des doses utilisées en aromathérapie (Laleye et al., 2004).

2.5.8.4. *Foetotoxicité*

Le camphre absorbé en grande quantité par des femmes enceintes est responsable dans certains cas de la mort du fœtus (Riggs et al., 1965). Les données de neurotoxicité sur le camphre recommandent une dose orale maximum de 2 mg/kg/jour. Ainsi les produits contenant du camphre doivent être évités chez la femme enceinte (Tisserand et Young, 2013, p. 155)

L'HE de Sabine (*Juniperus Sabina*) est rapportée dans certains cas comme ayant causé des avortements (Tisserand et Young, 2013, p. 155).

Le salicylate de méthyle cause des malformations congénitales en relation avec la dose administrée (Wilson, 1973)

Il a été démontré que le citral inhibe la synthèse d'acide rétinoïque endogène (Le Bouffant et al., 2010). Il a alors été observé une altération de la morphogénèse des tissus de l'embryon exposé au citral (Kronmiller et al., 1995).

L'apiol contenu par exemple dans l'HE de persil (*Petroselinum sativum*) peut engendrer un risque élevé d'avortement, d'autant plus s'il est utilisé par voie orale et à forte dose (D'Aprile, 1928).

La plupart des HEs ci-dessus ont la particularité inattendue de réduire les contractions utérines, ainsi leur possible effet abortif ne serait pas dû à une action directe sur la motilité de l'utérus mais plutôt à une action indirecte comme le déclenchement d'hémorragies placentaire qui a pu être observé avec le camphre, l'apiol ou la pulégone (Phelan, 1976; Soares et al., 2005; Vallance, 1955).

Pour résumer, il faut savoir que dès qu'une molécule aromatique est présente dans le sang maternel elle atteindra très certainement le fœtus. On retient comme composants les plus dangereux pendant la grossesse, l'apiol, le camphre et l'acétate de sabinyl qui présentent un haut risque d'induire une interruption de grossesse. Cependant, pour atteindre ces effets, il faudra utiliser des doses bien plus élevées que celles utilisées en aromathérapie classique. Des doutes subsistent pour d'autres HEs comme la cannelle, le clou de girofle, etc.

En annexe les HEs devant être évitées pendant la grossesse et l'allaitement

2.5.9. Cancérogénicité

Les études ont montré l'apparition de tumeurs chez les rongeurs exposés à divers composés aromatiques. Notamment, les molécules de la famille des alkylbenzènes comme l' α -asarone, la β -asarone, le méthyleugénol, le safrôle et l'estragol sont toutes carcinogènes chez les rongeurs. Cet effet est indirect, après la transformation en métabolites toxiques. Par exemple l'estragol est tout d'abord transformé en pro-carcinogène 1'-hydroxyestragole lui-même métabolisé en 1'-sulfooxyestragole carcinogène.

Certaines structures moléculaires permettent de prédire une activité pro-carcinogène, c'est le cas des alkyl benzènes dont beaucoup sont carcinogènes (cf. Figure 16).

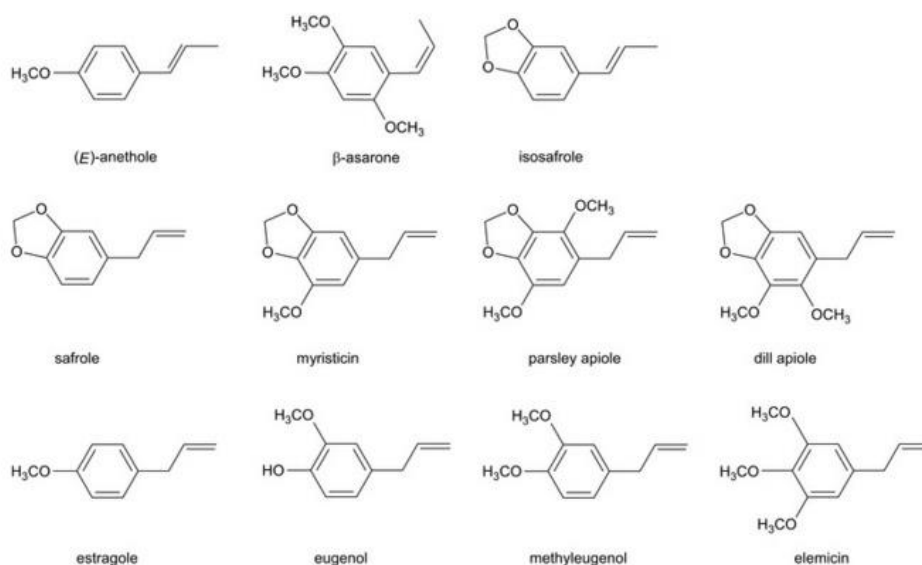


Figure 16 : Structure moléculaire de plusieurs alkyl benzènes (Tisserand et Young, 2013)

Les molécules alkylantes comme le groupe des époxydes sont les plus importantes dans les phénomènes mutagènes. Ces agents alkylants altèrent la structure de l'ADN en y fixant de façon irréversible un groupe alkyl. Les époxydes ne sont pas fréquents dans les HEs, cependant ils sont formés après métabolisation de certaines molécules aromatiques plus courantes (Tableau 8). Fort heureusement, ils sont aussi rapidement inactivés qu'ils sont formés, ils n'ont donc normalement pas le temps d'exercer leur mutagénicité. De plus ils sont encore plus rapidement inactivés chez l'homme que chez les rongeurs (Guenthner et Luo, 2001).

Tableau 8 : Liste de métabolites époxydés potentiellement toxiques (Tisserand et Young, 2013)

Composant de l'HE	Epoxyde formé	Action de l'epoxyde
Anethole	Anethole 1',2'-oxide	Possible mutagènes, carcinogène chez le rat, formation moindre chez l'Homme, inactivé à faibles doses
α-asarone	Asarone 1',2'-oxide	Mutagène, carcinogène
Coumarine	Coumarine 3,4-oxide	Hépatotoxique chez le rat, peu formé chez l'Homme
Estragole	Estragole 2',3'-oxide	Mutagène, non carcinogène, rapidement détoxifié dans le foie chez l'Homme
Eugenol	Eugenol 2',3'-oxide	Mutagène potentielle, rapidement détoxifié
Safrole	Safrole 2',3'-oxide	Mutagène potentielle, rapidement détoxifié

On observe également certains phénomènes intéressants induits par le thymol, le carvacrol et le γ -terpinène. Ceux-ci sont génotoxiques chez l'homme à fortes concentrations mais présentent, à faible concentration, des propriétés antigénotoxiques (Aydin et al., 2005). Ce pouvoir protecteur serait dû à leur effet anti-oxydant à faible dose. Le thymol et le carvacrol ont ainsi montré une activité préventive face aux effets délétères du peroxyde d'hydrogène sur l'ADN (Horváthová et al., 2006).

Un groupe de chercheurs a étudié la corrélation entre les doses de méthyleugénol administrées à des rats, la formation d'adduits de l'ADN et l'apparition de tumeurs. Les résultats sont exposés dans le graphique ci-dessous (Figure 17). Ils montrent l'existence d'une dose seuil pour la formation d'adduits de l'ADN, équivalente à $10^{20,07}$ molécules de méthyleugénol/kg/j soit environ 34,8 mg/kg/j ou une dose 10 fois inférieure à celle nécessaire à l'apparition de tumeurs (Waddell et al., 2004).

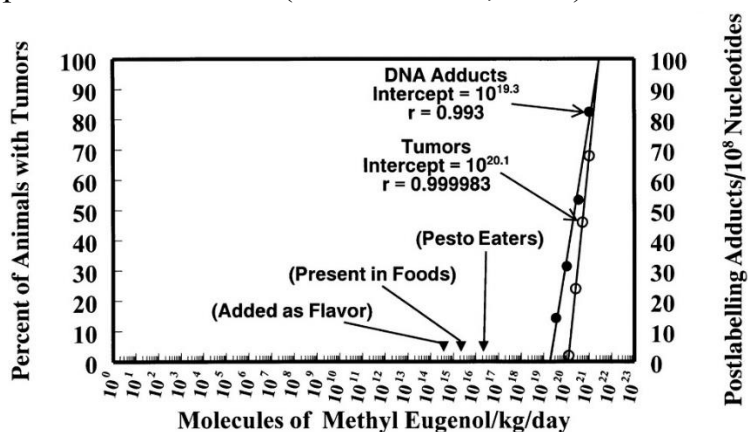


Figure 17 : Relation entre la dose de méthyleugénol administrée et la formation d'adduits de l'ADN et de tumeurs chez le rat (Waddell et al., 2004)

2.6. Allergies aux huiles essentielles

Un grand nombre de molécules composant les HEs ont un potentiel allergisant, ce qui implique que les risques d'allergies ne doivent pas être sous-estimés. Leur utilisation étant de plus en plus répandue, grâce à l'engouement que suscitent les médecines dites "naturelles", le nombre de personnes exposées est grandissant.

Les allergies aux HEs sont majoritairement d'expression cutanée. Les études sur le sujet étant trop peu nombreuses, les données sur ce type d'allergies seront obtenues grâce aux recherches sur les molécules parfumantes.

Le réseau d'information des départements de dermatologie (IVDK), basé en Allemagne, a analysé les épidermotests des HEs effectués sur la période 2000-2008. Sur 84 716

patients venus consulter durant cette période, 15 682 ont été testés par au moins une HE, et 637 ont réagi positivement à au moins une des HEs testées.

Les HEs les plus souvent mises en cause lors de ces tests ont été celles d'ylang-ylang (*Cananga odorata*) avec 3,1% de cas, l'HE de jasmin (*Jasminum officinalis*) dans 1,6% des cas, et celle de bois de Santal (*Santalum album*) et de girofle (*Syzigium aromaticum*) avec 1,5% des cas. Parmi les sujets atteints, il existe une représentation significativement plus importante chez ceux ayant une atteinte d'origine professionnelle au niveau des mains, mais aussi chez les personnes souffrant de dermatite atopique ou de personnes âgées. On remarque dans cette étude que la profession de kinésithérapeute est celle qui est la plus touchée (Uter et al., 2010).

On observe également la relation existant entre les HEs le plus souvent en cause dans les allergies et la teneur en molécules allergisantes qu'elles contiennent comme pour le Lemongrass et le citral, le clou de girofle et l'eugénol. Ce n'est pourtant pas toujours le cas puisque les HEs à terpènes comme par exemple les citrus ne montrent pas la même corrélation avec le d-limonène qu'ils contiennent. Ceci est dû au fait que le d-limonène n'est pas allergisant par lui-même, son allergénicité est liée à l'oxydation de celui-ci. En effet, lorsque les terpènes comme le d-limonène contenus dans les HEs sont exposés à l'air, ils subissent une oxydation conduisant à la formation d'hydroperoxydes allyliques terpéniques (Figure 18). Ces derniers se lient très facilement aux protéines cutanées par voie radicalaire et peuvent dès lors exercer leur pouvoir allergisant (Kao, 2010).

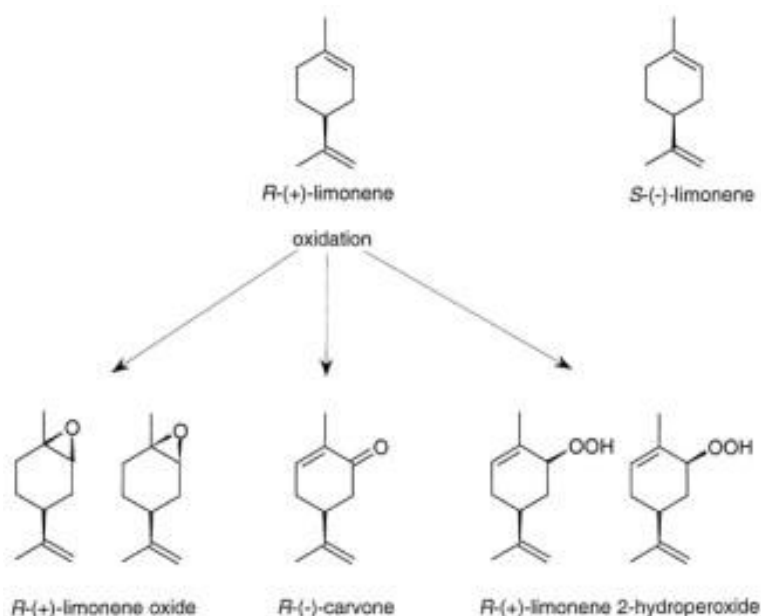


Figure 18 : Produits d'oxydation du d-limonène

Lors d'une autre étude en 2002 Matura et al. ont testé le d-limonène oxydé sur 2273 patients dans 4 services de dermatologie à travers l'Europe. Ces tests ont donné des

résultats positifs pour 3,8%, 3,9%, 6,5% et 0,3% des cas (les différences observées pour ces deux derniers services pourraient s'expliquer par l'utilisation d'épidermotests et d'une préparation de limonène oxydé différents). Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus par l'IVDK, les produits d'oxydations du limonène pourraient avoir une incidence supérieure à l'ylang-ylang dans les allergies de contact (Uter et al., 2010).

Ce sont donc de nombreuses huiles essentielles à terpènes qui sont potentiellement allergisantes après oxydation. L'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) qui est de plus en plus utilisé en aromathérapie et en cosmétologie pour traiter certaines dermatoses ou pathologies ORL, a été ainsi incriminé dans des cas croissants de dermatite de contact allergique. Ces cas peuvent parfois être sévères et déclencher une dermite de contact à type d'érythème polymorphe qui nécessitera l'hospitalisation du sujet (Larson et Jacob, 2012).

Il faut également prêter attention aux huiles diffusées dans l'atmosphère, car les composés organiques volatiles (COVs) qu'elles contiennent peuvent être irritants pour les voies aériennes, et même provoquer de l'asthme. Une étude a ainsi été réalisée sur la concentration aérienne de ces COVs (dont le limonène) suite à la pulvérisation d'un mélange de 41 HEs produit par le laboratoire Puressentiel® dont l'utilisation s'est très largement démocratisé au sein des foyers français ces dernières années.

L'analyse des résultats a établi qu'utilisées selon les recommandations du laboratoire, les concentrations de limonènes étaient très élevées et supérieures aux valeurs recommandées dans un rapport de l'Union Européenne (Delmas et al., 2016; Kotzias et al., 2005). Cette exposition peut aggraver l'asthme chez certains patients, comme l'a démontré l'étude qui a comparé l'inhalation d'un parfum à celle d'un placebo chez 39 asthmatiques (par rapport à 13 témoins). La diminution du VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde) y était plus importante chez les asthmatiques (Kumar et al., 1995). L'utilisation de ce type de produit doit donc être évitée chez les personnes asthmatiques.

2.7. Conduite à tenir face à une intoxication aux HEs

Lors du contact accidentel avec une HE quelle qu'elle soit, il faut tout d'abord identifier le patient (enfant, femme enceinte, épileptique, etc.), puis la voie d'administration, l'HE impliquée, la quantité, les informations concernant le fabricant. Toutes ces données pourront aider le centre antipoison dans l'analyse du cas.

2.7.1. Traitement symptomatique

Le traitement sera le plus souvent symptomatique en fonction de la voie impliquée :

Intoxication par voie orale :

C'est par cette voie que se produit la plupart des intoxications.

Il est vivement recommandé :

- De ne pas faire vomir le sujet, ce qui exposerait à nouveau les tissus à l'agressivité de l'HE, ni de lui donner de lait comme la croyance populaire le voudrait ;
- De rincer abondamment la bouche.
- De contacter le centre antipoison de sa région (cf. Annexe 3) après avoir identifié l'HE en cause.

L'intérêt du charbon actif n'est pas formellement démontré, mais il peut être envisagé si la prise en charge est précoce à la dose de 50g pour un adulte et 1g/kg chez l'enfant, et ce d'autant plus que l'HE contiendra des molécules pouvant subir un cycle entéro-hépatique comme les terpènes. De même, le lavage gastrique est souvent sans intérêt et sera discuté au cas par cas en fonction de la dose ingérée. En cas d'apparitions de convulsions, il sera fait usage des benzodiazépines.

Intoxication par voie cutanée :

Il convient de procéder à une décontamination sous un filet d'eau courante en respectant la règle des 15 : 15 min, à 15°C, à 15 cm de distance. Il faut ensuite surveiller l'apparition de signes cutanés ou même généraux dans les cas les plus graves, surtout chez les jeunes enfants.

Exposition oculaire :

La première réaction sera de rincer immédiatement l'œil avec du sérum physiologique pendant environ 10 minutes, ou à défaut avec de l'eau tiède. Ensuite, un appel au CAPTV permettra d'orienter, si besoin, le patient vers une consultation ophtalmologique pour détecter un éventuel ulcère cornéen qui sera traité à l'aide de collyres cicatrisants et antibiotiques.

2.7.2. Traitement spécifique

Il existe peu d'huiles essentielles pouvant bénéficier d'un traitement spécifique. Ce sont en fait les huiles essentielles pouvant causer une déplétion en glutathion (menthe pouliot, cannelle, HEs à anéthol) qui sera alors corrigée par l'administration de N-acétylcystéine (cf. partie 2.5.6).

TROISIÈME PARTIE : BON USAGE DES HUILES ESSENTIELLES

Comme nous avons pu le constater dans la partie précédente, les HEs ne sont pas dénuées de risques pour l'utilisateur. Nous allons donc nous efforcer à présent, de préconiser une aromathérapie sûre et raisonnée.

3.1. Voies d'administration et posologie

3.1.1. Voie orale

La voie orale sera utilisée avec prudence, principalement dans les pathologies infectieuses (respiratoires, digestives, urinaires, etc.) Pour la voie sublinguale, les HEs pourront être utilisées pures dans le cas de celles qui ne sont pas irritantes. On pourra aussi les administrer sur un support tel qu'un comprimé neutre, du miel ou sur un sucre (sauf pour le patient diabétique).

Il est également possible de les diluer dans une huile végétale, d'autant plus si l'HE est irritante, ou alors dans un complexe liposomal pouvant émulsionner les HEs, type DISPER®. Si besoin, elles pourront faire l'objet d'une préparation magistrale en gélules, ce qui permet de masquer le goût s'il est incommodant, et de protéger la muqueuse gastrique dans le cas des gélules gastro-résistantes.

Posologie usuelles (sachant que 1 goutte correspond environ à 20mg)

Chez l'adulte :

- HEs pures quand elles ne sont pas caustiques, ou diluées dans du miel, une huile végétale, ou déposées sur un comprimé neutre : 1 à 3 gouttes 2 à 3 fois par jour.
- HEs en solution buvable : dilution de 2 à 3 % → 10 à 30 gouttes de la solution 2 à 3 fois par jour.

Chez l'enfant après 5 ans :

- Maximum 1 goutte par prise 4 fois par jour (jamais pure)

Contre-indications à l'utilisation par voie orale :

- Enfants de moins de 5 ans
- Personnes présentant des troubles gastriques : ulcère, reflux gastro-œsophagien (menthe poivrée)
- HEs neurotoxiques ou abortives contenant des cétones (thuyone dont les HE sont réglementées) ou certains éther-oxydes (apiole, ascaridole...) chez certains sujets à risque comme les femmes enceintes, les épileptiques, les enfants.
- HEs néphrotoxiques riches en terpènes aliphatiques sur de longues périodes

- HEs à phénols hépatotoxiques sur de longues périodes ou à doses élevées : maximum 100 mg/j sur de longues périodes ou 500 mg à 1 g/j sur une période n'excédant pas 15 jours (Baudoux, 2001).

L'utilisation de la voie orale ne doit être considérée que sur le conseil d'un aromathérapeute confirmé et non en automédication.

3.1.2. Voie cutanée

D'utilisation pratique au quotidien, la voie cutanée est une très bonne voie d'administration quand il s'agit de traiter des affections locales, cependant on peut l'utiliser pour obtenir une action plus générale. Comme indiqué dans la deuxième partie (cf. point 2.1.1.1), leur caractère lipophile permet aux HEs une bonne affinité avec le *stratum corneum*, mais le passage systémique est dans la plupart des cas limité. Cependant il sera augmenté sur les peaux des enfants, des personnes âgées, ou présentant des lésions.

On évitera autant que possible d'employer des HEs pures par voie cutanée. Il est préférable de les diluer avec une huile végétale.

Tableau 9 : indication des HEs en fonction de leur dilution (Baudoux, 2001)

Dilution	Utilisation
1 %	Action dermocosmétique
3 %	Réparatrice tégumentaire, solution nasale, auriculaire, vaginale
5 %	Action sur le système nerveux
7 %	Action circulatoire, sanguine et lymphatique
10 %	Action musculaire, tendineuse et articulaire
15 %	Préparation, récupération au sport
30 %	Action locale puissante, (cellulolytique, antiparasitaire,...)

L'utilisation d'HEs pures pourra être envisagée pour certaines d'entre elles, considérées comme étant sans danger connu. Un test cutané est toutefois préférable pour prévenir toute réaction.

Réalisation d'un test cutané :

1. Diluer 1 à 2 gouttes de l'HE dans 10 à 20 gouttes d'huile végétale
2. Appliquer le mélange au niveau des plis du coude ou de l'intérieur des poignets en massant légèrement du bout des doigts pour favoriser la pénétration.
3. Interpréter la réaction après un minimum de 15 min, si aucune réaction locale de type rougeur ou démangeaison ne s'est présentée, l'usage de l'HE sur une plus grande zone est envisageable.

Par contre, l'usage de certaines HEs est déconseillé :

- Les HEs dermocaustiques à phénols (thym à thymol et carvacrol, giroflier, origan, etc.) et à aldéhydes (cannelle de Ceylan, litsée citronnée, etc.)
- Les HEs à furo et pyranocoumarines photosensibilisantes, contenues dans les essences d'agrumes.
- Les HEs contenant de l'isothiocyanate d'allyle comme l'ail ou l'oignon, sont vésicantes et nécrosantes.
- Les HEs allergisantes riches en lactones, aldéhydes, terpènes.

3.1.3. Voie respiratoire

La voie respiratoire est très utile quand il s'agit de traiter des affections ORL ou pulmonaires. Elle sera utilisée soit en inhalation sèche avec quelques gouttes déposées sur un tissu, soit en inhalation humide en déposant une dizaine de gouttes dans un inhalateur ou un bol d'eau tiède.

Il peut aussi être fait usage d'appareils de diffusion atmosphérique toujours dans une indication respiratoire, dans un but d'assainissement ou encore pour corriger certains troubles nerveux.

Les études sur l'absorption des HEs par voie respiratoire ont montré de très bons résultats, ainsi il faudra prendre garde aux HEs utilisées.

On évitera :

- Les HEs irritantes pour les muqueuses contenant phénols et aldéhydes (ex. sarriette, thym à thymol, giroflier, cannelle...)
- Les HEs à cétones convulsivantes
- La diffusion dans des pièces en présence de jeunes enfants

- La diffusion nocturne à l'aide d'un diffuseur à micro-diffusion car le volume d'HE qui peut être déposé dans ces appareils peut atteindre plusieurs millilitres et l'appareil diffusera tant qu'il ne sera pas vide.

La diffusion d'HEs chez les patients asthmatiques ou atteints d'allergies respiratoires est contre-indiquée, les molécules allergisantes étant nombreuses au sein des HEs (Faucon et Lobstein, 2015)

3.1.4. Voie rectale

C'est la voie de prédilection du traitement des pathologies infectieuses des voies respiratoires inférieures. En effet, le rectum bénéficie d'une excellente vascularisation. Il est desservi par 3 veines : les veines hémorroïdales supérieure, moyenne et inférieure. Ces deux dernières débouchent dans la veine iliaque, puis dans la veine cave inférieure avant d'arriver au cœur et aux poumons. Les HEs parviennent alors intactes à leur cible. La veine hémorroïdale supérieure, elle, mène d'abord au foie où les molécules s'y trouvant subiront l'effet de premier passage hépatique.

Cette voie présente donc certains avantages :

- L'effet est rapide en moins de 30 minutes ;
- Le foie est moins touché que par la voie orale, on pourra alors utiliser plus facilement les HEs à phénols ;
- Les troubles gastriques rencontrés par voie orale sont ici évités.

La muqueuse rectale est néanmoins sensible. Il ne pourra donc être fait l'usage d'HEs pures.

Les suppositoires pourront contenir

- 150 mg d'HE pour un suppositoire adulte de 3 g ;
- 80 mg d'HE pour un suppositoire enfant de 2 g ;
- 40 mg d'HE pour un suppositoire nourrisson de 1 g.

Tout comme pour la voie cutanée on évitera les HEs irritantes, allergisantes ou convulsivantes (Faucon et Lobstein, 2015).

En 2012, l'AFSSAPS a décidé de retirer du marché tous les suppositoires à destination des enfants de moins de 30 mois contenant des dérivés terpéniques (ANSM, 2012).

3.1.5. Autres voies

Au niveau des muqueuses vaginale ou nasale, on respectera les mêmes recommandations que pour la voie rectale afin d'éviter les HEs irritantes ou allergisantes, et on évitera les HEs convulsivantes. À titre d'exemple, l'HE de menthe poivrée utilisée par voie nasale chez l'enfant est responsable de bradypnée voire même d'arrêt respiratoire (Javorka et al., 1980; Wyllie et Alexander, 1994).

L'utilisation des HEs par ces deux dernières voies est à éviter en automédication, et surtout par application directe des huiles pures. Il est préférable de faire appel à des préparations magistrales, sur prescription d'un aromathérapeute, ou des spécialités pharmaceutiques dont l'utilisation est éprouvée.

Certaines voies sont formellement contre-indiquées à l'usage des HEs

- La voie oculaire ;
- La voie intraveineuse ;
- La voie intramusculaire ;

3.2. Précautions d'emplois

Outre les recommandations figurant dans la partie précédente pour chaque voie d'administration, il sera décrit ci-dessous les précautions d'emplois concernant chaque famille biochimique de molécules contenues dans les HEs.

Les monoterpènes

- Ne pas appliquer pur pour éviter toute irritation cutanéomuqueuse ;
- Ne pas utiliser de doses trop fortes ou sur de trop longues périodes pour éviter une possible néphrotoxicité par voie orale.

Molécules : Limonène, α et β pinène

HEs : Pin sylvestre, sapin, genévrier

Les phénols

- Ne pas utiliser à forte dose car ils sont excitants ;
- Limiter l'utilisation cutanée pour éviter de possibles irritations, sinon diluer dans une huile végétale ;
- Hépatotoxiques à doses élevées et répétées.

Molécules : thymol, carvacrol, eugénol

HEs : Thym, sarriette, girofle

Les monoterpénols

- Menthol contre-indiqué avant 6 ans (risque de spasme laryngée potentiellement mortel) et chez les femmes enceintes ;
- Contre-indication en cas de calculs biliaires (menthol) ;
- Ne pas appliquer sur de grandes surfaces.

Molécules : linalol, géraniol, α -terpinéol, menthol, bornéol

HEs : bois de rose, palmarosa, arbre à thé, menthe poivrée.

Les alcools sesquiterpéniques :

- Déconseillés en cas de cancer hormono-dépendant

Molécules : bisabolol ; viridoflorol, cédrol

HEs : matricaire, niaouli, cyprès

Les aldéhydes

- Ne pas utiliser à des concentrations supérieures à 10% pour un usage cutané ;
- Ne pas diffuser ;
- Contre-indiqués avant 8 ans et chez la femme enceinte.

Molécules : aldéhyde cinnamique, aldéhyde cuminique

HEs : cannelle, cumin

Les cétones

- Ne pas utiliser à fortes doses ou de façon répétée même par voie aérienne pour éviter les effets neurotoxiques ;
- Toutes voies contre-indiquées chez la femme enceinte ou allaitante et les bébés.

Molécules : carvone, menthone, pipéritone, camphre, thuyone, pinocamphone

HEs : Carvi, Menthe poivrée, Romarin, Sauge officinale, Hysope

Les esters :

- Ils peuvent causer un dessèchement des téguments s'ils sont utilisés de façon régulière : les diluer dans une huile végétale permettra d'atténuer cet effet.
- Le salicylate de méthyle de *Gaultheria procubens* est irritant pour la peau, de plus il présente un risque d'allergie chez les personnes sensibles à l'aspirine.

Molécules : salicylate de méthyle, acétate de linalyle, acétate de géranyle

HEs : gaulthérie, lavande, hélichryse

Les éthers :

Certains exposent à un risque de troubles neurosensoriels comme l'anéthol, l'apiol, la myristicine. Ces deux dernières molécules conduisent à la formation de molécules de type amphétaminique provoquant surexcitation, ivresse alcoolique et convulsions.

L'apiol et la myristicine ont aussi un effet abortif à dose élevée.

Ainsi les éthers ne seront utilisés qu'à dose faible et ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte, allaitante et le nourrisson.

Molécules : méthyleugénol, trans-anéthol, apiol, myristicine, méthylchavicol

HEs : laurier noble, anis, badiane, persil, noix de muscade, basilic, estragon

Les oxydes :

- Le 1,8-cinéole est épiléptogène à dose élevée. Il est donc contre-indiqué aux épileptiques et chez les enfants de moins de 3 ans ;
- Ils dessèchent les voies respiratoires et sont mal tolérés par les asthmatiques ;
- L'ascaridol du chénopode vermifuge (réglementé) est toxique pour le système nerveux central.

Molécules : 1,8-cinéole, linaloloxyle

HEs : Eucalyptus globuleux, Eucalyptus radié

Les coumarines :

Il faudra veiller à ne pas s'exposer au soleil car elles sont photosensibilisantes.

Les pyranocoumarines, elles, sont hépatotoxiques et carcinogènes.

Molécules : coumarine, bergaptène, angelicine, psoralène

HEs : essences de citrus, angélique

Les lactones :

- Dermocaustiques et allergisantes ;
- Neurotoxiques : contre-indication chez la femme enceinte et allaitantes ainsi que chez les jeunes enfants avant 6 ans.

Molécules : alantolactone, santonine

HEs : camomille noble, laurier noble

Les composés soufrés :

- Ne pas appliquer sur la peau
- Ne pas diffuser

Molécules : isothiocyanate d'allyle, butyl-propényl disulfide

HEs : moutarde, ail, oignon

Les composés azotés :

- Photosensibilisants

Molécules : N-méthylanthralinate de méthyl

HEs : mandarine rouge

3.3. Grossesse, allaitement, jeunes enfants

Par précaution, la femme enceinte n'utilisera **aucune HE durant le premier trimestre de la grossesse**. C'est à ce moment que se déroule l'organogénèse de l'embryon, et il est alors crucial de ne pas interférer dans cette étape de la grossesse.

On peut établir une liste (non exhaustive) des HEs qui seront interdites durant toute la grossesse, l'allaitement et chez l'enfant en précisant la ou les molécules responsables. Ce sont les HEs abortives, neurotoxiques et convulsivantes, carcinogènes, œstrogène-like, et celles présentant une toxicité spécifique d'organe (Baudoux, 2001; Faucon et Lobstein, 2015; Festy, 2008; Staub et Bayer, 2013) :

Anethum graveolens (apiol)
Artemisia absinthium (thuyone)
Artemisia arborescens (camphre, thuyone)
Cinnamomum camphora op. bois orig Vietnam
et Japon (camphre)
Foeniculum vulgare (anéthol)
Cedrus atlantica (atlantone)
Hyssopus officinalis ssp. *Officinalis*
(isopinocamphe)
Lanvandra stoechas (fenchone)
Lavandula spica (camphre)
Les menthes sauf *Mentha citrata* (carvone,
pulgone)
Thuya occidentalis (thuyone)
Achillea millefolium (camphre, thuyone)

Carum carvi (carvi)
Salvia officinalis (viridiflorol, thuyone)
Salvia sclarea (sclaréol)
Pimpinella anisum (anéthol)
Illicium verum (anéthol)
Foeniculum vulgare (anéthol)
Ravensara anisata (anéthol)
*Humulus lupulus**
*Apium graveolens**
Matricaria chamomilla (chamazulène)
Tanacetum annuum (chamazulène)
Boldea fragrans (ascaridole)
Chenopodium ambrosioides (ascaridole)
Syzygium aromaticum (eugénol)
Les cyprès*

* : discordance des avis selon les sources

En dépit de ces restrictions, il existe toutefois des HEs qui seront d'un grand secours pendant la grossesse. L'HE de lavande fine calme et apaise en cas d'insomnie, l'essence de citron diminue les nausées, mais aussi les HEs aux propriétés anti-infectieuses de Tea tree et de ravintsara (*Cinnamomum camphora* op. fe. qui ne contient pas de camphre à l'inverse de l'HE provenant du bois. Et à ne pas confondre avec celle de ravensare).

On préférera, autant que faire se peut, l'utilisation de ces HEs en massages aromatiques, diluées dans une huile végétale à 3 %, et la diffusion atmosphérique (5 à 10 minutes 3 fois par jour maximum). La voie orale sera proscrite sans avis médical.

Sont mentionnées ci-dessous les HEs utilisables chez la femme enceinte en appliquant les recommandations du paragraphe précédent (Faucon, 2015) :

- HE de *Lavandula vera* (lavande fine) : insomnie, stress, prurit
- HE de *Chamaemelum vulgare* (camomille noble) : stress, anxiété, prurit
- Essence de *Citrus limonum* (citron): nausées, circulation, digestion
- HE d'*Artemisia dranunculus* (estragon) : nausées, hoquet, crampes
- HE de *Pistacia lentiscus* (lentisque pistachier) : congestion des seins, des jambes
- HE de *Lippia citriodora* (verveine citronnée) : dépression du post partum
- HE de *Melaleuca alternifolia* (tea tree) : antiseptique, anti-inflammatoire
- HE de *Cinnamomum camphora* op. fe. à 1,8-cinéole (ravintsara) : antivirale
- HE de *Citrus bergamia* (bergamote) : insomnies, vergetures

En ce qui concerne le nourrisson, les HEs ne seront utilisées que sur avis médical car leur emploi nécessite de grandes précautions et une grande rigueur.

3.4. Interactions médicamenteuses

Les HEs étant actives sur le plan pharmacologique, leur administration conjointe avec les thérapeutiques conventionnelles peut induire l'apparition d'effets indésirables. Cela peut devenir problématique lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite.

Les interactions peuvent résulter de différents mécanismes : il peut s'agir de compétition au niveau du site d'action, ou sur une protéine plasmatique, d'addition ou de synergisme des effets, mais elles peuvent aussi provenir de phénomènes d'inhibition ou d'induction enzymatique.

HE	Médicament	Mécanisme
Gaulthérie*, Matricaire, Tanaisie annuelle	Warfarine	Le méthylsalicylate inhibe l'aggrégation plaquettaire, de plus il est transformé en acide salicylique par des estérases et peut ainsi se lier fortement aux protéines plasmatiques et augmenter le taux de warfarine libre dans le sang
Ravintsara* (bois), sassafras*, Thym à géraniole, Verveine citronnée	Substrats du CYP1A2 (ex. clozapine, théophylline,...)	Le saflor inhibe le CYP1A2 et potentialise donc ses substrats
Lemongrass*, Myrte citronnée*	Substrats du CYP2B6 (ac. valproïque, efavirenz, propofol,...)	Inhibition du CYP2B6
Matricaire	CYP2C9 (phénytoïne, warfarine,...)	Inhibition du CYP2C9
Matricaire*, Tanaisie annuelle*	CYP2D6 (flécaïnide, propafénone, métoprolol)	Inhibition du CYP2D6
Ravintsara* (bois), sassafras*	Substrats du CYP2E1 (paracétamol, éthanol, halotane,...)	Inhibition du CYP2E1
Matricaire, Sassafras, Tanaisie annuelle	Substrats du CYP3A4 (ergotamine, amiodarone, ciclosporine, IPDE5s, ITKs,...)	Inhibition du CYP3A4
Ajowan, Badiane de chine, Cannelle, Giroflier, Fenouil, Ail, Oignon, Lavandin, Thym, Gaulthérie	Aspirine Héparine Warfarine	Ces HEs peuvent exercer une action antiagrégante plaquettaire et augmentent donc le risque hémorragique.
Menthe pouliot	Paracétamol	Déplétion en Glutathion, toxicité du paracétamol augmentée
Menthe pouliot	Phénobarbital	Le phénobarbital est inducteur enzymatique et ainsi il augmente l'hépatotoxicité de la pulégone
Anis, Badiane de chine, Cannelle, Fenouil, Géranium, Lemongrass, Marjolaine, Verveine citronnée	Médicaments antidiabétiques (glibenclamide, metformine)	Les constituants de ces HEs peuvent faire varier la glycémie.
Cannelle, Giroflier	IMAOs	Les composants de ces HEs inhibent la Monoamine Oxydase (MAO)
	ISRS	Augmentation du taux de sérotonine. Risque de syndrome sérotoninergique

Tableau 10 : Interactions médicamenteuses avec les HEs par voie orale ("Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé," 2016; Tisserand et Young, 2013)

* : interaction possible quel que soit la voie d'administration

Ce tableau montre que de nombreuses HEs affectent les cytochromes P450 en les inhibant. Cependant certaines peuvent aussi provoquer l'induction de ces enzymes. Bornéol, 1,8-cinéole, géraniol, d-limonène, myristicine, safrole et terpinéol ont montré qu'ils pouvaient induire les cytochromes P450 (Chadha et Madyastha, 1984; Madyastha et Chadha, 1986; Parke et Rahman, 1970, 1969).

Certaines HEs peuvent aussi agir au niveau de la pompe à efflux qu'est la Glycoprotéine P. Cette glycoprotéine est connue pour son rôle dans l'excrétion de certaines molécules au niveau rénal et notamment des xénobiotiques comme les médicaments. Elle est située au niveau des membranes cellulaires et permet ainsi l'efflux des médicaments hors des cellules. Certaines molécules (citronellal, α -terpinène, β -pinène) ont montré une inhibition de l'efflux de la digoxine hors de cellules, cependant cet effet semble marginal et nécessiterait de fortes concentrations en HEs (Yoshida et al., 2006, 2005)

La modulation des cytochromes P450 est complexe : des molécules inhibent certains isoformes, d'autres les induisent. Il en existe même qui inhibent et induisent le même isoforme. En y ajoutant les autres types d'interactions, les possibilités sont multiples. Prévoir de telles interactions n'étant pas chose aisée, il faudra faire preuve de prudence lors de l'utilisation de ces HEs chez des sujets prenant conjointement un traitement allopathique, et ce d'autant plus s'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite ou de patients polymédiqués.

3.5. Prévention des risques

Dans le but de réduire les risques liés à l'utilisation des HEs, certaines mesures ont été appliquées. On peut citer dans un premier temps, la mise en place de textes légiférant la vente des HEs que l'on a évoqué dans la première partie.

D'autres moyens visent à protéger les sujets les plus à risques que sont les enfants, en rendant plus difficile leur utilisation. Ces moyens sont :

- L'emploi de bouchons de sécurité qui demande d'appliquer une pression simultanée au mouvement de rotation pour pouvoir ouvrir le flacon ;
- La mise en place de systèmes compte-gouttes fixés sur le col du flacon, empêchant l'ingestion d'un volume important d'HE.

Cependant certaines mesures relèvent du cadre familial. Ainsi comme les médicaments, les HEs doivent être conservées à l'abri des jeunes enfants comme par exemple dans une

armoire à pharmacie fermée à clé. Et leur manipulation doit se faire par un adulte uniquement.

Dans le cas où l'utilisateur procède à certaines opérations, comme le mélange ou le transvasement dans un autre contenant d'HEs, il devra porter sur le récipient les informations nécessaires à l'identification du contenu.

Enfin, les HEs étant considérées par le consommateur comme bénéfiques par nature, l'effort devrait être fait sur l'information aux patients. Il doit être affiché des mentions de sécurité sur le conditionnement des HEs, et aussi sur les sites de ventes en ligne, où l'on trouve une plus grande variété d'HEs dont certaines soumises à la restriction de délivrance évoquée en première partie, et où elles y sont vendues sans conseil associé.

CONCLUSION

Les huiles essentielles ont montré une grande efficacité en thérapeutique, dans le cadre d'une médication officinale, mais aussi pour le traitement de pathologies plus lourdes.

Au-delà du bénéfice procuré par les huiles essentielles, on peut toutefois se rendre compte qu'au fil des rapports mentionnés et des études analysées, il existait des risques qui, dans certains cas, pouvaient conduire à une issue tragique.

Fort heureusement, dans la plupart des cas rapportés aux différents centres antipoison et de toxicovigilance, l'exposition s'avère sans conséquences ou du moins celles-ci sont-elles très limitées. De plus, dans la plupart des études citées, les doses nécessaires à l'apparition d'une toxicité sont très élevées. Le véritable risque se présente principalement lors d'ingestions volontaires dans un but d'autolyse, ou chez les jeunes enfants dont la vulnérabilité s'explique par l'immaturité de leurs organes (foie, système nerveux, etc.)

L'usage des huiles essentielles impose donc rigueur et précautions afin d'en limiter les dangers. Il convient donc de garder à l'esprit que l'aromathérapie n'est en rien une "médecine douce" comme son origine naturelle pourrait le laisser penser.

L'officinal a, de son côté, un grand rôle à jouer dans le monde de l'aromathérapie. Là où certaines grandes enseignes vendent les huiles essentielles sans conseil, il pourra, à l'inverse, guider et mettre en garde l'utilisateur afin que ce dernier fasse un usage raisonné de ces concentrés aromatiques. Le pharmacien devra cependant acquérir, puis approfondir, ces connaissances souvent très brièvement évoquées sur les bancs de la faculté.

À un niveau supérieur et dans la perspective d'une évolution des pratiques et des mentalités, il serait d'ailleurs nécessaire de multiplier les recherches sur le sujet. Celles-ci se révèlent, aujourd'hui encore, bien trop insuffisantes sur des points pourtant essentiels comme l'usage en thérapeutique, les posologies et la toxicologie.

Outre une approche plus maîtrisée et plus sûre de la discipline, l'aromathérapie y gagnerait assurément en notoriété et en respectabilité.

ANNEXES

Annexe 1 : Correspondance des dénominations INCI :

SUBSTANCE	NOM INCI	N° CAS	N° EINECS
2- benzylidèneheptanal	Amyl cinnamal	122-40-7	204-541-5
Alcool benzylique	Benzyl alcohol	100-51-6	202-859-9
Alcool cinnamylique	Cinammyl alcohol	104-54-1	203-212-3
Citral	Citral	5392-40-5	226-394-6
Eugénol	Eugenol	97-53-0	202-589-1
7-hydroxycitronellal	Hydroxycitronellal	107-75-5	203-518-7
Isoeugénol	Isoeugenol	97-54-1	202-590-7
2-pentyl-3-phénylprop-2-ène-1-ol	Amylcinnamyl alcohol	101-85-9	202-982-8
Salicylate de benzyle	Benzyl salicylate	118-58-1	204-262-9
Cinnamaldéhyde	Cinnamal	104-55-2	203-213-9
Coumarine	Coumarin	91-64-5	202-086-7
Géraniol	Geraniol	106-24-1	203-377-1
4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)cyclohex_3-énecaraldéhyde	Hydroxyisohexyl3-cyclohexene carboxaldehyde	31906-04-4	250-863-4
Alcool 4-méthoxybenzylique	Anise alcohol	105-13-5	203-273-6
Cinnamate de benzyle	Benzyl cinnamate	103-41-3	203-109-3
Farnésol	Farnesol	4602-84-0	225-004-1
2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldéhyde	Butylphenyl methylpropional	80-54-6	201-289-8
Linalol	Linalool	78-70-6	201-134-4
Benzoate de benzyle	Benzyl benzoate	120-51-4	204-402-9
Citronellol	Citronellol	106-22-9	203-375-0
α-hexylcinnamaldéhyde	Hexyl cinnamal	101-86-0	202-983-3
(R)-p-mentha-1,8-diène	Limonene	5989-27-5	227-813-5
Oct-2-ynoate de méthyle	Methyl 2-octynoate	111-12-6	203-836-6
3-méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one	Alpha isomethyl ionone	127-51-5	204-846-3
<i>Evernia prunastri</i> , extraits	<i>Evernia prunastri</i> extracts	90028-68-5	289-861-3
<i>Evernia furfuracea</i> , extraits	<i>Evernia furfuracea</i> extracts	90028-67-4	289-860-8

Annexe 2 :

Les huiles essentielles totalement interdites pendant toute la grossesse et l'allaitement

■ Absinthe ■ Achillées ■ Acores ■ Aneths ■ Anis étoilé (badiane) ■ Armoises ■ Aunée ■ Balsamite ■ Basilic camphré ■ Boldo ■ Buchus ■ Cajeput ■ Calament ■ Camphrier du Japon (bois) ■ Cannelle (sauf conseil professionnel)	■ Carvi ■ Cèdres (sauf conseil professionnel) ■ Chénopode ■ Curcuma ■ Cypres bleu (et vert, sauf conseil professionnel) ■ Eucalyptus dives (mentholé) ■ Eucalyptus polybractea à cryptone ■ Fenouil doux ■ Germandrées ■ Giroflie ■ Hélichryse (sauf conseil professionnel)	■ Hysope officinale ssp officinale ■ Lantana ■ Lavande stoechade ■ Menthes ■ Moutarde noire ■ Myrique baumier ■ Niaouli (prudence) ■ Origans ■ Persils (simple, frisé) ■ Ravensare anisé ■ Romarin à camphre (sauf conseil professionnel) ■ Romarin à verbénone (sauf conseil professionnel)	■ Rue odorante ■ Sabine ■ Santoline ■ Sapin baumier ■ Sapin blanc ■ Sassafras ■ Sauges ■ Souchet ■ Tagète ■ Tanaisie ■ Thuya ■ Zédoaire
---	---	---	--

Annexe 3

Centres Antipoison et de Toxicovigilance

ANGERS	02 41 48 21 21
BORDEAUX	05 56 96 40 80
LILLE	0800 59 59 59
LYON	04 72 11 69 11
MARSEILLE	04 91 75 25 25
NANCY	03 83 22 50 50
PARIS	01 40 05 48 48
STRASBOURG	03 88 37 37 37
TOULOUSE	05 61 77 74 47

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSAPS, 05/08. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles.
- ANSM, 2012. Suppositoires pédiatriques à base de terpènes destinés aux nourrissons et aux enfants - Retrait de lots - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. URL [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lots-et-de-produits/Suppositoires-pediatriques-a-base-de-terpenes-destines-aux-nourrissons-et-aux-enfants-Retract-de-lots/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lots-et-de-produits/Suppositoires-pediatriques-a-base-de-terpenes-destines-aux-nourrissons-et-aux-enfants-Retract-de-lots/(language)/fre-FR) (accédé le 07/07/2016).
- Aoshima, H., Hamamoto, K., 1999. Potentiation of GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes by perfume and phytoncid. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 63, 743–748.
- Aydin, S., Başaran, A. A., & Başaran, N. (2005). The effects of thyme volatiles on the induction of DNA damage by the heterocyclic amine IQ and mitomycin C. *Mutation Research*, 581(1-2), 43-53.
- Aydin, Y., Kutlay, O., Ari, S., Duman, S., Uzuner, K., & Aydin, S. (2007). Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. *Planta Medica*, 73(13), 1365-1371.
- Barrie, S. A., Wright, J. V., & Pizzorno, J. E. (1987). Effects of Garlic Oil on Platelet Aggregation, Serum Lipids and Blood Pressure in Humans. *Journal of Orthomolecular Medicine*.
- Baudoux, D., 2001. Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française. Vol. 1, Vol. 1., Éd. Inspir, Luxembourg.
- Beckley-Kartey, S. A., Hotchkiss, S. A., & Capel, M. (1997). Comparative in vitro skin absorption and metabolism of coumarin (1,2-benzopyrone) in human, rat, and mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 145(1), 34-42.
- Blondel, A., 2014. Les huiles essentielles, soins de support en cancérologie.
- Bounias, M., 1999. Traité de toxicologie générale: du niveau Moléculaire a l'échelle Planétaire. Springer Science & Business Media.
- Brant, C. H., Haire, S. D., & Stumpe, A. R. (1951). Oil of chenopodium poisoning. *The Journal of Pediatrics*, 39(6), 742-744.
- Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Green, J.L., Rumack, B.H., Dart, R.C., 2011. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 49, 910–941.
- Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Green, J.L., Rumack, B.H., Giffin, S.L., 2010. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 48, 979–1178.

- Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Green, J.L., Rumack, B.H., Giffin, S.L., 2009. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 47, 911–1084.
- Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Green, J.L., Rumack, B.H., Heard, S.E., American Association of Poison Control Centers, 2008. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 46, 927–1057.
- Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Rumack, B.H., Dart, R.C., 2012. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 50, 911–1164.
- Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Jr, L.R.C., Green, J., Rumack, B.H., Heard, S.E., 2007. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clinical Toxicology* 45, 815–917.
- Butani, L., Afshinnik, A., Johnson, J., Javaheri, D., Peck, S., German, J. B., & Perez, R. V. (2003). Amelioration of tacrolimus-induced nephrotoxicity in rats using juniper oil. *Transplantation*, 76(2), 306-311.
- Chadha, A., & Madyastha, K. M. (1984). Metabolism of geraniol and linalool in the rat and effects on liver and lung microsomal enzymes. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 14(5), 365-374.
- Chen, J., Jiang, Q.-D., Wu, Y.-M., Liu, P., Yao, J.-H., Lu, Q., ... Duan, J.-A. (2015). Potential of Essential Oils as Penetration Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofen to Treat Dysmenorrhoea. *Molecules*, 20(10), 18219-18236.
- Code de la santé publique - Article L3322-5, 22/06/2000, Code de la santé publique.
- Code général des impôts, annexe 3 - Article 178 A, 1979. , Code général des impôts, annexe 3.
- Code général des impôts, annexe 3 - Article 178 B, 1979. , Code général des impôts, annexe 3.
- Cross, S.E., Megwa, S.A., Benson, H.A., Roberts, M.S., 1999. Self promotion of deep tissue penetration and distribution of methylsalicylate after topical application. *Pharm. Res.* 16, 427–433.
- Cross, S. E., Russell, M., Southwell, I., & Roberts, M. S. (2008). Human skin penetration of the major components of Australian tea tree oil applied in its pure form and as a 20% solution in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1), 214-222.
- D'Aprile, F., 1928. Studio clinico-sperimentale sull'intossicazione da apiolo. *Annali di Ostetricia e Ginecologia* 50, 1204–1227.
- Del Beccaro, M.A., 1995. Melaleuca oil poisoning in a 17-month-old. *Vet Hum Toxicol* 37, 557–558.

- Delmas, C., Weiler, A.-S., Ortega, S., Duong, O., Dazy, A., Ott, M., ... de Blay, F. (2016). Mesure de la concentration aérienne de COV terpéniques (dont le limonène) selon plusieurs procédures lors de pulvérisations d'un mélange d'huiles essentielles. *Revue Française d'Allergologie*.
- Dhar, S.K., 1995. Anti-fertility activity and hormonal profile of trans-anethole in rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 39, 63–67.
- Directive 1999/13/CE du Conseil du 11 mars 1999 relative à la réduction des émissions de composés organiques volatils dues à l'utilisation de solvants organiques dans certaines activités et installations. (1999).
- Domaracký, M., Rehák, P., Juhás, S., Koppel, J., 2007. Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos in vivo. *Physiol Res* 56, 97–104.
- Elisabetsky, E., Silva Brum, L. F., & Souza, D. O. (1999). Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine*, 6(2), 107-113.
- Falk, A.A., Hagberg, M.T., Löf, A.E., Wigaeus-Hjelm, E.M., Wang, Z.P., 1990. Uptake, distribution and elimination of alpha-pinene in man after exposure by inhalation. *Scand J Work Environ Health* 16, 372–378.
- Falk, A.A., Löf, A., Hagberg, M., Hjelm, E.W., Wang, Z., 1991. Human exposure to 3-carene by inhalation: toxicokinetics, effects on pulmonary function and occurrence of irritative and CNS symptoms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110, 198–205.
- Faucon, M. (2015). Utilisation des huiles essentielles et des huiles végétales naturelles « autour de la naissance ». *Vocation Sage-femme*, 14(115), 35-38.
- Faucon, M., Lobstein, A., 2015. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondements & aide à la prescription*, 2e ed. Sang de la terre, Paris.
- Festy, D. (2008). *Ma bible des huiles essentielles: guide complet d'aromathérapie*. Paris: Leduc.s Ed.
- Franchomme, P., 2015. *La science des huiles essentielles médicinales*. Guy Trédaniel, Paris.
- Gelal, A., Jacob, P., Yu, L., & Benowitz, N. L. (1999). Disposition kinetics and effects of menthol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 66(2), 128-135.
- Gilpin, S., Hui, X., Maibach, H., 2010. In vitro human skin penetration of geraniol and citronellol. *Dermatitis* 21, 41–48.
- Guenther, T.M., Luo, G., 2001. Investigation of the role of the 2',3'-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allylbenzene analogs. *Toxicology* 160, 47–58.
- Halicioglu, O., Astarcioglu, G., Yaprak, I., & Aydinlioglu, H. (2011). Toxicity of *Salvia officinalis* in a Newborn and a Child: An Alarming Report. *Pediatric Neurology*, 45(4), 259-260.

- Harada, M., Yano, S., 1975. Pharmacological studies on Chinese cinammon. II. Effects of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive systems. *Chem. Pharm. Bull.* 23, 941–947.
- Hartnoll, G., Moore, D., Douek, D., 1993. Near fatal ingestion of oil of cloves. *Arch Dis Child* 69, 392–393.
- Herman, A., & Herman, A. P. (2015). Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(4), 473-485.
- Horváthová, E., Sramková, M., Lábaj, J., Slamenová, D., 2006. Study of cytotoxic, genotoxic and DNA-protective effects of selected plant essential oils on human cells cultured in vitro. *Neuro Endocrinol. Lett.* 27 Suppl 2, 44–47.
- Huang, J., Wang, S., Luo, X., Xie, Y., & Shi, X. (2007). Cinnamaldehyde reduction of platelet aggregation and thrombosis in rodents. *Thrombosis Research*, 119(3), 337-342.
- INSA Rouen, 2015. Mise au point d'une technique de séparation et de quantification des composés présents dans une huile essentielle.
- Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2016. URL [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1) (accédé le 10/06/2016).
- ISO 4720:2009(fr), Huiles essentielles — Nomenclature, 2009.
- Jäger, W., Našel, B., Našel, C., Binder, R., Stimpfl, T., Vycudilik, W., & Buchbauer, G. (1996). Pharmacokinetic Studies of the Fragrance Compound 1,8-Cineol in Humans during Inhalation. *Chemical Senses*, 21(4), 477-480.
- Janes, S. E. J., Price, C. S. G., & Thomas, D. (2005). Essential oil poisoning: N-acetylcysteine for eugenol-induced hepatic failure and analysis of a national database. *European Journal of Pediatrics*, 164(8), 520-522.
- Janin, J. (2006). Intoxication volontaire par ingestion d'huile essentielle de géranium bourbon. Thèse de doctorat en médecine. Nancy : Université de Lorraine
- Javorka, K., Tomori, Z., Zavarská, L., 1980. Protective and defensive airway reflexes in premature infants. *Physiol Bohemoslov* 29, 29–35.
- Jimbo, Y., Ishihara, M., Osamura, H., Takano, M., Ohara, M., 1983. Influence of vehicles on penetration through human epidermis of benzyl alcohol, isoeugenol and methyl isoeugenol. *J. Dermatol.* 10, 241–250.
- Jollois, R., Pénéol, D., Franchomme, P., & Mars, J. (2001). L'aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles: fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle. 1ère ed; Springer Verlag France

- Kaloustian, J., Hadji-Minaglou, F., 2013. La connaissance des huiles essentielles : qualilogie et aromathérapie: Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée. Springer Science & Business Media.
- Kao, D. (2010). Allergie de contact aux fragrances: Réactivité radicalaire d'hydroperoxydes allyliques dérivés de terpènes vis-à-vis d'acides aminés en présence de fer. Thèse doctorat en chimie organique. Université de Strasbourg, 2009, France.
- Kloss, J.L., Boeckman, C.R., 1967. Methyl salicylate poisoning. Case report and discussion of treatment by peritoneal dialysis. *Ohio State Med J* 63, 1064–1065.
- Kohlert, C., Schindler, G., März, R. W., Abel, G., Brinkhaus, B., Derendorf, H., ... Veit, M. (2002). Systemic Availability and Pharmacokinetics of Thymol in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(7), 731-737.
- Kotzias, D., Koistinen, K., Kephelopoulos, S., Schlitt, C., Carrer, P., Maroni, M., ... Lindvall, T. (2005). The INDEX project. Final Report. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. European Commission, Joint Research Center.
- Kronmiller, J.E., Beeman, C.S., Nguyen, T., Berndt, W., 1995. Blockade of the initiation of murine odontogenesis in vitro by citral, an inhibitor of endogenous retinoic acid synthesis. *Arch. Oral Biol.* 40, 645–652.
- Kumar, A., Baitha, U., Aggarwal, P., Jamshed, N., 2016. A fatal case of menthol poisoning. *Int J Appl Basic Med Res* 6, 137–139.
- Kumar, P., Caradonna-Graham, V.M., Gupta, S., Cai, X., Rao, P.N., Thompson, J., 1995. Inhalation challenge effects of perfume scent strips in patients with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75, 429–433.
- Lai, M.W., Klein-Schwartz, W., Rodgers, G.C., Abrams, J.Y., Haber, D.A., Bronstein, A.C., Wruk, K.M., 2006. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)* 44, 803–932.
- Lake, B.G., 1999. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food Chem. Toxicol.* 37, 423–453.
- Laleye, A., Gbenou, J., Edorh, P., Gangbo, F., Anthony, D., Daho, R., Yayi, E., Ahoussi, L., Gbaguidi, F., Darboux, R., Moudachirou, M., 2004. Evaluation de l'embryotoxicité de l'huile essentielle de *Melaleuca quinquenervia* (Cav) S.T. black (Niaouli) chez le rat wistar. *Journal de la Société ouest-africaine de chimie* 149–164.
- Lapczynski, A., Letizia, C.S., Api, A.M., 2008. Addendum to Fragrance material review on linalool. *Food Chem. Toxicol.* 46 Suppl 11, S190-192.
- Larson, D., & Jacob, S. E. (2012). Tea tree oil. *Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug*, 23(1), 48-49.
- Le Bouffant, R., Guerquin, M. J., Duquenne, C., Frydman, N., Coffigny, H., Rouiller-Fabre, V., ... Livera, G. (2010). Meiosis initiation in the human ovary requires intrinsic retinoic acid synthesis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 25(10), 2579-2590.

- Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., Caravati, E.M., Youniss, J., Crouch, B., Lee, S., 1999. 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 17, 435–487.
- Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., Dyer, K.S., Shannon, M., Lee, S., Powers, M., 1998. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 16, 443–497.
- Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., Rodgers, G.C., Cobaugh, D.J., Youniss, J., Omslaer, J.C., May, M.E., Woolf, A.D., Benson, B.E., 2002. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 20, 391–452.
- Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., White, S., Cobaugh, D.J., Youniss, J., Drab, A., Benson, B.E., 2000. 1999 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 18, 517–574.
- Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., White, S., Cobaugh, D.J., Youniss, J., Omslaer, J.C., Drab, A., Benson, B.E., 2001. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 19, 337–395.
- Luke, E., 1962. Addiction to mentholated cigarettes. *The Lancet* 279, 110–111.
- Madyastha, K. M., & Chadha, A. (1986). Metabolism of 1,8-Cineole in Rat: Its effects on liver and lung microsomal cytochrome P-450 systems. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 37(1), 759-766.
- Magyar, J., Szentandrassy, N., Bányász, T., Fülöp, L., Varró, A., & Nánási, P. P. (2004). Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. *European Journal of Pharmacology*, 487(1-3), 29-36.
- Mailhebiau, P., Soulier, J.-M., Azémar, J., 1992. Collège d'aromathérapie Philippe Mailhebiau: étude et prescription de la médecine aromatique. C. A. P. M. : Nouvelles presses internationales, Andouillé.
- Marshall, A.D., Caldwell, J., 1996. Lack of influence of modulators of epoxide metabolism on the genotoxicity of trans-anethole in freshly isolated rat hepatocytes assessed with the unscheduled DNA synthesis assay. *Food Chem. Toxicol.* 34, 337–345.
- Matura, M., Goossens, A., Bordalo, O., Garcia-Bravo, B., Magnusson, K., Wrangsjö, K., & Karlberg, A.-T. (2002). Oxidized citrus oil (R-limonene): A frequent skin sensitizer in Europe. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(5), 709-714.
- Millet, Y., Jouglard, J., Steinmetz, M. D., Tognetti, P., Joanny, P., & Arditti, J. (1981). Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clinical Toxicology*, 18(12), 1485-1498.
- Miyazawa, M., Shindo, M., & Shimada, T. (2002). Metabolism of (+)- and (–)-Limonenes to Respective Carveols and Perillyl Alcohols by CYP2C9 and CYP2C19 in Human Liver Microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(5), 602-607.

- Miyazawa, M., Shindo, M., Shimada, T., 2001. 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.* 29, 200–205.
- Mowry, J.B., Spyker, D.A., Brooks, D.E., McMillan, N., Schauben, J.L., 2015. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 53, 962–1147.
- Mowry, J.B., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Bailey, J.E., Ford, M., 2013. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 51, 949–1229.
- Mowry, J.B., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., McMillan, N., Ford, M., 2014. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 52, 1032–1283.
- Munro, I. C., & Danielewska-Nikiel, B. (2006). Comparison of estimated daily intakes of flavouring substances with no-observed-effect levels. *Food and Chemical Toxicology*, 44(6), 758-809.
- Nielsen, J. B., & Nielsen, F. (2006). Topical use of tea tree oil reduces the dermal absorption of benzoic acid and methiocarb. *Archives of Dermatological Research*, 297(9), 395-402.
- Niknahad, H., Shuhendler, A., Galati, G., Siraki, A.G., Easson, E., Poon, R., O'Brien, P.J., 2003. Modulating carbonyl cytotoxicity in intact rat hepatocytes by inhibiting carbonyl metabolizing enzymes. II. Aromatic aldehydes. *Chem. Biol. Interact.* 143–144, 119–128.
- Northover, B.J., Verghese, J., 1962. The pharmacology of certain terpene alcohols and oxides. *Journal of Scientific & Industrial Research* 342–345.
- Olowe, S.A., Ransome-Kuti, O., 1980. The risk of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient babies exposed to menthol. *Acta Paediatr Scand* 69, 341–345.
- Opdyke, D.L., Letizia, C., 1983. Monographs on fragrance raw materials. *Food Chem. Toxicol.* 21, 645–667.
- Pages, N., Fournier, G., Baduel, C., Tur, N., & Rusnac, M. (1996). Sabinyl Acetate, the Main Component of *Juniperus sabina* L'Hérit. Essential Oil, is Responsible for Antiimplantation Effect. *Phytotherapy Research*, 10(5), 438-440
- Parke, D.V., Rahman, H., 1970. The induction of hepatic microsomal enzymes by safrole. *Biochem J* 119, 53P–54P.
- Parke, D.V., Rahman, H., 1969. The effects of some terpenoids and other dietary anutrients on hepatic drug-metabolizing enzymes. *Biochem J* 113, 12P.
- pharmacomedicale.org, 2016. Biotransformations. Le site du Collège National de Pharmacologie Médicale. URL <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/72-biotransformations> (accédé le 24/05/2016).

- Phelan, W.J., 1976. Camphor poisoning: over-the-counter dangers. *Pediatrics* 57, 428–431.
- Riggs, J., Hamilton, R., Homel, S., McCabe, J., 1965. Camphorated oil intoxication in pregnancy ; report of a case. *Obstet Gynecol* 25, 255–258.
- Ritschel, W.A., Sabouni, A., Hussain, A.S., 1989. Percutaneous absorption of coumarin, griseofulvin and propranolol across human scalp and abdominal skin. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 11, 643–646.
- Saunders, N.R., Knott, G.W., Dziegielewska, K.M., 2000. Barriers in the immature brain. *Cell. Mol. Neurobiol.* 20, 29–40.
- Schmitt, S., Schäfer, U. F., Döbler, L., & Reichling, J. (2010). Variation of in vitro Human Skin Permeation of Rose Oil between Different Application Sites. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine*, 17(3), 2-2.
- Soares, P. M., Assreuy, A. M. S., Souza, E. P., Lima, R. F., Silva, T. O., Fontenele, S. R., & Criddle, D. N. (2005). Inhibitory effects of the essential oil of *Mentha pulegium* on the isolated rat myometrium. *Planta Medica*, 71(3), 214-218.
- Staub, H., & Bayer, L. (2013). *Traité approfondi de phyto-aromathérapie avec présentation de 750 huiles essentielles connues*. 1ère ed. Paris: Grancher.
- Sullivan, J.B., Rumack, B.H., Thomas, H., Peterson, R.G., Bryson, P., 1979. Pennyroyal oil poisoning and hepatotoxicity. *JAMA* 242, 2873–2874.
- Thomas, J. G. (1962). Peppermint fibrillation. *The Lancet*, 279(7222), 222.
- Tisserand, R., Young, R., 2013. *Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals*, 2nd ed. Churchill Livingstone.
- Toaff, M.E., Abramovici, A., Sporn, J., Liban, E., 1979. Selective oocyte degeneration and impaired fertility in rats treated with the aliphatic monoterpene, Citral. *J. Reprod. Fertil.* 55, 347–352.
- Uter, W., Schmidt, E., Geier, J., Lessmann, H., Schnuch, A., & Frosch, P. (2010). Contact allergy to essential oils: current patch test results (2000-2008) from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*, 63(5), 277-283.
- Vallance, W.B., 1955. Pennyroyal poisoning: a fatal case. *Lancet* 269, 850–851.
- Waddell, W. J., Crooks, N. H., & Carmichael, P. L. (2004). Correlation of tumors with DNA adducts from methyl eugenol and tamoxifen in rats. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 79(1), 38-40.
- Watson, W.A., Litovitz, T.L., Klein-Schwartz, W., Rodgers, G.C., Youniss, J., Reid, N., Rouse, W.G., Rembert, R.S., Borys, D., 2004. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 22, 335–404.

- Watson, W.A., Litovitz, T.L., Rodgers, G.C., Klein-Schwartz, W., Reid, N., Youniss, J., Flanagan, A., Wruk, K.M., 2005. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 23, 589–666.
- Watson, W.A., Litovitz, T.L., Rodgers, G.C., Klein-Schwartz, W., Youniss, J., Rose, S.R., Borys, D., May, M.E., 2003. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 21, 353–421.
- Wilson, J. G. (1973). Present status of drugs as teratogens in man. *Teratology*, 7(1), 3-15.
- Wyllie, J.P., Alexander, F.W., 1994. Nasal instillation of “Olbas Oil” in an infant. *Arch Dis Child* 70, 357–358.
- Yoshida, N., Koizumi, M., Adachi, I., & Kawakami, J. (2006). Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by terpenoids contained in herbal medicines and natural products. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 44(12), 2033-2039.
- Yoshida, N., Takagi, A., Kitazawa, H., Kawakami, J., & Adachi, I. (2005). Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by extracts of and monoterpenoids contained in *Zanthoxyli fructus*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 209(2), 167-173.
- Yuan, J.H., Dieter, M.P., Bucher, J.R., Jameson, C.W., 1992. Toxicokinetics of cinnamaldehyde in F344 rats. *Food Chem. Toxicol.* 30, 997–1004.
- Zimmermann, T., Seiberling, M., Thomann, P., Karabelnik, D., 1995. [The relative bioavailability and pharmacokinetics of standardized myrtol]. *Arzneimittelforschung* 45, 1198–1201.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 juillet 2016 à 16h30

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Tony POIROT

Sujet : BON USAGE DES HUILES ESSENTIELLES?
EFFETS INDESIRABLES ET TOXICOLOGIEJury :

Président : M. Luc FERRARI, Professeur

Directeur : Mme Marie-Paule HASENFRATZ-SAUDER
Maître de conférenceJuges : Mlle Elisabeth GOMES, Docteur en Pharmacie
Mme Brigitte HAZIZA-JAIS, Pharmacien

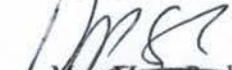
Vu,

Nancy, le 22/06/2016

Le Président du Jury


M. Luc FERRARI

Directeur de Thèse


Mme Marie-Paule
HASENFRATZ-SAUDER

Vu et approuvé,

Nancy, le 23.06.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 27 JUIN 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9147.

N° d'identification : 9147

TITRE

Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie

Thèse soutenue le Mercredi 13 juillet 2016

Par Tony Poirot

RESUME :

Les huiles essentielles sont des substances volatiles et lipophiles produites par les végétaux. Elles présentent de nombreuses vertus thérapeutiques. Elles sont de ce fait, de plus en plus utilisées, le public recherchant de nos jours des produits plus naturels. Malgré la réglementation existante, le risque d'intoxications par les huiles essentielles est bien présent.

Cette étude bibliographique traite de la toxicité des huiles essentielles et des clés permettant leur bon usage. Les informations récoltées au travers de nombreuses études scientifiques ont permis l'étude pharmacocinétique et toxicologique des huiles essentielles. Il est ainsi plus aisé de prévenir les risques liés à l'utilisation de celles-ci.

Cependant, la complexité des huiles essentielles et l'état actuel des connaissances, ne donne pas encore de certitudes concernant leur sécurité. Il sera alors nécessaire de poursuivre les recherches dans ce sens et de renforcer la réglementation.

MOTS CLES :

huiles essentielles, aromathérapie, toxicologie, bon usage, effets indésirables, interactions

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Hasenfratz-Sauder	Laboratoire de Botanique - Mycologie	Bibliographique Thème 6

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	---	--