

ANNÉE 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Ophélie MONTI

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2020

**LE PHARMACIEN FACE À L'ENGOUEMENT DES
PATIENTS POUR LES HUILES ESSENTIELLES, UN
USAGE AVEC DES RISQUES ASSOCIÉS
NÉCESSITANT UNE VIGILANCE AU COMPTOIR ET
UN CONSEIL ADAPTÉ**

Président du jury : Yves-François **POUCHUS**,
Professeur universitaire de Cryptogamie et Botanique

Directeur de thèse : Olivier **GROVEL**,
Professeur universitaire de pharmacognosie

Membres du jury : Perrine **MACHEVIN**, Pharmacien adjoint d'officine
Christophe **SAMAMA**, Pharmacien titulaire d'officine

REMERCIEMENTS

À **M. Yves-François Pouchus**, qui me fait l'honneur de présider ma thèse.

À **M. Olivier Grovel**, pour avoir accepté la direction de ma thèse et m'avoir accompagnée dans ce travail.

À **Mme Perrine Machevin**, ma marraine depuis ma 2ème année d'études, pour me faire l'honneur d'être membre de mon jury.

À **M. Christophe Samama**, pour m'avoir accueillie au sein de votre officine et me faire l'honneur d'être membre du jury.

À **mes parents**, qui m'ont permis de suivre ces longues années d'études, pour me permettre d'exercer un métier de santé qui m'apporte beaucoup de satisfaction au quotidien. À ma mère particulièrement, qui s'est beaucoup investie lors de mes concours et a porté un intérêt certain à l'avancement de la rédaction de cette thèse. Je les remercie également pour leur relecture assidue et leurs corrections de dernière minute.

À **ma sœur, Johanna**, qui partage mon quotidien et m'a toujours soutenue. Je te souhaite à ton tour beaucoup de courage pour la rédaction de ta thèse et pour tes projets professionnels futurs.

À **ma famille**, qui m'a toujours accueillie volontiers pour un ressourcement en Mayenne et à mes grands-parents qui ont toujours fait preuve d'encouragements chaleureux.

À **mon binôme**, avec qui j'ai passé de merveilleux moments dans le travail comme dans la vie et à qui je souhaite de s'épanouir personnellement et professionnellement.

À **tous mes amis**, rencontrés pendant ces 14 dernières années au cours de mes études à l'université de Nantes, qui ont nourris des souvenirs gravés et d'autres toujours pas recouverts.

Avec des pensées particulières pour Christelle, que j'ai croisée au premier jour de mon arrivée à Nantes, qui a été une de mes plus belles rencontres, et pour Perrine, pour son empathie, son écoute et surtout son goût pour la fête (et MF) qui la caractérisent !

À Aude et Max qui, ces derniers temps, ont été d'un réel soutien et ont suivi mon travail avec attention.

À **Toctoc**, ma plus fidèle acolyte, qui m'a accompagnée dans la rédaction du premier au dernier mot de cette thèse, veillant à m'imposer quelques pauses de tendresse.

À **mes collègues de travail**, avec qui, en tant qu'étudiante ou remplaçante, j'ai toujours pu travailler dans la bonne humeur. A travers leur expérience, ils m'ont permis au quotidien d'améliorer mes compétences professionnelles et d'apprécier les nombreuses facettes de notre métier.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	8
TABLE DES TABLEAUX	10
TABLE DES ANNEXES	11
INTRODUCTION	12
PREMIÈRE PARTIE : L'aromathérapie, généralités	13
1.1 Généralités et définitions	13
1.1.1 Huiles essentielles et plantes aromatiques	13
a) Définitions réglementaires	13
b) Biosynthèse des huiles essentielles (4,5)	13
c) Familles botaniques des plantes aromatiques.....	15
d) Méthodes d'extraction	18
e) Chémotypes (9,5,4)	21
1.1.2 Les hydrolats (4,5)	22
1.1.3 Les huiles végétales, beurres végétaux et macérâts huileux. (4,5) 23	
a) Huiles végétales.....	23
b) Beurres végétaux.....	24
c) Macérâts huileux.....	24
1.2 Les huiles essentielles	25
1.2.1 Propriétés physico-chimiques (4,5,8-10)	25
a) Caractère lipophile.....	25
b) Caractère volatile	25
c) Densité	26
d) Conséquences sur le passage transmembranaire	26
1.2.2 Critères de qualité (4,8,11-13)	26
a) Différentes normes	26
b) Différents critères entrant en jeux.....	27
c) Certificats d'analyse	32
d) Normes d'étiquetage	34

e)	Conservation	37
1.2.3	Voies d'administration, métabolisation et élimination	37
a)	Voies d'administration	37
b)	Métabolisation et élimination	43
1.3	Législations autour des huiles essentielles	45
1.3.1	Huiles essentielles et monopole pharmaceutique	45
1.3.2	Les différents statuts des produits à base d'huiles essentielles (25)	47
a)	Les médicaments	47
b)	Les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)	48
c)	Les compléments alimentaires	49
d)	Les dispositifs médicaux (DM)	50
e)	Les cosmétiques	51
f)	Les biocides	54
g)	Autres	55
1.4	Les huiles essentielles : un marché en développement	57
1.4.1	Intérêt des patients pour les thérapies naturelles	57
1.4.2	Etat du marché des huiles essentielles	58
a)	Au niveau mondial	58
b)	Le marché français	59
DEUXIÈME PARTIE : Toxicité des huiles essentielles		71
2.1	Utilisations aberrantes relatées par les médias, le net, les publicités	71
2.1.1	Les 10 utilisations du Vicks VapoRub®	71
2.1.2.	Gels désinfectants anti COVID-19	75
2.1.3.	Lessive aromathérapie sans huile essentielle	76
2.2	Toxicité et effets secondaires indésirables	78
2.2.1	Notions générales	78
a)	Toxicité aiguë	79
b)	Toxicité chronique	79
c)	DL50 et NOAEL	79
d)	Effets cumulatifs	81

2.2.2 Familles chimiques, propriétés et toxicités générales associées (4,8,9,58,59).....	83
a) Hydrocarbures terpéniques	84
b) Phénols	85
c) Alcools	86
d) Aldéhydes terpéniques et aromatiques	87
e) Cétones	88
f) Lactones	89
g) Esters	90
h) Ethers	91
i) Coumarines	92
j) Phtalides	93
k) Oxydes	94
l) Acides	95
m) Composés soufrés	96
n) Composés azotés	96
2.2.3 Toxicités par organe	97
a) Toxicité cutanée	97
b) Neurotoxicité	99
c) Hépatotoxicité	102
d) Néphrotoxicité	105
e) Toxicité pulmonaire	106
f) Toxicité digestive	107
g) Toxicité cardiovasculaire	107
h) Toxicité en rapport avec la grossesse	108
i) Effets mutagène, cancérigène	110
2.2.4 Interactions médicamenteuses (57)	111
a) Interactions par induction ou inhibition enzymatique	111
b) Antiagrégants plaquettaires / Anticoagulants	114
c) Effet hormone-like	115
d) Diabète	116

TROISIEME PARTIE : Données relatives à la toxicité des huiles essentielles et mesures de prévention à apporter par le pharmacien d'officine.....	117
3.1 Données relatives à la toxicité des huiles essentielles.....	117
3.1.1 Données épidémiologiques étrangères	117
a) American Association of Poison Control Center (73–109).....	117
b) New South Wales Poisons Information Centre (110).....	122
3.1.2 Données épidémiologiques en France	126
a) Centre antipoison Lille (111).....	126
b) Dispositif de nutrivi­gilance (ANSES) (112).....	129
c) Centre de pharmacovigilance	135
3.1.3 Discussion.....	135
3.2 Mesures de préventions à mettre en œuvre à l'officine	137
3.2.1 Conduite à tenir face à une exposition à risque.....	137
a) Recherche des facteurs de risque.....	137
b) Gestes d'urgence en fonction de la voie d'administration	138
3.2.2 Rôle de prévention du pharmacien dans le bon usage des huiles essentielles.....	139
a) Formation	139
b) Choix des produits commercialisés.....	140
c) Information du patient	141
d) Tableaux d'aide à la dispensation à destination des officinaux concernant 10 huiles essentielles d'intérêt (9,4,57,48,49,111,30,31,118) 142	
e) Déclarations de veille sanitaire.....	155
f) Suivi de l'actualité.....	157
CONCLUSION.....	159
LISTE DES ABREVIATIONS.....	161
ANNEXES.....	163
BIBLIOGRAPHIE.....	165

TABLE DES FIGURES

Figure n°	Titre	Page
1	Photographie par microscope électronique à cryo-balayage d'une feuille de <i>Mentha x piperita</i> et de ses structures sécrétrices poil (H) et glande (G) d'après le UBC Botanical Garden (6)	14
2	<i>Citrus aurantium ssp. Amara</i>	15
3	Schéma d'un dispositif de distillation par la vapeur	19
4	Logos des labels d'agriculture biologique français et européen	35
5	Schéma des différentes voies d'absorption d'un principe actif	38
6	Schéma d'une coupe transversale de la peau	39
7	Schéma de la métabolisation hépatique	44
8	Histogramme de la production mondiale annuelle d'HE en 2015 (en tonnes)	59
9	Répartition de la production d'HE en France en tonnes pour les 12 HE les plus produites en 2017	60
10	Diagramme de répartition de la distribution des HE produites en France en 2017 d'après Quimdis 2017	61
11	Histogramme de répartition des parts de marché des produits à base de plantes en 2017	62
12	Diagramme de répartition des ventes d'HE en valeur en pharmacie et parapharmacie en 2017	63
13	Diagramme de répartition des ventes en volume des HE unitaires en pharmacie et parapharmacie	64
14	Histogramme des 10 HE unitaires les plus vendues en pharmacie, en France, en 2016	65
15	Répartition des ventes de complexes en fonction de l'indication en pharmacie en 2017	67
16	Répartition des ventes de complexes en fonction de l'indication en parapharmacie en 2017	68
17	Diagramme de répartition des ventes en pharmacie d'aromathérapie en fonction de la galénique en 2018	69
18	Diagramme de répartition des lieux d'achat des HE dans la Vienne	70
19	Source du conseil pour les utilisateurs de la Vienne	70
20	Recette d'un gel proposé par le site blog.passion-huiles-essentielles.fr	76
21	Etiquetage de la lessive « Super Croix Aromathérapie Lotus et Patchouli »	77
22	Courbe d'évolution du nombre de cas au AAPCC impliquant seulement des HE de 1983 à 2018.	118

23	Courbes d'évolution de 1983 à 2018 du nombre d'expositions totales pour 1000 habitants et du nombre d'expositions aux HE pour 100 000 habitants au AAPCC.	119
24	Histogramme de répartition des cas annuels d'exposition au AAPCC en fonction de l'espèce d'HE	120
25	Courbe d'évolution du nombre de cas d'exposition aux HE au AAPCC en fonction de l'âge de 1983 à 2018.	121
26	Diagramme de répartition de cas du AAPCC en fonction du type d'exposition	122
27	Histogramme du pourcentage de cas d'exposition du NSWPIC en fonction de l'huile essentielle utilisée	123
28	Expositions annuelles aux HE rapportées au NSWPIC sur la période 2014–2018	124
29	Pourcentage de cas d'expositions du NSWPIC en fonction de l'âge	124
30	Diagramme de répartition de cas du NSWPIC en fonction du type d'exposition	125
31	Courbe d'évolution du nombre de cas d'exposition aux HE de 2000 à 2015 au CAP de Lille	126
32	Histogramme représentant le nombre de cas d'exposition pour les 9 HE les plus incriminées au CAP de Lille	127
33	Répartition des cas d'exposition aux HE en fonction de leur gravité au CAP de Lille	128
34	Répartition des expositions aux HE en fonction des voies d'administration au CAP de Lille	128
35	Evolution du nombre de cas d'EI de nutrivigilance en fonction de la date de survenue	130
36	Diagramme de répartition des cas de nutrivigilance en fonction de leur imputabilité	131
37	Diagramme de répartition des cas en fonction de leur sévérité	131
38	Nombre et sévérité des cas de nutrivigilance par tranche d'âge	132
39	Histogramme de distribution des différents types d'effets en fonction de leur pourcentage d'apparition au sein des cas de nutrivigilance étudiés	133
40	Distribution des compléments alimentaires, en fonction de leur indication, impliqués dans les déclarations de nutrivigilance	134

TABLE DES TABLEAUX

Tableau n°	Titre	Page
I	Tableau des différentes familles botaniques de plantes aromatiques et quelques exemples de genres ou d'espèces en français et latin	15
II	Les différents chémotypes et propriétés thérapeutiques du Romarin officinal en fonction de son origine géographique	22
III	Les différents pouvoirs de pénétration des HV au sein de l'épiderme et quelques exemples associés	24
IV	Temps de résorption cutané de quelques molécules aromatiques et huiles essentielles	40
V	Liste des 26 substances aromatiques susceptibles d'entraîner des réactions allergiques associées à leur nom INCI et leur N°CAS	53
VI	Parts de marché 2017 et évolution 2016-2017 des produits à base de plantes	62
VII	Evolution et répartition des ventes en valeur des HE unitaires et en complexes en pharmacie d'officine et parapharmacie depuis 2012	63
VIII	Répartition des ventes en volume des HE unitaires en pharmacie et parapharmacie depuis 2012	64
IX	Pourcentages de ventes d'HE unitaires d'origine biologique	66
X	Classes de toxicité d'après l'échelle de Gosselin, Smith et Hodge	80
XI	Classes de toxicité d'après l'échelle de Hodge et Sterner	80
XII	Exemples de DL ₅₀ orales chez le rat ou le lapin	80
XIII	Exemples de NOAEL pour quelques molécules ou HE	81
XIV	Familles de molécules issues des deux voies de biosynthèse des HE	83
XV	Propriétés et toxicités générales des hydrocarbures terpéniques dans les HE	84
XVI	Propriétés et toxicités générales des phénols dans les HE	85
XVII	Propriétés et toxicités générales des alcools dans les HE	86
XVIII	Propriétés et toxicités générales des aldéhydes terpéniques et aromatiques dans les HE	87
XIX	Propriétés et toxicités générales des cétones dans les HE	88
XX	Propriétés et toxicités générales des lactones dans les HE	89
XXI	Propriétés et toxicités générales des esters dans les HE	90
XXII	Propriétés et toxicités générales des éthers dans les HE	91
XXIII	Propriétés et toxicités générales des coumarines dans les HE	92
XXIV	Propriétés et toxicités générales des phtalides dans les HE	93
XXV	Propriétés et toxicités générales des oxydes dans les HE	94

XXVI	Propriétés et toxicités générales des acides dans les HE	95
XXVII	Propriétés et toxicités générales des composés soufrés dans les HE	96
XXVIII	Propriétés et toxicités générales des composés azotés dans les HE	96
XXIX	Exemples de métabolites époxydes potentiellement toxiques	110
XXX	Interactions médicamenteuses sur les enzymes du CYP P450 avec les HE par voie orale (listes non exhaustives)	113
XXXI	Données des cas annuels d'exposition au AAPCC en fonction de l'espèce d'HE	120
XXXII	Cas du CAP de Lille en fonction de l'espèce d'HE incriminée et comparaison avec les HE les plus vendues en France	127
XXXIII	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Melaleuca alternifolia</i>	144
XXXIV	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Lavandula angustifolia</i>	145
XXXV	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Mentha x piperita</i>	146
XXXVI	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Cinnamomum camphora</i>	147
XXXVII	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Citrus limonum</i>	148
XXXVIII	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Gaultheria procumbens</i>	149
XXXIX	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Eucalyptus radiata</i>	150
XL	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Eucalyptus globulus</i>	151
XLI	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de Cymbopogon winterianus</i>	152
XLII	<i>Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE d'Eugenia caryophyllata</i>	153

TABLE DES ANNEXES

Annexe n°	Titre	Page
A	Tableau approximatif de conversion des quantités d'HE	163
B	Table de dilution des huiles essentielles	163
C	Exemple de fiche d'aide à la dispensation proposée aux officinaux	164

INTRODUCTION

L'aromathérapie était déjà utilisée 60 000 ans avant notre ère, mais depuis quelques années elle est en plein essor. Les huiles essentielles envahissent notre quotidien et la plupart de la population y est exposée. Elles sont omniprésentes que ce soit dans les produits de santé en vue de leur action thérapeutique, ou dans des produits aussi divers que les arômes alimentaires, les produits assainissants, les parfums d'ambiance, les produits d'entretien, les produits d'hygiène... Elles sont parfois présentes insidieusement dans leurs compositions mais représentent de plus en plus un argument commercial de choix pour les industriels.

Les patients sont davantage à la recherche de thérapies naturelles alternatives ou complémentaires à l'allopathie. Les huiles essentielles sont donc plébiscitées par les consommateurs, leurs propriétés thérapeutiques sont multiples et intéressantes en automédication. Toutefois cet engouement mérite d'être encadré pour éviter certaines dérives déjà observables au comptoir.

En effet les huiles essentielles présentent des propriétés pharmacologiques démontrées et donc potentiellement un risque toxicologique si elles ne sont pas utilisées dans un cadre bien défini. Aujourd'hui, elles sont commercialisées sous de nombreux statuts très variés au niveau réglementaire, et dans des commerces tout aussi éclectiques. Leur achat n'est donc pas toujours accompagné d'un conseil approprié alors qu'elles nécessitent une adaptation d'utilisation en fonction de l'âge, et de l'état de santé de chacun et peuvent entrer en interaction avec certains traitements. Beaucoup de consommateurs ont une idée erronée de l'innocuité des thérapies naturelles, ils n'ont donc pas conscience de l'importance de consulter un professionnel de santé formé ou d'utiliser des sources d'information fiables avant de se lancer dans l'utilisation de ces produits naturels.

L'objectif de cette thèse est de faire le point sur les risques associés à l'utilisation grandissante des huiles essentielles, de rechercher les points sur lesquels des améliorations de sécurisation sont envisageables et de mettre en avant le rôle de prévention et d'encadrement que peut assurer le pharmacien d'officine pour limiter la survenue d'effets secondaires indésirables et les risques d'intoxications.

PREMIÈRE PARTIE : L'aromathérapie, généralités

1.1 Généralités et définitions

1.1.1 Huiles essentielles et plantes aromatiques

Les huiles essentielles sont obtenues à partir des plantes aromatiques.

Une plante est dite aromatique lorsqu'elle a la capacité de synthétiser et sécréter des molécules organiques volatiles et odorantes. L'extraction de ces molécules en mélanges, par des méthodes appropriées, permet d'en obtenir des huiles essentielles.

a) Définitions réglementaires

L'ANSM et la DGCCRF s'appuient sur la définition de la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle est un :

« Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition » (1)

L'ANSM ajoute « les huiles essentielles sont considérées comme des « préparations » à base de plantes (article R5121 du CSP) » (2)

Selon l'AFNOR ISO 9235 ce sont des :

« Matières premières aromatiques d'origine naturelle : « Produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, après séparation de la phase aqueuse par des procédés physiques : soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des Citrus, soit par distillation sèche. » ». (3)

b) Biosynthèse des huiles essentielles (4,5)

Les molécules composant les huiles essentielles (HE) sont biosynthétisées selon deux voies principales au sein de cellules productrices :

- la voie des terpénoïdes : c'est la voie majeure qui permet la biosynthèse des hydrocarbures terpéniques (monoterpènes, sesquiterpènes...), des alcools

(monoterpénols, sesquiterpénols...), des cétones, des esters, des aldéhydes, des oxydes terpéniques et de certains phénols.

- la voie du shikimate : cette voie de biosynthèse partant de l'acide shikimique aboutit à la production de phénylpropanoïdes plus ou moins substitués dont des phénols, des aldéhydes aromatiques, des coumarines, des lactones, des acides et des méthyléthers.

Ces molécules vont ensuite être stockées dans des structures spécialisées dont certaines glandulaires comme des poils (cf. Figure 1), des poches (schizogènes ou schizolysigènes), des cellules isolées ou encore des canaux. Elles peuvent être présentes dans toutes les parties d'une plante : les fleurs, les feuilles, les fruits, les graines, les racines/rhizomes ou encore l'écorce.

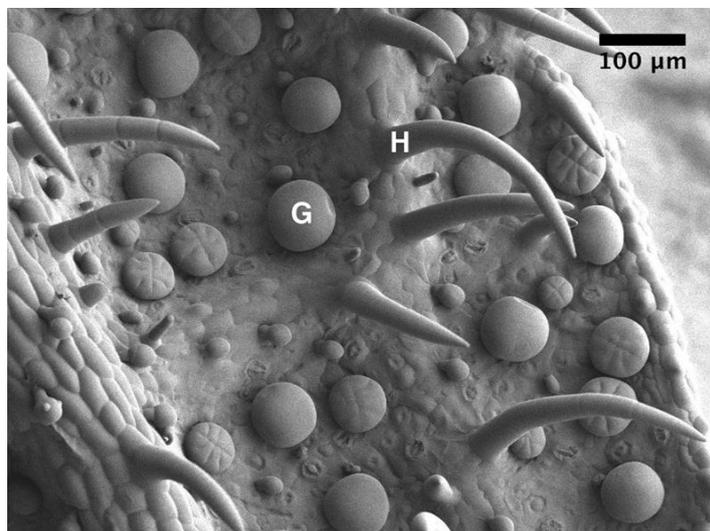


Figure 1 : Photographie par microscope électronique à cryo-balayage d'une feuille de *Mentha x piperita* et de ses structures sécrétrices poil (H) et glande (G) d'après le UBC Botanical Garden (6)

Une huile essentielle est composée de la fraction volatile des molécules présentes dans ces structures, à l'exception des *Citrus* pour lesquels des composés non volatiles seront présents dans l'huile essentielle du fait d'un procédé d'obtention particulier. Il est à noter que les HE peuvent être très différentes au sein d'une même espèce en terme de composition selon la partie utilisée pour l'extraction. Par exemple, *Citrus aurantium* ssp. *amara* (l'oranger amer ou bigaradier) illustré en Figure 2, qui peut donner :



- l'HE de petit grain bigaradier, riche en esters (acétate de linalyle), si on utilise ses feuilles comme matière première ;
- l'HE de néroli, riche en monoterpènes et monoterpénols (linalol), si on utilise ses fleurs ;
- l'HE d'orange amer zeste, riche en monoterpènes 80% (limonène), si on utilise son écorce/zeste.

Figure 2 : *Citrus aurantium ssp. Amara* d'après Köhler (7)

c) Familles botaniques des plantes aromatiques

Il existe des familles botaniques privilégiées, parmi lesquelles beaucoup de plantes produisent des composés à l'origine d'huiles essentielles. Le tableau I présente une liste non exhaustive des principales HE trouvées dans le commerce, classées par familles botaniques.

Tableau I : Tableau des différentes familles botaniques de plantes aromatiques et quelques exemples de genres ou d'espèces en français et latin. (4,8)

Familles botaniques	Exemples de genres ou espèces (Liste non exhaustive)	
	Nom français	Nom latin
Abietaceae	Cèdre de l'Atlas Épinette noire Pins Sapins	<i>Cedrus atlantica</i> <i>Picea mariana</i> <i>Pinus sp.</i> <i>Abies sp.</i>
Anacardiaceae	Lentisque pistachier Poivres	<i>Pistachia lentiscus</i> <i>Schinus sp.</i>
Anonaceae	Khella	<i>Ammi visnaga</i>
Apiaceae	Ajowan	<i>Trachispermum ammi</i>

	Aneth Angélique Anis Carotte Carvi Céleri Coriandre Cumin Fenouil Livèche Persils Ylang-Ylang	<i>Anethum graveolens</i> <i>Angelica archangelica</i> <i>Pimpinella anisum</i> <i>Daucus carota</i> <i>Carum carvi</i> <i>Apium graveolens</i> <i>Coriandrum sativum</i> <i>Cuminum cyminum</i> <i>Foeniculum vulgare</i> <i>Levisticum officinale</i> <i>Petroselinum sp.</i> <i>Cananga odorata</i>
Asteraceae	Achillée millefeuille Camomille noble Estragon Helichryse italienne Inule odorante Matricaire Tanaïs annuelle	<i>Achillea millefolium</i> <i>Chamaemelum nobile</i> <i>Artemisia dracuncululus</i> <i>Helichrysum italicum</i> <i>Inula graveolens</i> <i>Chamomilla recutita</i> <i>Tanacetum annuum</i>
Betulaceae	Bouleau jaune	<i>Betula lenta</i>
Boraginaceae	Bourrache	<i>Borago officinalis</i>
Burceraceae	Encens Myrrhe amère	<i>Boswellia sp.</i> <i>Commiphora myrrha</i>
Canellaceae	Mandravasatrotra	<i>Cinnamosma fragrans</i>
Cannabinaceae	Houblon	<i>Humulus lupulus</i>
Chenopodiaceae	Chenopode vermifuge	<i>Chenopodium ambrosioides</i>
Cisteaceae	Ciste ladinifère	<i>Cistus ladiniferus</i>
Cupressaceae	Cèdre de Virginie Cyprès Genévrier Thuya/Bois de cèdre	<i>Juniperus virginiana</i> <i>Cupressus sempervirens</i> <i>Juniperus communis</i> <i>Thuya occidentalis</i>
Ericaceae	Gaulthéries	<i>Gaultheria sp.</i>
Geraniaceae	Géranium odorant	<i>Pelargonium graveolens</i>
Hypericaceae	Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i>

Illiciaceae	Badiane	<i>Illicium verum</i>
Lamiaceae	Basilic Cataire Hysope Lavandes/Lavandin Marjolaine à coquilles Mélisse Menthes Origan d'Espagne Origans Patchouli Romarins Sarriette des montagnes Sauges Thyms	<i>Ocimum basilicum</i> <i>Nepeta cataria</i> <i>Hyssopus sp.</i> <i>Lavandula sp.</i> <i>Origanum majorana</i> <i>Melissa officinalis</i> <i>Mentha sp.</i> <i>Corydothymus capitatus</i> <i>Origanum sp.</i> <i>Pogostemon cablin</i> <i>Rosmarinus sp.</i> <i>Satureja montana</i> <i>Salvia sp.</i> <i>Thymus sp.</i>
Lauraceae	Bois de rose Canneliers Laurier noble Ravintsara/Bois de hô Sassafras chinois	<i>Aniba rosaeodora</i> <i>Cinnamomum sp.</i> <i>Laurus nobilis</i> <i>Cinnamomum camphora</i> <i>Sassafras tzumu</i>
Magnoliaceae	Magnolia	<i>Michelia alba</i>
Myristaceae	Muscadier	<i>Myristica fragrans</i>
Myrtaceae	Arbre à thé/Tea tree Cajeput Eucalyptus Girofle Myrte Niaouli	<i>Malaleuca alternifolia</i> <i>Malaleuca cajuputii</i> <i>Eucalyptus sp.</i> <i>Eugenia caryophyllata</i> Ou <i>Syzygium aromaticum</i> <i>Myrtus communis</i> <i>Malaleuca quinquenervia</i>
Oleacea	Olivier	<i>Olea europea</i>
Pedaliaceae	Sésame	<i>Sesamum indicum</i>
Piperaceae	Poivres	<i>Piper sp.</i>
Poaceae	Citronnelle de Ceylan Citronnelle de Java Lemongrass Palmarosa	<i>Cymbopogon nardus</i> <i>Cymbopogon winterianus</i> <i>Cymbopogon citratus/flexuosus</i> <i>Cymbopogon martinii</i>

	Vetiver	<i>Vetiveria zizanoides</i>
Ranunculaceae	Nigelle	<i>Nigella sativa</i>
Rosaceae	Rose de Damas	<i>Rosa damascena</i>
Rutaceae (Agrumes)	Bergamote Bigaradier Citron jaune Citron vert Combava Katrafay Mandarine rouge Oranger doux Pamplemousse Poivre de Sichuan	<i>Citrus bergamia</i> <i>Citrus aurantium ssp amara</i> <i>Citrus limonum</i> <i>Citrus aurantifolia</i> <i>Citrus hystrix</i> <i>Cedrelopsis grevei</i> <i>Citrusreticulata</i> <i>Citrus sinensis</i> <i>Citrus paradisi</i> <i>Zanthoxylum piperitum</i>
Santalaceae	Santal	<i>Santalum album</i>
Valerianaceae	Nard de l'Himalaya	<i>Nardostachys jatamansi</i>
Verbenaceae	Gattilier Verveine citronnée	<i>Vitex agnus castus</i> <i>Lippia citriodora</i>
Zinziberaceae	Cardamome Curcuma Gingembre	<i>Elleteria cardamomum</i> <i>Curcuma longa</i> <i>Zingiber officinale</i>

d) Méthodes d'extraction

La partie de la plante utilisée pour l'extraction est variable en fonction des plantes, fleurs, feuilles, écorces, bois, racines, rhizomes, fruits secs, graines.

En fonction de la partie choisie les compositions qualitatives et quantitatives sont variables (exemple de l'Oranger amer, *Citrus aurantiacum ssp. amara*).

- **Les distillations :**

Les HE sont constituées, pour la majeure partie d'entre elles, de la fraction volatile des mélanges produits dans des cellules spécialisées. Pour la plupart des plantes aromatiques l'obtention des HE se fait donc par hydrodistillation.

- **La distillation par entraînement à la vapeur d'eau, ou hydrodistillation :**

D'après la Pharmacopée Européenne, « *L'huile essentielle est obtenue par passage de vapeur d'eau à travers la matière première végétale, dans un appareil approprié. La vapeur d'eau peut être générée par une source externe ou par de l'eau portée à ébullition en dessous de la matière première, ou par de l'eau portée à ébullition dans laquelle la matière végétale est immergée. Les vapeurs d'eau et d'huile essentielle sont condensées. L'eau et l'huile essentielle sont séparées par décantation.* ».

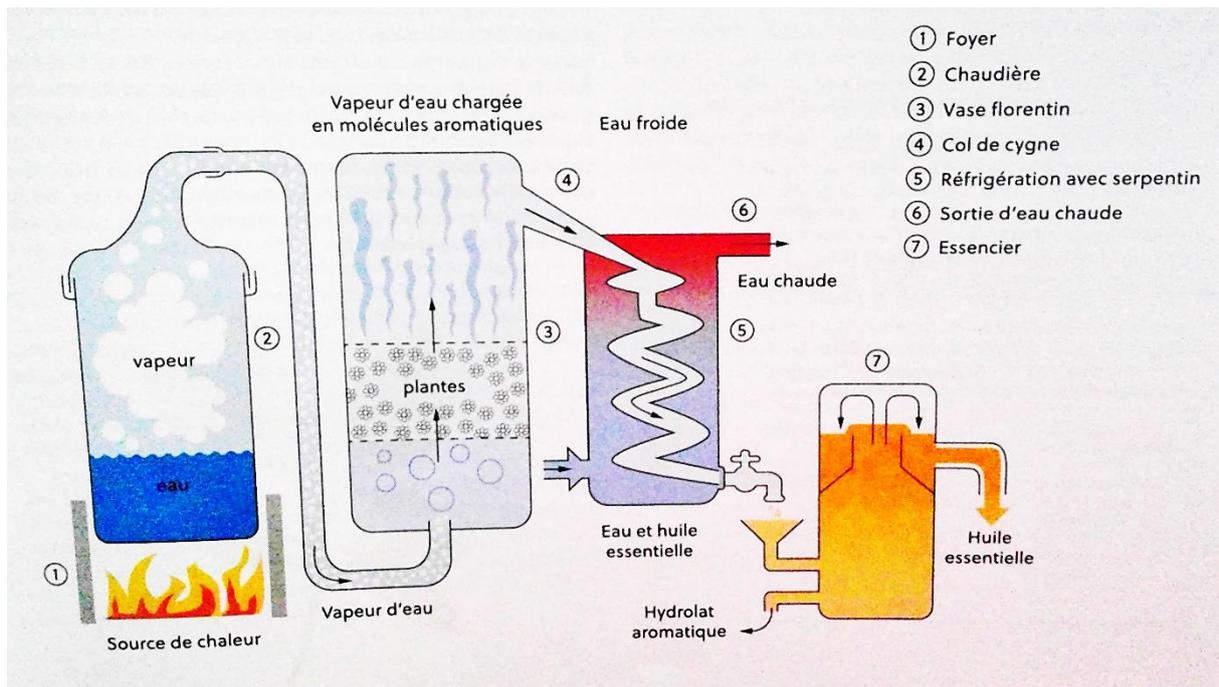


Figure 3 : Schéma d'un dispositif de distillation par la vapeur d'eau après (9)

La distillation à la vapeur, illustrée en Figure 3, est la plus courante. C'est un moment critique du traitement des plantes. Elle va entraîner une montée en température et des conditions de pression qui peuvent altérer la composition chimique des HE. Une bonne conduite de chauffe est donc importante.

On privilégie les basses pressions (entre 0,01 et 0,05 bar) et les températures les plus basses possibles.

La basse pression entrainera une distillation plus longue, mais aussi plus complète de l'ensemble des fractions de tête et de queue.

Une distillation à haute pression est plus rentable pour les producteurs, car plus rapide, mais elle se fait clairement au détriment de la qualité de l'HE.

- **La distillation sèche :**

« *Obtenue par chauffage à température élevée de tige ou d'écorce, sans addition d'eau ou vapeur d'eau, dans un appareil approprié.* » d'après la Pharmacopée Européenne.

• **L'expression à froid :**

Certaines HE sont extraites par expression à froid. On l'utilise essentiellement pour la famille des *Rutaceae*, genre *Citrus* (Bergamote, Citron, Mandarine, Orange, Pamplemousse, etc ...) qui stockent leur HE dans des cellules sécrétrices au niveau de l'épicarpe (ou zeste) de leurs fruits.

C'est une extraction mécanique qui consiste à rompre les poches glandulaires contenues dans le péricarpe des fruits avec une presse ou manuellement en grattant le péricarpe avec une cuillère.

La Pharmacopée Européenne la définit ainsi : « *L'huile essentielle dite « d'expression à froid » est obtenue par un procédé mécanique sans chauffage. Il concerne généralement les fruits de Citrus et implique l'expression de l'huile essentielle du péricarpe suivi d'une séparation par un procédé physique* ».

L'avantage de cette méthode est qu'elle ne modifie pas la composition chimique de l'huile essentielle naturelle, mais elle entraîne des composés non volatiles dans l'HE finale. Ainsi, des coumarines phototoxiques sont présentes dans l'HE de bergamote (*Citrus bergamia*).

A noter : on peut encore retrouver ce type d'HE sous le nom d'essence (ESS), mais ce terme, qui n'est pas réservé uniquement à ces extraits, peut entraîner des confusions et doit être abandonné.

• **Autres méthodes d'obtention de molécules dites « aromatiques » de plantes : (8,4,5)**

En pratique, d'autres méthodes d'extraction des molécules volatiles et odorantes des plantes peuvent exister mais ne sont pas définies à la Pharmacopée Européenne comme permettant d'obtenir une HE. Leur produit ne peut donc se définir comme HE au niveau réglementaire. Ainsi, on retrouve :

- la percolation : cela consiste à créer un courant descendant de vapeur d'eau qui diffuse sous pression au travers de la matière première. La technique est

plus rapide que la distillation et limite les réarrangements chimiques, mais l'extrait obtenu se charge en substances non volatiles. On parle alors d'essences de percolation.

- l'extraction par CO₂ supercritique : elle consiste à faire passer du dioxyde de carbone à l'état supercritique à travers la plante. C'est une méthode récente et relativement coûteuse, mais elle a l'avantage de limiter les réarrangements moléculaires (la température ne dépassant pas 40°C). La composition de l'extrait obtenu est systématiquement différente d'une HE obtenue par hydrodistillation.
- l'extraction par macération dans des solvants organiques : cette méthode permet d'obtenir des extraits complexes appelés « concrètes » de fleurs ou de feuilles, transformées en « absolues » par épuisement à l'éthanol, puis en « essences concrètes » par évaporation de ce dernier. Cette technique ne permet pas d'assurer l'absence de solvants volatils dans le produit final. Il n'est donc pas recommandé en aromathérapie.
- l'enfleurage : cette méthode ancienne développée à Grasse est utilisée couramment en parfumerie. Elle consiste à mettre des fleurs fragiles au contact de graisses inodores qui s'imprègnent de l'essence. On va alors obtenir une pommade qui peut être utilisée en l'état pour la fabrication de cosmétiques, ou épuisée par l'alcool « absolu » (96°) pour obtenir « l'absolue » ou « l'essence absolue » (extrait alcoolique de fleurs).

e) Chémotypes (9,5,4)

Certains facteurs environnementaux comme l'altitude, l'ensoleillement, la température, l'humidité, la nature du sol peuvent amener les plantes à s'adapter chimiquement. Ce phénomène peut entraîner une variation qualitative et/ou quantitative importante déterminant différents profils chimiques appelés chémotypes (ct). On les retrouve aussi sous le terme de spécificité biochimique (sb).

- Exemple du *Thymus vulgaris* (Thym) :

Le Thym présente une variabilité de profil chimique en fonction de l'altitude, l'humidité et la température.

En altitude il est riche en monoterpénols : géraniol, puis thujanol, puis linalol en descendant.

Le plus répandu est le Thym à thymol (un phénol) qui pousse sur des sols assez arides à fort ensoleillement.

Le Thym à carvacrol (un phénol) se développe, quant à lui, plutôt sur le littoral.

- Exemple du *Rosmarinus officinalis* (Romarin officinal) :

Le *Rosmarinus officinalis* (Romarin officinal) présente une variabilité de chémotype en fonction de son origine géographique qui lui donne des propriétés thérapeutiques différentes présentées dans le tableau II.

Tableau II : Les différents chémotypes et propriétés thérapeutiques du Rosmarinus officinalis en fonction de son origine géographique. (9)

Chémotypes (ct)	Origines géographiques	Propriétés thérapeutiques
1,8 cinéol	Maroc	Antiseptique bronchopulmonaire
Verbénone Pinène Acétate de bornyle	Corse	Hépatoprotecteur
Camphre (>20-30%)	Provence	Antirhumatismal Hypertenseur Épileptogène (Hépatotoxique)

1.1.2 Les hydrolats (4,5)

Un hydrolat est un sous-produit obtenu lors de l'extraction d'une plante par hydrodistillation. Il s'agit de la phase aqueuse récupérée après décantation de l'HE. On les retrouve souvent sous le nom d'eau florale, d'eau aromatique ou d'eau de distillé de plante. Les hydrolats sont riches en molécules aromatiques hydrosolubles et peuvent contenir une faible quantité d'HE (<1% pour avoir une émulsion stable).

Les hydrolats peuvent présenter des principes actifs ainsi que des propriétés thérapeutiques très proches des HE, mais leurs effets sont généralement plus faibles que les HE correspondantes puisqu'ils sont très faiblement concentrés en constituants des HE. De ce fait, ils ne posent généralement pas de problème de toxicité, car ne contiennent que très peu ou pas de molécules caustiques ou corrosives.

Des précautions sont toutefois à prendre au niveau de leur conservation puisqu'ils sont beaucoup plus fragiles que les HE. Ils sont notamment sensibles aux contaminations bactériennes et aux oxydations. Ils doivent donc être conservés en flacons teintés à l'abri de la lumière et de préférence à une température <10°C. Après ouverture leur conservation sera de 3 mois maximum.

Leur usage, pour la plupart récent, est essentiellement cosmétique (pure, en lotion ou dans des formulations), mais ils peuvent aussi être utilisés *per os* (en cures de drainage par exemple).

Parmi les plus utilisés on peut citer l'eau de bleuet, l'eau de rose, l'eau de fleur d'oranger ou l'eau de mélisse.

1.1.3 Les huiles végétales, beurres végétaux et macérâts huileux. (4,5)

a) Huiles végétales

Les huiles végétales (HV) de qualité médicale sont obtenues par pression à froid de graines ou de fruits de plantes oléagineuses.

Elles sont constituées majoritairement d'acides gras qui sont saturés, mono- ou poly-insaturés (AGI) et souvent retrouvés sous forme de triglycérides. On retrouve aussi des phosphatides, cériques et des fractions insaponifiables : les vitamines A,D,E,K.

Pour obtenir des AGI (Oméga 3,6,9) et prostaglandines la pression à froid est indispensable car la chaleur peut altérer leurs doubles liaisons et donc modifier leurs propriétés. Les AGI sont pour la plupart des acides gras essentiels qui ne sont pas synthétisés par notre organisme et qui ont néanmoins un rôle prépondérant dans la structure de nos membranes cellulaires, dans la prévention de nombreux risques cardiovasculaires ou dans la lutte contre certains phénomènes inflammatoires.

On va pouvoir utiliser ces HV par voie cutanée ou par voie orale. Elles sont utilisables seules pour leurs propriétés propres, mais elles sont aussi utilisées dans le cadre de l'aromathérapie comme :

- support des HE : on recherche une synergie entre les deux substances.
- diluant des HE : pour la plupart d'entre elles, les HE ne peuvent être utilisées pures à cause de leur dermocausticité, et devront être appliquées diluées dans un véhicule lipophile tel que les HV.
- facilitant d'application des HE : elle va faciliter le massage.
- « contrôleur » de pénétration des HE : en fonction de leurs constituants, les HV ont des pouvoirs de pénétration différents et permettent de cibler une couche

cutanée particulière. Le tableau III présente les propriétés de pénétration cutanée de quelques HV.

Tableau III : Les différents pouvoirs de pénétration des HV au sein de l'épiderme et quelques exemples associés. (4,5)

Niveau de pénétration	Exemples d'huiles végétales
Cornée	Argan, avocat, bourrache, calendula (macérat), germe de blé, millepertuis, olive, onagre, rose musquée
Epiderme	Amande douce, argan, bourrache, calophylle, jojoba, onagre, rose musquée
Derme	Calophylle, macadamia, noisette, noyaux d'abricot, sésame
Hypoderme, muscle, synovie	Noisette, noyau d'abricot, sésame
Circulation sanguine	Pépin de raisin, tournesol Ou HE pure.

b) Beurres végétaux

Ce sont des huiles végétales qui par leur composition plus riche en acide gras saturés ont un état solide à température ambiante.

Exemple : le beurre de karité

c) Macérâts huileux

Les macérâts huileux sont le produit de la macération d'une plante (ou partie) ou de fleurs dans une huile végétale. Ils contiennent les composants lipophiles de la plante/fleur associés à ceux de l'huile végétale.

Ils sont généralement destinés à l'application externe.

Les plus courants sont ceux d'*Arnica montana* (Arnica), de *Calendula officinalis* (Calendula) et de *Hypericum perforatum* (Millepertuis).

Leur utilisation en aromathérapie est semblable à celle des HV vues précédemment, en apportant en complément leurs propres propriétés thérapeutiques grâce aux molécules extraites.

1.2 Les huiles essentielles

1.2.1 Propriétés physico-chimiques (4,5,8–10)

Les HE sont des mélanges complexes de plusieurs molécules aromatiques dans des proportions variables en fonction des espèces.

Elles sont, pour la plupart, liquides à température ambiante, mais elles peuvent être visqueuses (les HE de myrrhe *Commiphora myrrha* et d'encens *Boswellia carterii* par exemple) ou cristallisées (les HE contenant du camphre).

A températures basses les HE d'anis (*Pimpinella anisum*), de rose (*Rosa damascena*), de menthe des champs (*Mentha arvensis*) vont cristalliser.

A fortes température et sous pression, les HE sont inflammables et peuvent exploser. Les huiles essentielles sont dotées d'un pouvoir rotatoire dextrogyre ou lévogyre.

Elles sont parfois colorées :

- Bleues : Patchouli (*Pogostemon cablin*), Tanaïsie (*Tanacetum*), Camomille allemande (*Matricaria chamomilla*)
- Oranges/Rouges : Sarriette des montagnes (*Satureia montana*), Gauthérie (*Gaultheria procumbens*), Thym à thymol (*Thymus vulgaris ct thymol*)
- Jaune : Sauge sclarée (*Salvia sclarea*)
- Vertes : Bergamote (*Citrus bergamia*), inule odorante

a) Caractère lipophile

Les huiles essentielles sont solubles dans les solvants organiques (les graisses, l'alcool, l'éther). Elles ne sont pas miscibles à l'eau, pour leur utilisation en bain ou dans des boissons leur dilution devra donc se faire dans du lait, du miel.

Pour l'utilisation cutanée ou orale, l'idéal sera une dilution dans une huile végétale.

b) Caractère volatile

Les huiles essentielles sont volatiles, c'est ce qui leur donne leurs propriétés odorantes. C'est également ce qui permet leur extraction à la vapeur d'eau et leur utilisation en diffusion.

c) Densité

En général, la densité des HE est proche de celle de l'eau ce qui permet leur distillation ($d=0,92$ en moyenne), le plus souvent légèrement inférieure à celle de l'eau ($d=1$). Cette caractéristique permet leur décantation dans les essenciers lors des distillations par la vapeur.

Les HE qui ont une densité supérieure à celle de l'eau sont celles de cannelle de chine (*Cinnamomum cassia*), de gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens*), de girofle (*Eugenia caryophyllata*), de sassafras (*Sassafras tzumu*) et de carotte (*Daucus carota*).

d) Conséquences sur le passage transmembranaire

L'ensemble de ces caractéristiques, notamment leur caractère lipophile et leur faible poids moléculaire, va engendrer un passage des membranes cellulaires par diffusion simple passive. Ces propriétés leur permettent de rejoindre la circulation sanguine assez aisément après passage à travers la peau, les muqueuses, le tractus digestif, les alvéoles pulmonaires.

1.2.2 Critères de qualité (4,8,11–13)

De nombreux critères entrent en jeu pour déterminer la qualité d'une HE. Une traçabilité stricte de sa culture à sa vente est indispensable pour pouvoir assurer au consommateur l'utilisation d'un produit conforme aux normes définies.

a) Différentes normes

Il existe différentes normes françaises ou internationales qui encadrent les processus de production afin d'assurer un niveau minimum de qualité accepté par tous pour la commercialisation.

ISO (TC54): Normes de qualité internationales, celles concernant les huiles essentielles correspondent au groupe de travail TC54.

« Les normes iso sont convenues à l'échelon international par des experts.

Elles sont comparables à une formule qui décrirait la meilleure façon de faire.

Que ce soit pour la fabrication d'un produit, la gestion d'un processus, la prestation d'un service ou la fourniture de matériel, les normes couvrent un large éventail d'activités.

Les normes reposent sur les connaissances des experts dans leur domaine de prédilection, conscients des besoins des organisations qu'ils représentent » (14)

AFNOR : C'est le référentiel de normes de qualité françaises.

Pharmacopée Française et Pharmacopée Européenne :

« La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- *Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,*
- *Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.*

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée» (15)

Dès lors qu'une huile essentielle répond à la monographie d'une des Pharmacopées elle est dite de qualité pharmaceutique.

REACH : *« REACH est un règlement de l'Union européenne, adopté pour améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement contre les risques pouvant être posés par les produits chimiques, tout en renforçant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE. Il promeut également des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers des substances afin de réduire le nombre de tests sur les animaux. » (16)*

ESCOP : Coopérative scientifique européenne sur la phytothérapie

b) Différents critères entrant en jeu

- **Culture et récolte de la matière première végétale :**

- **Identification de la plante :**

L'identification précise est un élément primordial aux vues des variations morphologiques et chimiques très importantes au sein d'un même genre voire d'une même espèce.

Le référentiel ISO 4720-2018 liste les noms botaniques, noms communs anglais et français des plantes utilisées pour la production des huiles essentielles dans le but d'harmoniser leur nomenclature au niveau international.

La plante botaniquement certifiée doit être conforme aux Pharmacopées (française et européenne).

La dénomination botanique latine complète se présente comme suit (exemple de la lavande vraie) :

Lavandula augustifolia Miller ssp *augustifolia* var. *fragrans* (Lamiaceae)

Genre	Espèce	Botaniste descripteur	Sous espèce	Variété	Famille
<i>Lavandula</i>	<i>augustifolia</i>	<i>Miller</i>	ssp <i>augustifolia</i>	var. <i>fragrans</i>	(Lamiaceae)

Un « x » entre le genre et l'espèce indiquera une hybridation comme par exemple la menthe poivrée « *Mentha x piperata* L. » hybride naturel de la menthe verte (*Mentha spicata* L.) et de la menthe aquatique (*Mentha aquatica* L.).

- Origine géographique et biotope : chémotype

L'origine géographique, le climat, l'altitude, la nature du terrain sont essentiels à connaître, car ils vont déterminer le chémotype de l'HE. Il définit la composition chimique de l'HE et donc ses propriétés et sa toxicité potentielle. Le chémotype sera confirmé par chromatographie et sera obligatoirement mentionné pour les HE tirées de plantes pouvant présenter plusieurs chémotypes.

- Plante sauvage ou cultivée :

Les plantes récoltées pour la production d'HE peuvent être cultivées ou sauvages. On peut déterminer 4 catégories différentes :

- l'état sauvage : la plante se développe dans son environnement naturel sans intervention humaine.
- L'état semi-sauvage : la plante est transplantée mais conserve un développement naturel dans son nouveau biotope.
- la culture classique
- la culture biologique

Les modes de cultures devront au maximum se rapprocher des conditions de croissance naturelles afin de garantir une composition physico-chimique la plus proche possible d'une plante sauvage. En effet la moindre adjonction dans le sol de culture peut faire varier la composition chimique finale de l'HE.

Une certification du mode de croissance ou de culture est une garantie de qualité.

En cas de culture, la culture biologique (Label AB) est à privilégier au maximum puisque les méthodes d'extraction des huiles essentielles ne peuvent pas exclure la présence de résidus de produits phytosanitaires dans le produit final en cas d'utilisation pendant la culture. De plus, certains de ces produits peuvent modifier la composition chimique des HE.

Seuls les producteurs qui revendiquent une culture biologique sont tenus de tester l'absence de pesticides dans leurs HE. Pour la culture classique, il n'y a aucune obligation de recherche de traces de pesticides autres que celles inscrites dans les normes (AFNOR, Pharmacopées), on peut alors retrouver des molécules indésirables telles que :

- le 2-phénylphénol, un désinfectant multi surface ;
- l'orthophénylphénol (E231), un fongicide agricole qui peut entraîner des irritations ou brûlures cutanées ;
- le lindane, un insecticide organochloré.

- **Période de collecte :**

La période de collecte aura une influence sur le stade végétatif de la plante, sa maturation, sa floraison, sa production de fruits. Cet élément aura une répercussion directe sur sa composition chimique. On visera une récolte au moment où les molécules intéressantes en thérapeutique sont le plus concentrées ou lorsque les composés toxiques sont le moins présents. Voici quelques exemples particuliers :

Récolte avant la floraison :

- La menthe poivrée (*Mentha x piperita*), pour limiter la teneur en cétones neurotoxiques
- La sarriette des montagnes (*Satureja montana*), pour optimiser la teneur en carvacrol

Récolte en fin de floraison :

- Les lavandes (*Lavandula sp.*)

Récolte après la floraison au stade de graine :

- La sauge sclarée (*Salvia sclarea*)

Après la récolte, l'extraction devra se faire le plus rapidement possible sur plante fraîche si possible pour éviter toute activité enzymatique et la prolifération bactérienne ou, à défaut, sur plante soigneusement séchée. Les plantes peuvent s'avérer très

fragiles, il faudra donc les manipuler avec délicatesse afin d'éviter au maximum les froissements de feuilles, pétales.

- **Extraction de l'HE :**

- **Partie de la plante / Organe producteur :**

En fonction de l'HE que l'on souhaite obtenir la sélection de la partie de la plante est primordiale et doit être précisée.

- **Méthode d'extraction et matériel :**

Parmi les méthodes d'extraction, seules trois peuvent être utilisées pour répondre aux exigences de la Pharmacopée :

- L'expression à froid
- La distillation à la vapeur d'eau
- La distillation sèche

La distillation à la vapeur d'eau est la plus courante, c'est un moment critique du traitement des plantes. Pour obtenir une HE de qualité, il faudra particulièrement veiller à la conduite de chauffe pour limiter la montée en température et l'utilisation de pressions basses pour obtenir l'ensemble des fractions et limiter l'altération de la composition moléculaire.

Le choix du matériel va également avoir son importance :

- L'alambic devra être composé de matériaux inoxydables. Le cuivre et le fer sont à abandonner car ils vont s'oxyder. L'idéal étant l'inox alimentaire neutre (qualité chirurgicale « chir 316L »). Un alambic de taille modérée (1000 à 1500 litres) donnera également des HE de meilleure qualité.
- L'eau devra être la plus pure possible. Une eau de source peu ou pas calcaire sera privilégiée et évitera l'utilisation de détartrants chimiques malheureusement couramment utilisés et qui peuvent altérer les HE.

- **Absence de modifications chimiques :**

Certaines modifications chimiques sont parfois pratiquées, mais dénaturent les HE :

- La rectification : elle consiste à augmenter ou diminuer artificiellement la concentration d'un principe actif donné en pratiquant des distillations fractionnées par exemple.

- La déterpénation : il s'agit d'ôter une partie ou la totalité des hydrocarbures terpéniques contenus dans l'HE pour en diminuer la toxicité (risque épiléptogène ou photosensibilisant).
- Les HE privées de x : c'est une séparation partielle ou complète d'un ou plusieurs constituants.
- Le mélange d'HE : il consiste à assembler plusieurs HE de sources différentes afin d'obtenir une composition souhaitée. Considéré comme une falsification, il est interdit dans le domaine pharmaceutique.

Une HE de qualité, qui répond aux normes de la Pharmacopée Européenne, ne doit pas être modifiée après son extraction :

L'HE « ne doit être ni partiellement, ni totalement déterpénée ou dé-sesquiterpénée. Elle ne doit pas être rectifiée par distillation fractionnée, ce qui serait susceptible de modifier sa composition. Elle ne doit pas avoir été modifiée par suppression, ni partielle, ni totale, de l'un ou de plusieurs de ses constituants ».

- Certificat d'analyse :

L'établissement d'un certificat d'analyse pour chaque lot d'HE est indispensable. C'est lui qui garantit la traçabilité de la production de la plante à l'HE obtenue. Il permet aussi la confirmation de la composition chimique de l'HE et donc de son chémotype. (Cf. partie « c) certificats d'analyse »)

• Conditionnement :

- Flaconnage :

AFNOR NF T 75-001, 1996 et ISO/TS 210, 2014 : normes spécifiques sur l'emballage, le conditionnement et le stockage des HE.

Les flacons doivent protéger les HE des rayons ultraviolets et de l'humidité.

On utilise donc des flacons propres et secs en verre opaque anti-actinique, brun ou bleu, en aluminium vernissé ou encore en acier inoxydable de préférence sans plastique, ni caoutchouc, matériaux qui pourraient être dégradés par le temps. Pour les flacons compte-goutte avec une partie en plastique, il convient de les conserver bien à la verticale bouchon vers le haut. Ils doivent être remplis au maximum et fermés de façon étanche. Pour les HE vendues en faible volume l'espace libre peut être rempli de gaz inerte.

L'objectif est d'éviter toute réaction de photo-isomérisation, photocyclisation, coupure oxydative, peroxydation, décomposition en cétones et alcools, thermo-isomérisation,

hydrolyse, transestérification qui pourraient modifier les propriétés et la toxicité des HE. (11)

- **Étiquetage :**

Indispensable, il permettra au consommateur de prendre connaissance des caractéristiques du produit fini qu'il achète. Il doit au minimum indiquer suivant la Norme AFNOR NF T 75-002, 1996 :

- la désignation commerciale de l'HE
- le nom latin de la plante
- la partie de la plante dont elle est extraite
- la technique de production
- le mode d'extraction

On développera dans la partie « d) Normes d'étiquetage » les éléments facultatifs qu'il est intéressant de trouver pour le consommateur afin d'éclairer son choix.

c) Certificats d'analyse

Le certificat d'analyse du fournisseur doit contenir les informations indispensables à l'identification et à la traçabilité de l'HE :

- la dénomination internationale latine
- le nom vernaculaire
- l'origine géographique
- la partie de la plante utilisée
- le chémotype (ct.) / spécificité biochimique (sb.)
- le n° de lot
- le procédé de distillation

Afin de garantir la qualité de l'HE, les référentiels ISO, AFNOR et la Pharmacopée européenne préconisent également la mesure et l'analyse de certains paramètres pour chaque lot qui doivent apparaître sur le certificat :

- Examen organoleptique :
 - aspect
 - viscosité
 - couleur
 - odeur
 - saveur (Pharmacopée uniquement)

- Indices physiques :
 - densité relative à 20°C au pycnomètre (NF T 75-111, ISO 279 et Ph Eur 2.2.5.)
 - indice de réfraction à 20°C (NF T 75-112, ISO 280 et Ph Eur 2.2.6.)
 - pouvoir rotatoire (NF T 75-113, ISO 592 et Ph Eur 2.2.7)
 - solubilité dans l'éthanol 80% (NF T 75-101, ISO 875)
 - point de solidification
 - résidu d'évaporation
 - inflammabilité

- Indices chimiques :
 - indice d'acide (NF ISO 1242) : un indice faible est signe de stabilité
 - indice d'esters (NF T 75-104)
 - indice d'esters après acétylation (NF T 75-124)
 - durée de saponification
 - indice de rétention de Kovacks
 - miscibilité à l'éthanol à 20°C.

- Profil chromatographique en phase gazeuse (CPG) couplée à la spectrométrie de masse (ou chromatographie en phase liquide haute performance) (NF T 75-400 et 401, ISO 7359 et 7609, Ph Eur 2.2.28) :
 - mention des principaux constituants
 - teneur en pourcentage des principaux constituants
 - mention des allergènes

La CPG permet de séparer les molécules d'un mélange à partir d'un faible volume de l'échantillon (0,2 à 5 µl). On injecte l'échantillon dans l'appareil où il est transformé en gaz par la chaleur. Il est ensuite emporté par un gaz vecteur dans une colonne capillaire où les différentes molécules vont être séparées en fonction de leur affinité avec la phase stationnaire.

En fonction de l'affinité des molécules avec la phase stationnaire, elles seront retenues plus ou moins longtemps par la colonne. Plus l'affinité est forte, plus le temps de rétention est important.

Le temps de rétention correspond à l'intervalle de temps entre l'injection de l'échantillon et le moment où le signal du composant sera maximum au niveau du détecteur. Il est représenté par un pic sur le chromatogramme.

Chaque molécule composant l'échantillon donnera un pic. On peut obtenir une estimation des teneurs des différents composants par la méthode de normalisation (pourcentages relatifs des aires des pics des constituants). Si l'on souhaite doser ces

constituants on utilise une méthode d'étalonnage avec une solution de référence contenant chacun de ces constituants à des concentrations connues.

Pour identifier ces pics, on couple la CPG à un spectromètre de masse qui donne un chromatogramme caractéristique de l'huile essentielle.

La chromatographie sur couche mince est également utilisable, mais bien sûr nettement moins informative et précise.

d) Normes d'étiquetage

- **Mentions obligatoires :**

La norme AFNOR NF 75-002, 1996 impose de faire apparaître sur l'étiquetage :

« La désignation commerciale de l'huile essentielle, le nom latin de la plante et la partie de la plante dont elle est extraite, la technique de production ou le traitement spécifique qu'elle a subi : distillation ou pression »

Une norme de dénomination scientifique internationale fixe les principes à adopter pour désigner, en anglais et en français, les huiles essentielles, à des fins d'étiquetage et/ou de marquage (NF EN ISO 3218 Octobre 2014).

- **Mentions facultatives :**

- **le chémotype** : il paraît essentiel mais n'est étonnement pas obligatoire
- **le numéro de lot** : il permettra de demander au laboratoire fournisseur un certificat d'analyse
- **la contenance**
- **la date limite d'utilisation** : permet de limiter le risque d'utilisation d'HE altérées par le temps

- **HE 100 % pure** :

L'HE n'est pas contaminée par un composant appartenant à une autre HE. Elle est obtenue à partir d'un ensemble homogène de plantes (dans l'idéal un producteur unique, une même origine géographique, une même période de récolte).

- **HE 100 % naturelle :**

L'HE est exempte de toute trace de solvant chimique et de molécule d'hémisynthèse ou de synthèse totale, qui peuvent perturber l'équilibre de l'HE entre les molécules agressives (phénols ou cétones) et les molécules protectrices des effets de celles-ci (esters). La détection de fraudes potentielles repose sur la recherche de précurseurs de synthèse, ou encore de dérivés secondaires, car il est difficile de faire la différence entre la présence de molécules semblables naturelles ou de synthèse.

- **HE 100 % totale :**

Toutes les fractions de l'HE ont été recueillies au cours de la distillation sans arrêt prématuré de celle-ci pour augmenter le rendement. Aucun composant n'a été retiré (pas de déterpénation notamment).

- **Les labels :**

Il existe différents labels qui peuvent concerner les HE et être revendiqués par leurs producteurs. Certains peuvent être spécifiques à certaines catégories de produits : alimentaires, parfums d'ambiance, cosmétiques.

Label « AB » : Agriculture biologique

Créé en 1985 par le Ministère de l'Agriculture, il garantit un mode de production sans utilisation de pesticides, produits phytosanitaires ou de traitements chimiques après récolte. Il exclut également les OGM et rayonnements ionisants. Tous les produits utilisés pour la culture doivent être approuvés par autorisation biologique.

C'est le seul label qui est attesté par un contrôle tierce indépendant.



Figure 4 : Logos des labels d'agriculture biologique français (gauche) et européen (droite) (17)

Il existe également un label d'agriculture biologique européen représenté par l'eurofeuille depuis 2009 qui peut concerner des produits européens ou non. Il est, lui aussi, accordé après certification par un organisme indépendant.

Tous les autres labels sont des auto-labellisations sans contrôle par un organisme indépendant. Ils sont donc en général un critère de qualité mais on se doit de garder une réserve et de vérifier leurs critères de qualité. Ils concernent des produits issus de tous modes de culture.

Label « HEBBD » : huile essentielle botaniquement et biochimiquement définie, impose que les HE soient extraites de plantes botaniquement identifiées et chimiquement analysées, par CPG couplée à la spectrométrie de masse, afin de déterminer leur chémotype. Le mode d'obtention doit également être défini.

Une HE "HEBBD" est dite 100 % pure et 100 % naturelle.

Label « HECT » : Huile essentielle chémotypée

Il assure la certification botanique de la plante distillée, la spécification de la partie de la plante distillée, la définition du chémotype, une distillation de qualité par la vapeur d'eau.

Label « HEPCT » : Huile essentielle pure, certifiée, totale

Label « HESD » : Huile essentielle scientifiquement définie

- **Organismes de certification :**

8 organismes de certification sont agréés par l'agence Bio en France :

- ECOCERT est l'organisme de contrôle et de certification le plus connu. Il est encadré et agréé par les pouvoirs publics et répond à la norme ISO 65 qui exige son indépendance, sa compétence et son impartialité.
Il vérifie la conformité des cahiers des charges des entreprises avec le référentiel de production biologique concernant l'ensemble de la chaîne de production par des visites inopinées. La certification est délivrée pour 12 à 18 mois.
- Agrocert
- Certipaq Bio
- Bureau Véritas
- Certisud
- Certis
- Bureau Alpes Contrôle
- Qualisud

e) Conservation

Les HE peuvent très facilement s'oxyder et peuvent même, avec le temps, se polymériser en produits résineux.

Le flaconnage garantit normalement une première protection vis-à-vis de la lumière et l'humidité. Il convient toutefois de le conserver à l'abri de la lumière, de l'air et de la chaleur.

Les HE sont volatiles et doivent être soigneusement refermées après utilisation.

Dans ces conditions une HE se conserve en moyenne 5 ans, et 3 ans pour les agrumes expressés à froid.

Il convient de bien respecter les dates de péremptions indiquées sur l'étiquetage.

- Molécules sensibles à l'oxydation :

Les HE les plus sensibles à la dégradation par oxydation sont celles contenant des monoterpènes (limonène, carène, alpha pinène) que l'on retrouve dans les espèces des genres *Citrus*, et les conifères.

Le linalol est une molécule qui peut également déstabiliser une formule par oxydation en hydroperoxyde de linalol (allergisant), on sera donc vigilant à la conservation des HE en contenant une forte teneur (les *Lavandula*, les *Citrus*...).

- Molécules antioxydantes :

Les molécules d'eugénol, de thymol et de carvacrol de la famille des phénols ont des propriétés antioxydantes qui limitent le risque de dégradation des HE. On ne peut néanmoins pas les utiliser en mélange directement dans cette intention puisqu'elles présentent des risques de toxicités cutanées et hépatiques.

1.2.3 Voies d'administration, métabolisation et élimination

a) Voies d'administration

La figure 5 présente un schéma des différentes voies d'administration utilisables chez l'Homme. Concernant les HE, certaines sont plus ou moins appropriées et présentent des intérêts particuliers d'autres sont quand à elles strictement proscrites.

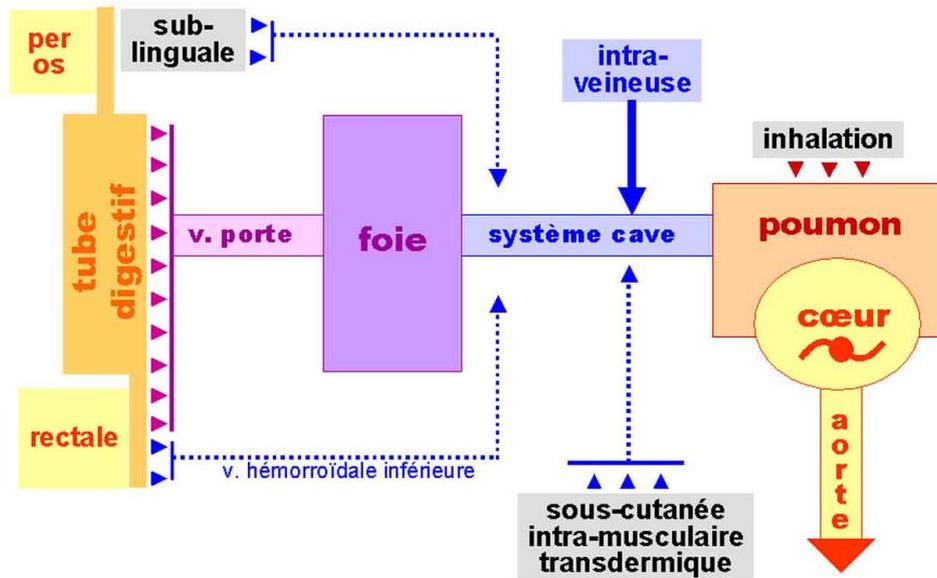


Figure 5 : Schéma des différentes voies d'absorption d'un principe actif (18)

- **Voie orale / per os :**

La voie orale est la voie d'administration la plus utilisée en France. C'est une voie assez lente, à réserver aux traitements curatifs et plutôt courts (5 jours maximum). Les HE vont passer dans la circulation au niveau buccal, stomacal mais surtout au niveau des entérocytes. Elles vont dans ce dernier cas subir l'effet de premier passage hépatique (EPP) via la veine porte qui va entraîner la métabolisation ou l'élimination biliaire de certains composants.

Afin de limiter les irritations des muqueuses buccales et du tractus digestif il convient de vérifier la composition chimique des HE et de les diluer avant la prise *per os* dans une cuillère à café d'HV, de miel, sur un sucre ou un comprimé neutre.

En pharmacie, on trouve des HE « prêtes à l'emploi » sous forme de gélules, capsules, ampoules (solutions huileuses ou alcooliques) ou sirops.

La voie orale est à éviter chez les personnes présentant des troubles gastriques de type ulcère, reflux gastro-œsophagien, syndrome du côlon irritable...

On la déconseille également aux femmes enceintes, allaitantes et enfants.

- **Voie sublinguale :**

Pour éviter les irritations digestives et/ou éviter l'EPP, la voie sublinguale peut être utilisée. C'est une voie d'action très rapide grâce aux nombreux capillaires sublinguaux qui vont rejoindre très rapidement la veine jugulaire externe. Toutefois elle ne peut pas

être utilisée pour toutes les HE car la muqueuse sublinguale est fine, fragile et sensible aux HE irritantes ou dermocaustiques.

- **Voie cutanée**

La voie cutanée est la plus utilisée pour l'aromathérapie. Elle est simple d'utilisation et assez rapide.

On recherche une action locale topique, une action systémique, mais on peut aussi avoir une action pulmonaire par inhalation des molécules volatiles.

Cette voie peut être utilisée pour une action prolongée puisque les phospholipides lipophiles de la peau jouent un rôle de réservoir d'HE.

Plus les molécules ont un poids moléculaire faible, plus elles ont un temps de résorption cutanée faible, c'est-à-dire qu'elles passent plus rapidement la barrière cutanée illustrée par la figure 6. Le tableau IV donne quelques exemples de temps de résorption de molécules aromatiques et HE.

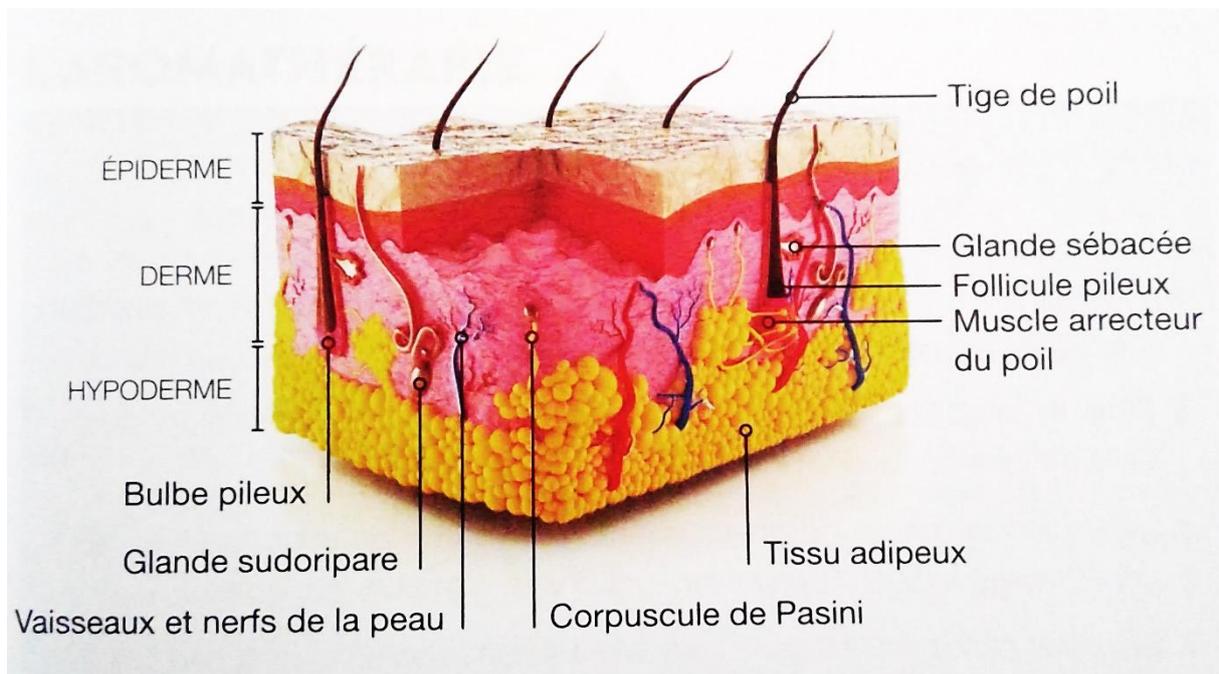


Figure 6 : Schéma d'une coupe transversale de la peau (5)

Tableau IV : Temps de résorption cutané de quelques molécules aromatiques et huiles essentielles (19)

Temps de résorption cutanée	20 min	20 à 40 min	40 à 60 min	60 à 80 min	100 à 120 min
HE	Térébenthine	<i>Eucalyptus sp.</i> , <i>Thymus vulgaris ct thymol</i>	<i>Citrus bergamia</i> , Anis <i>Citrus limon</i> (zestes)	<i>Pinus sp.</i> (aiguilles), <i>Lavandula angustifolia</i> , Pelargonium asperum, <i>Cymbopogon</i>	<i>Coriandrum sativum</i> <i>Pelargonium asperum</i> <i>Mentha x piperita</i>
Molécules	α-pinène 1,8-cinéole	Eugénol Linalol Ac. de linalyle Ac. de géranyle Anéthol Cétone	Salicylate de méthyle	Cinnamaldéhyde	Citral

Plus la peau est fine et le derme vascularisé plus le passage systémique est important et rapide. Les sites d'application les plus fréquemment utilisés sont :

- l'intérieur des poignets,
- les tempes (attention, il est important d'éviter d'appliquer les HE trop près des yeux),
- la plante des pieds,
- le plexus solaire.

Le massage a tendance à accélérer la pénétration. Il crée une zone de friction et donc de chaleur qui entraîne une vasodilatation locale propice au passage systémique.

Les HE peuvent être utilisées pures ou diluées en fonction de leur composition. Il faut donc être attentif à leur aspect irritant, dermocaustique ou photosensibilisant.

La dilution peut se faire dans une HV, un lait ou un gel corporel. L'avantage des HV c'est qu'elles présentent des propriétés propres qui permettent d'obtenir des synergies et de choisir un niveau de pénétration (cf. tableau III).

Le pourcentage de dilution est à déterminer en fonction de la composition chimique de l'HE. Si elle contient des irritants il convient de la diluer davantage.

La dilution peut également être déterminée en fonction de l'objectif thérapeutique et du niveau d'action désiré (action de surface, systémique, musculaire...). Une table de dilution est présentée en annexe B.

Quant aux formulations complexes, elles sont diluées dans des solutions huileuses, hydroalcooliques, des liniments, des gels, des crèmes ou des pommades.

Il convient d'être très prudent lors de l'utilisation d'HE sur des plaies ouvertes du fait d'une pénétration augmentée et d'une toxicité locale (causticité, nécrose) importante pour beaucoup d'entre elles. Cela est généralement totalement déconseillé. Celles qui peuvent être utilisées sans danger sont les HE de *Lavandula angustifolia* (Lavande vraie), *Pelargonium asperum* (Géranium bourbon), *Helichrysum italicum* (Hélichryse italienne de Corse) et *Cistus ladaniferus* (Ciste ladanifère).

- **Voie respiratoire**

La voie respiratoire est utilisée suivant 4 modalités d'administrations différentes qui sont (classées par pénétration croissante au sein de l'arbre bronchique) :

- la diffusion atmosphérique sèche ou humide :

La diffusion atmosphérique sèche ou humide s'obtient avec un diffuseur d'huiles essentielles. On ne doit pas dépasser la limite de diffusion de 15 min/heure chez l'adulte et 5 min/heure chez l'enfant de plus de 6 ans pour les HE éligibles. Il faut privilégier des appareils non chauffants pour éviter la formation de fumées toxiques et avec une minuterie pour éviter la diffusion continue. Il est également recommandé d'aérer la pièce en fin de diffusion.

- l'inhalation sèche :

L'inhalation sèche consiste à déposer quelques gouttes d'HE sur un mouchoir, le poignet ou des dispositifs prêts à l'emploi pour faire des inspirations longues et profondes 3 à 4 fois par jour.

- l'inhalation humide :

Pour l'inhalation humide, on dépose quelques gouttes d'HE dans de l'eau frémissante non bouillante puis on procède aux inhalations pendant 5 à 10 minutes maximum jusqu'à 3 fois par jour.

- l'aérosol :

La diffusion sous forme d'aérosol nécessite un nébuliseur et s'effectue sur prescription médicale uniquement. Il permet une diffusion très profonde au niveau de l'arbre bronchique.

Toutes ces méthodes permettent de charger l'air inspiré en molécules aromatiques qui ont une pénétration plus ou moins importante au niveau de l'arbre bronchique. Cette voie est souvent utilisée pour les affections ORL, pulmonaires et pour les troubles

nerveux. Elle permet une action locale ou systémique par passage alvéolaire dans la circulation sanguine.

Pour les inhalations notamment humides il est important de conseiller au patient de se protéger les yeux et d'éviter de sortir pendant l'heure qui suit.

On évitera cette voie pour les personnes asthmatiques et les enfants de moins de 7 ans.

Les HE contenant des phénols, des cétones ou des aldéhydes aromatiques sont à proscrire en raison de leurs propriétés irritantes ou neurotoxiques de même que les HE qui ont une action bronchoconstrictrice.

- **Voie rectale**

La voie rectale concerne les suppositoires à base d'huiles essentielles. La plupart sont des médicaments, certains nécessitent une prescription.

On utilise souvent cette voie pour des affections bronchiques infectieuses.

Cette voie peut permettre une action locale (hémorroïdes) mais le plus souvent on recherche une action systémique grâce au passage rapide par les veines hémorroïdaires inférieures du rectum, qui épargne l'EPP hépatique.

C'est une voie intéressante pour les enfants, et les personnes présentant des fragilités digestives.

Il convient d'adapter la quantité en fonction de l'âge des patients sans dépasser :

- 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

Les HE irritantes, allergisantes ou convulsivantes doivent être évitées.

En cas d'hémorroïdes ou de lésions anorectales il est nécessaire de choisir des HE appropriées et compatibles avec cet état.

En Novembre 2011, l'Afssaps en accord avec l'EMA publiait en raison du risque d'atteinte neurologique (essentiellement convulsif, mais aussi somnolence et agitation), une contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez : (20)

- les enfants de moins de 30 mois
- les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile.

Certaines spécialités ont alors été retirées du marché ou ont modifié leurs indications.

- **Voie vaginale**

Utilisation pour une action locale avec des ovules, des crèmes contenant des HE ou des irrigations pour des infections ou des déséquilibres hormonaux. C'est une voie peu documentée et peu utilisée.

Il faut toutefois préciser pour les rares utilisateurs de cette voie que les HE peuvent dégrader les préservatifs.

- **Voie nasale**

La voie nasale est utilisée pour une action locale le plus souvent décongestionnante. De nombreux complexes sous forme de sprays nasaux sont développés.

On évitera les HE pures, irritantes, allergisantes.

- **Voies à éviter ou formellement contre indiquées à l'utilisation d'HE**

Voie auriculaire : L'utilisation d'HE est parfois suggérée en cas de bouchons de cérumens par exemple mais sont à utiliser avec grande précaution et toujours en dilution.

Voie oculaire : Certaines formulations de bains oculaires existent dans certains ouvrages scientifiques surtout à base d'hydrolats, mais ils doivent être réservés à des prescripteurs spécialisés. De façon générale cette voie est considérée comme contre-indiquée.

Voie intramusculaire : elle est formellement contre indiquée !

Voie intraveineuse : elle est formellement contre indiquée !

b) Métabolisation et élimination

Au sein de l'organisme, les composants des HE vont subir un ensemble de biotransformations qui vont les rendre hydrosolubles et éliminables au niveau rénal.

L'organe le plus actif au niveau de la métabolisation est le foie. Son action s'opère en 2 phases : la fonctionnalisation et la conjugaison. Cette métabolisation est illustrée par la figure 7.

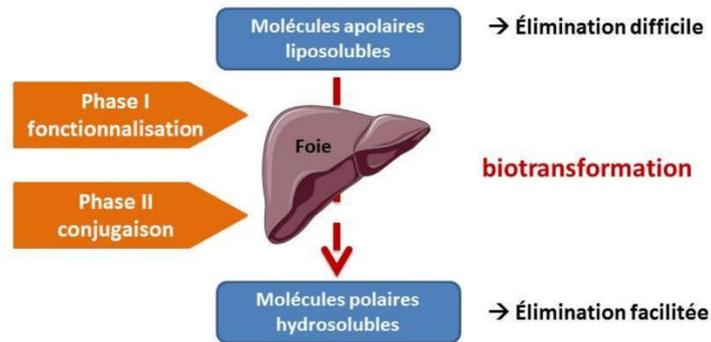


Figure 7 : Schéma de la métabolisation hépatique (21)

- La fonctionnalisation :

Elle consiste à ajouter des groupements polaires aux composants pour les rendre plus hydrophiles via 3 types de réactions :

- l'hydrolyse
- l'oxydation
- la réduction

Le groupe d'enzymes des cytochromes P450 (CYP 3A4, CYP 2C9...) va jouer un rôle prépondérant dans les réactions d'oxydation hépatique.

- La conjugaison :

Elle va permettre de fixer les molécules obtenues à d'autres molécules endogènes polaires comme :

- l'acide glucuronique (glucuronoconjugaison),
- la glycine (glycoconjugaison),
- le sulfate (sulfoconjugaison).

Une fois les molécules rendues hydrosolubles elles deviennent éliminables facilement au niveau rénal. L'élimination peut également se faire au niveau du foie (élimination biliaire), de la peau (sueur) et du poumon.

1.3 Législations autour des huiles essentielles

1.3.1 Huiles essentielles et monopole pharmaceutique

Le Décret n° 2007-1198 du 3 août 2007 du Code de Santé Publique définit un monopole pharmaceutique pour la dispensation (vente au détail, dilution ou préparation) de 15 huiles essentielles : (22)

« 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 L.) ;
- armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.) ;
- thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuja occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*Thuja Koraenensis* Nakai), dits "cèdre feuille" ;
- hysope (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) ;
- tanaïsie (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- thuya (*Thuja plicata* Donn ex D. Don.) ;
- sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ;
- sabine (*Juniperus sabina* L.) ;
- rue (*Ruta graveolens* L.) ;
- chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* et *Chenopodium anthelminticum* L.) ;
- moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson). »

Ces huiles essentielles présentent un rapport bénéfice/risque négatif pour le consommateur :

- un risque cancérigène pour l'HE de Sassafras ;
- un risque neurotoxique pour les HE d'Absinthe, Thuya, Saugé officinale ;
- un risque irritant majeur pour les HE de Sabine, Moutarde jonciforme ;
- un risque phototoxique pour l'HE de Rue.

Le circuit pharmaceutique assure la sécurité de leur commercialisation.

Pour renforcer cette sécurisation certaines HE appartiennent également à la liste des substances vénéneuses et sont donc soumises à prescription :

- Liste I : HE de *Ruta graveolens* L. (Rue), de *Juniperus sabina* L. (Sabine) et de *Juniperus phoenicea* (Genévrier rouge).
- Liste II : HE de *Chenopodium ambrosioides* et *Chenopodium anthelminticum* L.v (Chénopode) et de *Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson (Moutarde)

L'ANSES avait approuvé un projet en 2015 pour proposer le passage de l'ensemble des HE soumises au monopole sur la liste des substances vénéneuses, mais à ce jour la réglementation n'a toujours pas été modifiée.

L'Article L3322-5 du Code de la Santé Publique complète cette réglementation pour les HE pouvant entrer dans la composition de certaines boissons alcooliques : (23)

« 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 des dits 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 ... »

Ces dernières peuvent donc être délivrées sous forme :

- de préparations magistrales
- de préparations inscrites à la pharmacopée
- de préparations inscrites au Formulaire National
- en nature uniquement sur ordonnance médicale avec inscription à l'ordonnancier

A noter : Il existe 2 HE, *Brassica nigra* (L.) K. Koch (Moutarde noire) et *Myristica fragrans* Houtt. (Muscadier aromatique) qui n'appartiennent pas au monopole pharmaceutique mais dont l'usage n'est pas admis en raison de leur toxicité. (24)

1.3.2 Les différents statuts des produits à base d'huiles essentielles (25)

En dehors des conditions du monopole pharmaceutique les HE sont pour la plupart en vente libre et peuvent être commercialisées sous divers statuts, qui correspondent à des réglementations très variables, plus ou moins sécuritaires puisque moins susceptibles d'être accompagnées d'un conseil adapté.

a) Les médicaments

C'est le statut le plus sécuritaire pour le consommateur. Sa commercialisation exclusivement en pharmacie suit une réglementation plus stricte que les autres. Les laboratoires doivent obtenir une autorisation individuelle de mise sur le marché pour chaque médicament, basée sur l'évaluation préalable du dossier industriel par une instance d'expertise.

Les HE peuvent entrer dans la composition des médicaments 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).* » Code de la santé publique Article L5121-1 16° (2)

On les retrouve classés en 2 catégories :

- les spécialités pharmaceutiques (exemples : Coquelusédal Adulte®, Balsolène®, Bronchorectine®, Perubore inhalation®, huiles goménolées, Vicks Vaporub® ...)
- les préparations magistrales : à ce jour, les mélanges d'HE ne sont autorisés en pharmacie que sur prescription médicale.

A noter : si des formulations à base d'HE étaient inscrites au Formulaire National le pharmacien pourrait les réaliser mais à ce jour il n'en existe aucune.

Une HE devient un médicament dès lors : (26)

- qu'elle est présentée comme « *possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines* » Code de la santé publique Article L5111-1. Que ce soit sur son emballage, dans son nom commercial ou dans des médias.
- qu'elle peut « *restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique* » Code de la santé publique Article L5111-1.

b) Les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)

Les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée.

Les établissements qui les fabriquent et les commercialisent doivent obtenir une autorisation et déclarer leurs activités de fabrication, d'importation et de distribution de MPUP auprès de l'ANSM.

Selon l'annexe 7 du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) concernant les médicaments à base de plantes : (27)

« La matière première mise en œuvre pour la fabrication d'un médicament à base de plantes peut être une plante médicinale, une substance végétale ou une préparation à base de plantes. La substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant du médicament/ préparation à base de plantes. Des informations détaillées sur la production agricole peuvent être nécessaires afin d'assurer une qualité reproductible de la substance végétale. »

« Les fabricants de médicaments à base de plantes doivent s'assurer qu'ils n'utilisent que des matières premières d'origine végétale fabriquées conformément aux BPF et aux dossiers d'autorisation de mise sur le marché ou aux enregistrements. Une documentation complète sur les audits des fournisseurs de matières premières d'origine végétale, effectués par ou au nom du fabricant de médicaments à base de plantes, doit être disponible. Ces informations relatives à la substance active sont en effet fondamentales à la qualité de la matière première. Le fabricant doit s'assurer que les fournisseurs de la substance/ préparation à base de plantes sont en conformité avec les GACP. »

GACP : acronyme anglais concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale.

Les huiles essentielles vendues comme matière première (pharmaceutique ou non), donc présentées unitairement en l'état, doivent également suivre le règlement CLP (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et mélanges dangereux et le règlement REACH (CE) n°1907/2006 (règlement de l'Union européenne adopté pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques). Ce règlement instaure en particulier des règles d'étiquetage (pictogrammes, avertissements, mentions de danger, mentions de précaution) devant permettre à l'utilisateur d'en connaître les dangers et les précautions d'usage.

c) Les compléments alimentaires

Contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché. L'industriel est le seul garant de son adéquation avec les réglementations en vigueur.

Sa mise sur le marché nécessite uniquement une déclaration à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Après quoi, un silence de 2 mois vaut accord tacite de leur part pour la commercialisation.

Ces produits sont alors soumis à une surveillance par l'ANSM sur l'innocuité des substances utilisées (concernant les teneurs limites par exemple) et de l'ANSES, via la nutrivigilance, pour le suivi post-commercialisation.

On entend par compléments alimentaires :

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

(Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006). (28)

Il ne s'agit donc pas d'un produit de santé, mais d'une denrée alimentaire qui ne doit pas avoir de propriétés pharmacologiques.

Peuvent, entre autres, entrer dans leur composition les :

« « Plantes et préparations de plantes », les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, à l'exception des substances mentionnées au 2° et au 3°, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique. »

(Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006). (28)

L'arrêté du 24 Juin 2014 fixe, quant à lui, la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. (29)

D'autres listes ont été émises par la DGCCRF et Synadiet. Elles constituent des guides sur lesquels peuvent s'appuyer les opérateurs désireux de déclarer des compléments alimentaires :

- *« Liste des plantes dont les huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles »* par la DGCCRF (24),
- *« Liste des huiles essentielles dangereuses »* par la DGCCRF (24),

- 2 listes d'huiles essentielles, avec les doses conseillées et les précautions d'emploi associées par Synadiet (30,31)

Dans les compléments alimentaires, les HE entrent donc dans la catégorie des autres substances, dans la sous-catégorie des préparations de plantes. Elles auraient, dans ce contexte, une action physiologique mais non pharmacologique sans objectif thérapeutique.

Or de trop nombreux compléments alimentaires retrouvés sur le marché revendiquent encore des actions thérapeutiques qui sortent du cadre des quelques allégations de santé autorisées par la commission Européenne. On peut ainsi se demander si ce statut n'est pas utilisé de façon abusive, favorisé par des limites floues avec le statut de médicament, afin de répondre à des contraintes réglementaires simplifiées et surtout une commercialisation plus large en dehors du circuit pharmaceutique.

De plus les HE unitaires présentées pures en flaconnage compte-goutte ne permettent pas toujours d'obtenir des doses précises : l'emballage indique uniquement des doses recommandées et parfois des doses à ne pas dépasser sans plus de précisions. Dans ce cas le consommateur peut difficilement faire la distinction entre une dose qui aurait une action physiologique ou pharmacologique.

Une question se pose également concernant l'HE de Gaulthérie (*Gaultheria fragrantissima* et *Gaultheria procumbens* L.), 6^{ème} HE unitaire la plus vendue en pharmacie. Sa composition quasiment exclusive en salicylate de méthyle (>99%) lui confère des propriétés pharmacologiques antiinflammatoires et antiagrégantes plaquettaires non négligeables. Son utilisation est donc totalement proscrite par voie orale. Or elle est aujourd'hui commercialisée sous le statut de complément alimentaire, ce qui constitue un paradoxe. Cette incohérence peut fortement prêter à confusion chez les consommateurs et poser de réels problèmes d'intoxications ou d'interactions avec des traitements chroniques couramment prescrits.

d) Les dispositifs médicaux (DM)

Peuvent entrer dans la catégorie des DM :

« Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. » (32)

Pour leur mise sur le marché les DM doivent obtenir un marquage CE (Conformité Européenne) attestant des performances et de la conformité aux exigences concernant la sécurité et la santé des patients utilisateurs.

Il doit ensuite être déclaré auprès de l'ANSM.

Leur définition, très large, permet aux industriels de s'affranchir des contraintes du statut du médicament. On retrouve, au sein de nos officines, de plus en plus de produits conseil, d'automédication qui reposent sur ce statut, notamment des sirops, des sprays nasaux, des pommades. Beaucoup d'entre eux affichent une composition à base de plantes et d'HE qui font parfois douter de l'absence d'effet pharmacologique.

Exemples de mesures de l'ANSM concernant ces produits frontières :

- En Février 2016, une décision de suspension de fabrication et de distribution avait été rendue par l'ANSM concernant un DM pour inhalations qui par sa concentration en HE de 10% en association à du menthol impliquait une activité pharmacologique. Le laboratoire a alors été invité à demander une AMM correspondant au statut de médicament qui lui est applicable s'il souhaitait poursuivre sa commercialisation. (33)

L'ANSM a procédé en 2017 à l'examen du statut de plus d'une vingtaine de sprays nasaux (DM classe I).

- Pour la moitié des dispositifs contrôlés, les supports promotionnels présentaient des allégations antivirales, anti-infectieuses ou encore antibactériennes en incohérence avec le statut et la classe du produit. L'ANSM a demandé leur modification.
Un d'entre eux a été suspendu puisqu'il ne répondait pas aux critères de conformité.(34)

e) Les cosmétiques

Les huiles essentielles sont retrouvées dans une très grande partie des produits cosmétiques, notamment en tant que parfum ou aromatisant.

Certaines marques font reposer leur concept sur l'aromathérapie (utilisation d'HE, HV, hydrolats). C'est le cas par exemples de Sanoflore, l'Occitane, Weleda ou encore Haut-Ségala.

D'après l'article L5131-1 du CSP un produit cosmétique correspond à : (35)

« Toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Au niveau européen les cosmétiques sont régis par le Règlement CE n°1223/2009 (36)

Il n'existe pas vraiment de recommandations sur l'incorporation d'HE dans les cosmétiques. Il existe en revanche une liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques et des restrictions d'usage fixées par le Règlement CE n°1223/2009, l'arrêté du 6 février 2001 du CSP et l'arrêté du 22 janvier 2003 le modifiant. (36–39)

On y retrouve :

- des plantes dont l'usage est prohibé, quelle que soit leur fonction, comme par exemple le *Juniperus sabina*.
- des plantes dont l'usage des composés d'origine naturelle est prohibé pour une fonction donnée, comme par exemple les ingrédients de parfum notamment aux numéros d'ordre 423 à 451, et 1133 à 1136.
- des molécules totalement interdites qui peuvent être contenues dans des HE comme c'est le cas pour l'isothiocyanate d'allyle, retrouvé dans les HE de la famille des Brassicaceae.
- des molécules interdites sauf si elles sont naturellement présentes dans des extraits et des HE et sous réserve de leur teneur. On peut par exemple citer le méthyleugénol (CAS 93-15-2), présent dans le giroflier (*Syzygium aromaticum*) qui est autorisé 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 impose le signalement de certaines substances (précisées dans la directive 2003/15/CE) dans la liste des ingrédients des produits cosmétiques. Ces substances aromatiques sont identifiées comme susceptibles

d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes sensibilisées et doivent donc être facilement identifiables par les consommateurs. (40)

Les 26 substances aromatiques concernées, sont présentées dans le tableau V (on les retrouve souvent sous leur nom INCI sur les emballages).

Tableau V : Liste des 26 substances aromatiques susceptibles d'entraîner des réactions allergiques associées à leur nom INCI et leur N°CAS. (40)

	Substance aromatique	Nom INCI	N° CAS
1	2-benzylidène-heptanal	Amyl cinnamal	122-40-7
2	Alcool benzylique	Benzyl alcohol	100-51-6
3	Alcool cinnamique	Cinammyl alcohol	104-54-1
4	Citral	Citral	5392-40-5
5	Eugénol	Eugenol	97-53-0
6	7-hydroxycitronellal	Hydroxycitronellal	107-75-5
7	Isoeugénol	Isoeugénol	97-54-1
8	2-pentyl-3-phénylprop-2-ène -1-ol	Amylcinnamyl alcohol	101-85-9
9	Salicylate de benzyle	Benzyl salicylate	118-58-1
10	Cinnamaldéhyde	Cinnamal	104-55-2
11	Coumarine	Coumarin	91-64-5
12	Géraniol	Geraniol	106-24-1
13	4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl) cyclohex-3-ènegaldéhyde	Hydroxyisohexyl3-cyclohexene carboxaldéhyde	31906-04-4
14	Alcool 4-méthoxybenzylique	Anise alcohol	105-13-5
15	Cinnamate de benzyle	Benzyl cinnamate	103-41-3
16	Farnésol	Farnesol	4602-84-0
17	2-(4 -tert-butylbenzyl) propionaldéhyde	Butylphenyl methylpropional	80-54-6
18	Linalol	Linalool	78-70-6
19	Benzoate de benzyle	Benzyl benzoate	120-51-4
20	Citronellol	Citronellol	106-22-9
21	α-hexylcinnamaldéhyde	Hexyl cinnamal	101-86-0
22	(R)-p-mentha-1,8-diène	Limonene	5989-27-5
23	Oct-2-ynoate de méthyle	Methyl 2-octynoate	111-12-6
24	3-méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one	Alpha isomethyl ionone	127-51-5
25	Evernia prunastri, extraits	<i>Evernia prunastri extracts</i>	90028-68-5
26	Evernia furfuracea, extraits	<i>Evernia furfuracea extracts</i>	90028-67-4

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

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

Les composants doivent apparaître dans l'ordre décroissant de leur teneur au sein du produit.

Tout comme les compléments alimentaires et les DM, un produit cosmétique ne peut présenter des propriétés pharmacologiques, sinon il rentrerait dans la catégorie des médicaments.

L'ANSM a déjà été amenée à prendre des mesures en ce sens pour :

- une huile de soin, produit cosmétique contenant des HE à hauteur de 10 % environ, ainsi que du camphre (5%), qui présentait des propriétés pharmacologiques (vulnérables, décongestionnantes, anti-inflammatoires, antiseptiques) potentialisées par la synergie de la formule.
- un baume, produit cosmétique contenant de l'extrait d'Aloès et 21 HE atteignant une concentration de 6,5 %, qui présente des propriétés pharmacologiques (vulnérables, décongestionnantes, anti-inflammatoires, antiseptiques, rubéifiantes, antirhumatismales) potentialisées par la synergie de la formule. L'ANSM soulignait également que ce produit contenait de l'HE de Sauge officinale qui appartient au monopole pharmaceutique du fait de sa toxicité résultant de la présence de thuyone.

Le laboratoire concerné a alors été invité à demander des AMM correspondant au statut de médicament qui était applicable à ces produits s'il souhaitait poursuivre leur fabrication et leur commercialisation. (33)

f) Les biocides

Les biocides sont définis par le règlement européen 528/2012 comme : (41)

« Toute substance ou tout mélange, [...] constitué d'une ou plusieurs substances actives, en contenant ou en générant, qui est destiné à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique »

Cette catégorie est composée de quatre groupes :

- les désinfectants (désinfection de surface, de l'eau...),
- les produits de protection (du bois, des matériaux de construction...),
- les produits de lutte contre les nuisibles (insecticides...),
- les autres produits biocides.

Les HE peuvent entrer dans la composition d'un produit biocide, mais doivent être autorisées pour cet usage.

Le règlement européen 528/2012 en définit deux dans sa « *Catégorie 4 (substances d'origine naturelle traditionnellement utilisées)* » :

- « *Huile de lavande CAS 8000-28-0*
- *Huile de menthe CAS 8006-90-4* »

Pour les autres HE, une demande d'autorisation est indispensable.

Une déclaration de mise sur le marché doit également être effectuée ainsi qu'une déclaration annuelle des quantités de produits mis sur le marché auprès du ministère en charge de l'environnement.

Le produit peut être classé dangereux ou non. Dans les 2 cas, une déclaration de toxicovigilance doit être déposée.

Leur étiquetage doit spécifier le nom des HE utilisées ainsi que leur concentration. Les HE présentées comme biocides doivent suivre le règlement CPL présenté précédemment.

g) Autres

- **Les additifs alimentaires :**

D'après le Règlement CE 1334/2008 du Parlement Européen : (42)

Les HE de qualité alimentaire peuvent être considérées comme des « *préparations aromatisantes* » dans l'alimentation. Seules les HE provenant de plantes dont l'usage est reconnu pour la fabrication d'arômes peuvent donc être utilisées, à condition toutefois que leur dose d'emploi soit compatible avec une utilisation en tant qu'arôme, soit 2% maximum.

Les HE d'agrumes et de menthes sont les plus utilisées. On les retrouve dans de nombreuses boissons.

A ce jour, aucune allégation de santé portant sur une HE destinée à l'alimentation n'a été autorisée par l'Union européenne.

- **Les parfums d'ambiance :**

Le terme « parfum d'ambiance » englobe les produits destinés à parfumer ou désodoriser l'atmosphère ou le linge de maison : sprays parfumés d'ambiance, huiles essentielles utilisées en diffusion, bouquets parfumés, encens, parfums pour le linge de maison. Certains sprays assainissants relèvent de cette catégorie s'ils revendiquent une fonction parfumante.

Les parfums d'ambiance suivent le règlement CLP (CE) n°1272/2008 et le règlement REACH (CE) n°1907/2006.

Il faut noter que les parfums corporels n'entrent pas dans cette catégorie, ils répondent à la réglementation des cosmétiques.

- **Les produits ménagers**

Les HE peuvent être utilisées dans les produits ménagers détergents. Quand elles entrent dans leurs compositions, elles doivent figurer sur la liste des ingrédients en fonction de leur pourcentage de poids en tant que composant. Les molécules qu'elles contiennent ne doivent pas apparaître en sus, sauf si elles ont un pouvoir allergisant (annexe III, partie 1, de la directive 76/768/CEE) et qu'elles sont présentes à une certaine concentration.

Réglementation sur les Détergents CE No 648/2004 : (43)

« Par «composant», il faut entendre toute substance d'origine synthétique ou naturelle incluse intentionnellement dans la composition d'un détergent. Aux fins de la présente annexe, un parfum, une huile essentielle ou un colorant doit être considéré comme un composant à part entière »

« Tous les composants sont mentionnés ; ils sont énumérés dans l'ordre décroissant de leur concentration, et la liste est subdivisée dans les fourchettes suivantes, exprimées en pourcentage de poids :

- 10 % ou plus,
- 1 % ou plus, mais moins de 10 %,
- 0,1 % ou plus, mais moins de 1 %,
- moins de 0,1 %. »

1.4 Les huiles essentielles : un marché en développement

1.4.1 Intérêt des patients pour les thérapies naturelles

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 80 % de la population mondiale a recours aux médecines traditionnelles pour satisfaire des besoins en soins de santé primaires.

Le marché mondial des médicaments traditionnels à base de plantes est estimé à 60 milliards de dollars.

- **Opinion des français sur l'intérêt pour leur santé des HE : (44)**

Une étude Synadiet réalisée en Janvier 2019 sur 1065 français de plus de 18 ans s'est intéressée à l'opinion de ces derniers concernant les compléments alimentaires. (L'échantillon était représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus sur les critères de genre, d'âge, de catégories socioprofessionnelles, de région d'habitation et de catégories d'agglomération). (44)

A la proposition : « *Pour chacun des produits suivants, dites si vous le jugez très bon, bon, mauvais ou très mauvais pour votre santé et celle de vos proches.* », il est ressorti de façon générale que les compléments alimentaires à base de produits naturels sont largement jugés bons par le grand public (produits de la ruche 86% et phytothérapie 84%)

Concernant les compléments alimentaires à base d'huiles essentielles, 79% d'un panel de 1065 français les considèrent bons pour la santé.

On remarque des variations significatives en fonction du sexe. Les femmes les jugent plus souvent bons pour la santé que les hommes :

- les hommes : 71% (significativement inférieur au panel)
- les femmes : 86% (significativement supérieur au panel)

L'âge quant à lui ne présente pas d'impact significatif sur l'opinion du panel :

- les - 35 ans : 77%
- les + 35 ans : 80%

Les habitudes de consommation ont également une influence sur leur opinion. Ceux qui en consomment plus ont une bonne opinion significativement supérieure au panel :

- consommé plusieurs fois/an : 88% (significativement supérieur au panel)
- consommé au moins 1 fois : 86% (significativement supérieur au panel)
- essayé 1 seule fois : 79%
- jamais consommé : 75%

1.4.2 Etat du marché des huiles essentielles

a) Au niveau mondial

En 2008, au niveau mondial les pays leaders concernant la production d'HE étaient :

- le Brésil 28,6%, leader pour la production d'HE d'agrumes,
- l'Inde 25,6% : grand producteur d'HE de menthes,
- les Etats-Unis 16,8%
- la Chine 9%, principal pays producteur d'HE d'*Eucalyptus*.

La production française représente environ 1% du marché mondial, notamment avec les HE de lavandes et lavandins provençales et d'Helichryse de Corse.

La figure 8 présente la production mondiale en tonnes pour les 13 HE les plus commercialisées. On remarque que les HE les plus produites en volume sont celles d'agrumes, de menthes (90% du volume total) et d'*Eucalyptus globulus*. Ces chiffres s'expliquent par leur utilisation fréquente sur le marché alimentaire notamment dans les boissons.

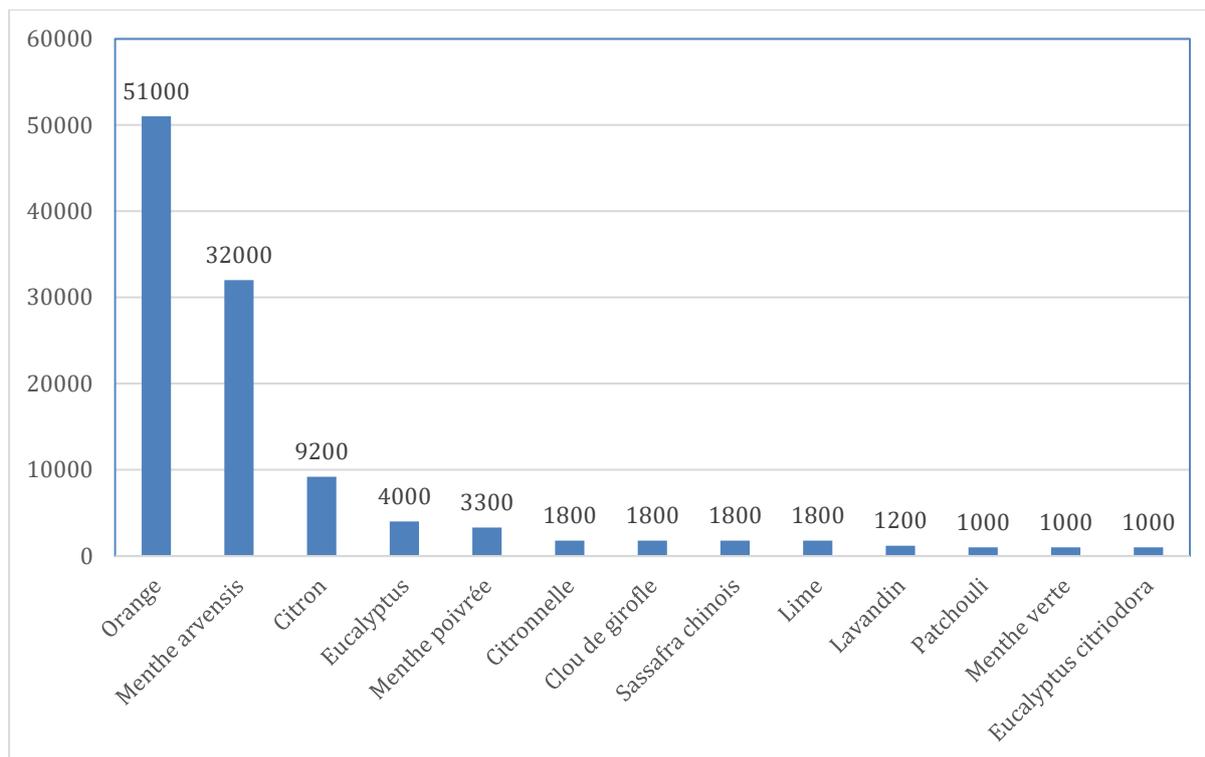


Figure 8 : Histogramme de la production mondiale annuelle d'HE en 2015 (en tonnes) (45) (46)

Le marché est grandissant depuis plusieurs années. Déjà en 2008, Frost et Sullivan (cabinet de conseil spécialisé) observait une augmentation du marché Européen de 3% par an.

Les pays les plus consommateurs sont les pays de l'Union Européenne, les Etats-Unis et le Japon.

Les secteurs les plus demandeurs sont :

- l'alimentation,
- la parfumerie/cosmétique (environ 60% de la demande totale en substances naturelles, selon le National Research Development Corporation),
- l'aromathérapie (environ 2% du marché mondial des HE)

b) Le marché français

En France, les huiles essentielles sont vendues, on l'a vu, sous de nombreux statuts ce qui engendre des points de vente de nature très variées : pharmacies d'officine, parapharmacies, magasins bio, jardinerie, vente directe, vente par correspondance ou sur internet, GMS...

Les études de marché sont par conséquent difficiles à réaliser pour l'ensemble de ces structures. De plus la plupart des études de marché ne sont pas publiques. Je

développerais donc surtout le marché officinal qui concerne plus particulièrement ce travail.

- **Production : (47)**

La France est un producteur d'huiles essentielles mineur comparé au niveau mondial, avec un volume global estimé à environ 1500 tonnes/an. La figure 9 représente les HE les plus produites sur le territoire en 2017.

Les HE de lavandin (*grosso, abrial, sumian, super*) et de lavande sont les plus produites avec respectivement 1470 et 110 tonnes produites en 2017. Cette production est essentiellement située en Région PACA provençale. Elle représente environ 60% de la production Européenne pour ces HE. Des labels qualité type Appellation d'Origine Contrôlée (AOC) ont été mis en place pour certaines d'entre elles.

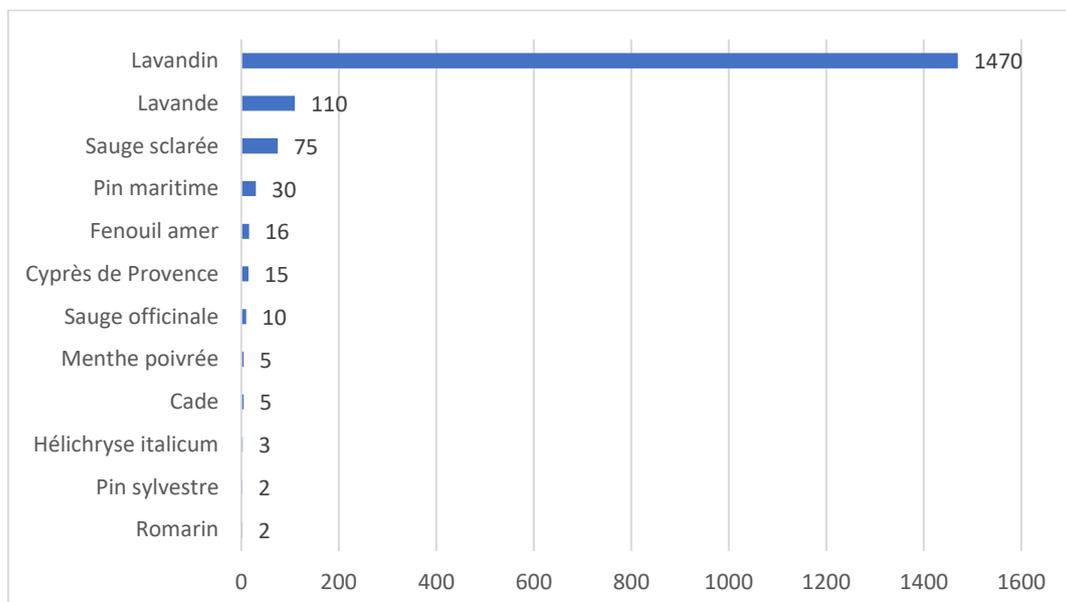


Figure 9 : Répartition de la production d'HE en France en tonnes pour les 12 HE les plus produites en 2017 (47)

La France produit également d'autres huiles essentielles à plus faible échelle. On estime à environ 80 les espèces produites :

- en Provence : *Cupressus sempervirens* (cyprès), *Mentha x piperata* (menthe poivrée), *Salvia sclarea* L. (sauge sclarée), *Rosmarinus officinalis* (romarin officinal), *Thymus vulgaris* (thym), *Myrtus communis* (myrte), *Citrus aurantium ssp. Amara* (petit grain bigaradier), *Juniperus communis* (genévrier).
- en Vallée de la Loire : *Chamaemelum nobile* (camomille noble)

- sur l'île de la Réunion : *Pelargonium asperum* (géranium bourbon) et *Vetiveria zizanoides* (vétiver bourbon)
- à Mayotte : *Cananga odorata* (ylang ylang)
- en Corse et dans le Sud de la France : *Helichrysum italicum* (hélichryse italienne)

Ces HE sont ensuite distribuées sur le marché dans les différents secteurs suivant la répartition de la figure 10. Comme pour la production mondiale, le premier secteur de distribution est le secteur agroalimentaire, suivi des produits cosmétiques, de parfumerie et l'aromathérapie regroupés pour cette étude.

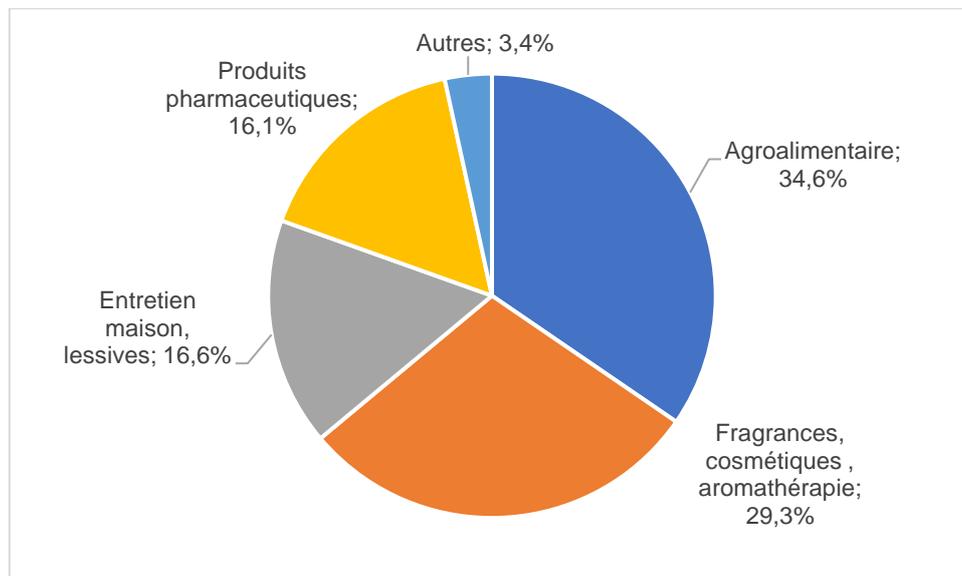


Figure 10 : Diagramme de répartition de la distribution des HE produites en France en 2017 d'après Quimdis 2017

- **Etude France AgriMer : marché des HE en pharmacies et parapharmacies (48,49)**

L'institut FranceAgriMer (FAM) a publié successivement en Janvier 2018 et 2019, deux études portant sur le marché des produits à base de plantes et notamment ceux de l'aromathérapie.

Elles ont été menées sur la base des données fournies par Openhealth qui récolte les données des ventes des produits pharmaceutiques au sein d'un échantillon de 50% des officines réparties sur le territoire français et de son partenaire IRI qui suit 670 parapharmacies. L'extrapolation des données au niveau national leur a permis d'établir des indications sur les tendances du marché. Les données présentées dans les tableaux VI à IX et les figures 11 à 16 sont tirées de ces 2 études. (48) (49)

Place de l'aromathérapie au sein du marché des produits à base de plantes :

La figure 11 et le tableau VI illustrent la répartition des parts de marché des produits à base de plante en 2017, ainsi que leur évolution 2016-2017. On peut voir que dans les 2 types de points de vente l'aromathérapie occupe la place majeure des ventes.

Le marché connaît une croissance générale mais elle s'avère plus importante en parapharmacie avec 17,7% d'évolution, contre 14,1% en pharmacie.

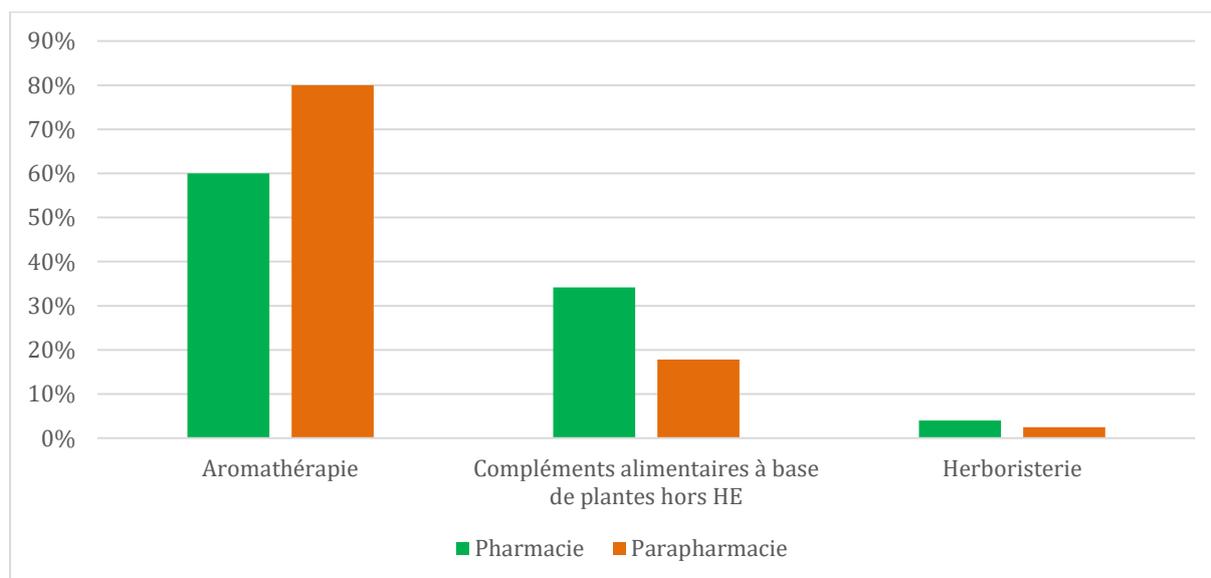


Figure 11 : Histogramme de répartition des parts de marché (en valeur) des produits à base de plantes en 2017.

Tableau VI : Parts de marché 2017 (en valeur) et évolution 2016-2017 des produits à base de plantes

	Pharmacie		Parapharmacie	
	Part marché 2017	Evolution 2016-2017	Part marché 2017	Evolution 2016-2017
Aromathérapie	60%	+14,1%	80%	+17,7%
Compléments alimentaires à base de plantes hors HE	34,2%	+1,16%	17,8%	+11%
Herboristerie (plantes sèches en vrac ou tisanes)	4%	-1,3%	2,5%	+2,5%

Ventes en valeur en pharmacie d'officine et en parapharmacie :

Le tableau VII et la figure 12 illustrent l'évolution et la répartition des ventes en valeur des HE unitaires et sous forme de complexes en pharmacie d'officine et en parapharmacie depuis 2012.

Tableau VII : Evolution et répartition des ventes en valeur des HE unitaires et en complexes en pharmacie d'officine et parapharmacie depuis 2012.

	VALEUR en Millions d'€					
	HE unitaires		Complexes d'HE		Total	
	Officine	Para	Officine	Para	Officine	Para
2012	35,3		73		108,3	
2016	49,8	8,2	117,4	17,9	167,2	26,1
2017	58	10	122,4	18,15	180,4	28,15
Evolution 5 ans	+64,3%		+67,7%		+66,6%	
Evolution 2016-2017	+14,1%	+17,7%	+4,1%	+1,5%	+7,9%	+7,8%

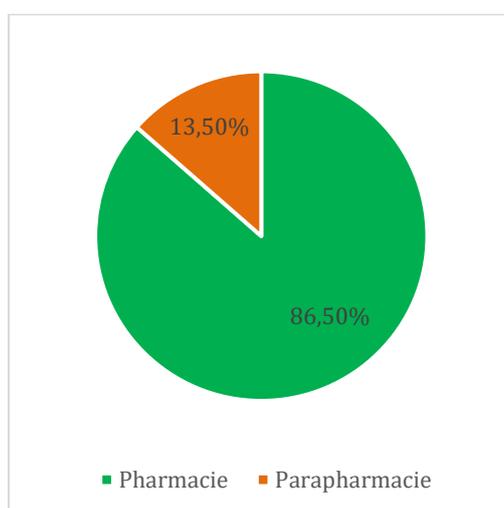


Figure 12 : Diagramme de répartition des ventes d'HE en valeur en pharmacie et parapharmacie en 2017

On observe depuis 5 ans une évolution positive du marché en pharmacie de plus de 60%. Les données sur cette même période ne sont pas disponibles pour les parapharmacies on peut uniquement comparer l'évolution 2016-2017.

Sur une année, on voit une évolution générale d'environ 8% que ce soit en pharmacie ou parapharmacie. Néanmoins des différences ressortent :

- la vente en officine représente 86,5% en valeur contre 13,5% pour les parapharmacies.
- l'évolution de la vente en valeur des HE unitaires semble augmenter de façon plus favorable en parapharmacie (+17,7%) par rapport aux pharmacies (+14,1%).
- à l'inverse, les complexes connaissent une meilleure évolution en pharmacie (+4,1%) qu'en parapharmacie (+1,5%).

Les huiles essentielles unitaires :

Le tableau VIII et la figure 13 présentent l'évolution et la répartition des ventes en volume pour les HE unitaires en pharmacie d'officine et parapharmacie.

Tableau VIII : Répartition des ventes en volume des HE unitaires en pharmacie et parapharmacie depuis 2012

	VOLUME en Litres des ventes d'HE unitaires		
	Officine	Para	Total
2012	50000		
2016	64203	15355	79558
2017	72628	18023	90651
Evolution 5 ans	+45,3%		
Evolution 2016-2017	+11,6%	+14,8%	+13,9%

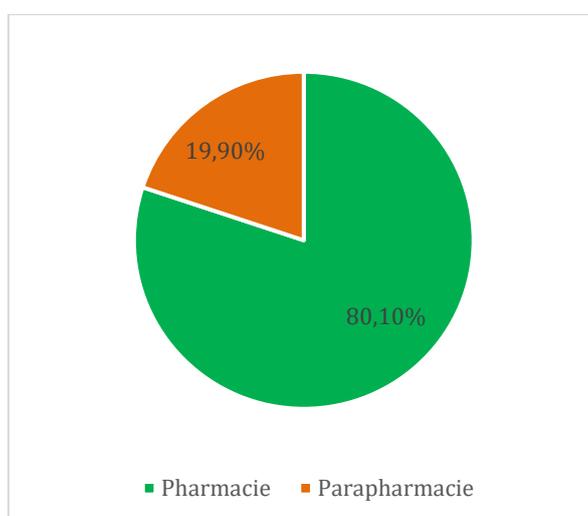


Figure 13 : Diagramme de répartition des ventes en volume des HE unitaires en pharmacie et parapharmacie

On observe que la vente en officine représente 80,1% en volume des ventes d'HE unitaires contre 19,9% pour les parapharmacies.

Ce marché est en hausse d'environ 14% sur l'année 2016-2017 et a connu une belle évolution depuis 5 ans en pharmacie avec +45,3% des ventes en volume.

Comme pour les ventes en valeur, l'évolution des ventes en volume connaît une meilleure évolution en parapharmacie (+14,8%) qu'en pharmacie (+11,6%).

Ces chiffres sont ensuite à rapporter au nombre total de pharmacies et parapharmacies. En effet, ces dernières sont 32 fois moins nombreuses.

Si on rapporte ces chiffres en volume annuel moyen par établissement on obtient un résultat de 3,35 litres/ an par pharmacie contre 26,9 litres/an par parapharmacie.

Il se vend donc 8 fois plus d'HE en volume/an dans une parapharmacie par rapport à une pharmacie.

Il faut toutefois noter qu'il existe une grande disparité dans la spécialisation des officines concernant l'aromathérapie, et que l'écart-type de cette moyenne est important.

- Les huiles essentielles les plus vendues

La figure 14 montre les volumes de ventes en litres des 10 huiles essentielles les plus vendues en pharmacie, en France, en 2016.

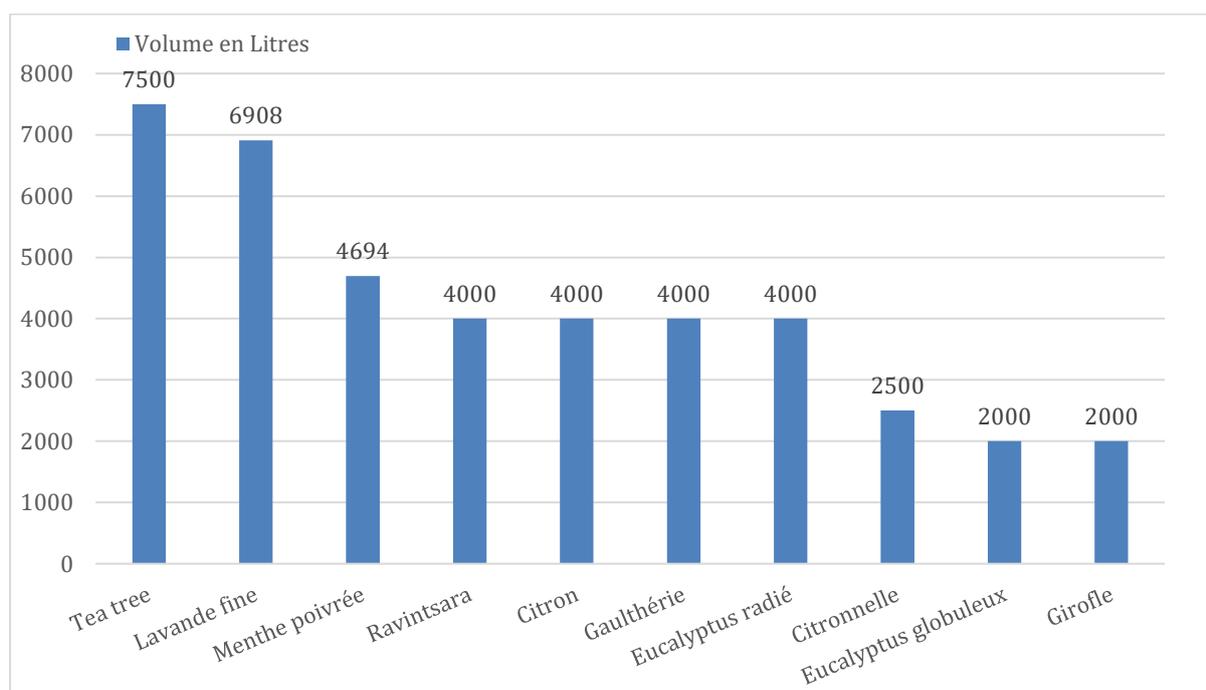


Figure 14 : Histogramme des 10 HE unitaires les plus vendues en pharmacie, en France, en 2016.

Deux huiles essentielles majoritaires se démarquent largement : le Tea tree et la Lavande fine. Viennent ensuite les HE de Menthe poivrée, Ravintsara, Citron, Gaulthérie et Eucalyptus radié, puis les HE de Citronnelle, d'Eucalyptus globuleux et de Girofle.

Il faut noter que pour les Eucalyptus les espèces n'ont pas toujours été spécifiées et ont alors été rassemblées dans une catégorie à part. On ne voit donc ici que les deux HE pour lesquelles la précision était donnée. Leur volume réel doit donc être un peu plus important et leur placement dans le classement un peu biaisé.

- Les huiles essentielles du monopole pharmaceutique

Les HE qui appartiennent au monopole représentent une part infime des ventes totales en volume. Ces ventes ne concernent que les HE d'Armoises, Hysope, Saugue officinale, Tanaisie et Thuya, et sont de :

- 10,2 L en 2015
- 15,8 L en 2016
- 26,5 L en 2017.

Même si on observe une augmentation importante entre 2015 et 2017 (+160%), ces ventes représentent seulement 0,03% des ventes totales en volume d'HE unitaires en 2017.

- Huiles essentielles unitaires d'origine biologique (bio) :

Le tableau IX décrit les proportions de ventes d'HE unitaires d'origine biologique en pharmacie et parapharmacie entre 2012 et 2017.

Tableau IX : Pourcentages de ventes d'HE unitaires d'origine biologique

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Pharmacie	37%	36%	36%	36,9%	38,5%	42%
Parapharmacie	NC	NC	NC	23,3%	24,9%	29,4%

On distingue que le marché était plutôt stable de 2012 à 2015 mais semble augmenter depuis 2016. Il faudrait suivre l'évolution des années postérieures pour savoir si celle-ci se confirme. On peut le supposer au regard de l'intérêt grandissant que porte le grand public aux produits biologiques en général (alimentation, cosmétiques...). Pour les HE c'est un critère particulièrement important qui influe sur leur qualité comme on l'a vu précédemment.

De façon générale, les HE bio sont plus vendues en pharmacie. On peut émettre deux hypothèses pour expliquer ces chiffres :

- une offre plus importante : induite par des choix plus éclairés de gammes bio qualitatives par les pharmaciens.
- une demande plus importante : induite par des clients plus orientés produits de santé et donc potentiellement plus qualitatifs.

Les complexes d'huiles essentielles :

Les complexes d'huiles essentielles correspondent à des produits contenant plusieurs huiles essentielles. Certains laboratoires vont jusqu'à revendiquer la présence de 41 HE dans leurs produits. Ils peuvent se présenter sous forme de pastilles, sirops, sprays, solutions pour inhalation, huiles de massages, roll-on...

Ils peuvent être utilisés dans de nombreuses indications pour :

- les affections ORL : nez, gorge, confort respiratoire, défenses naturelles, bronches, inhalations, toux, sinus...
- les affections articulaires et musculaires : antalgique, chauffant...
- assainir l'atmosphère
- les biocides et soulageants : poux, piqûres, antimoustiques, antibactériens, acariens...
- relaxer : sommeil, stress, détente, cocooning, méditation...
- le confort urinaire
- une action minceur : anticellulite...
- autres ...

Les figures 15 et 16 illustrent le marché des complexes d'HE en valeur, en pharmacie et parapharmacie, en fonction de leurs indications sur la période 2015-2017.

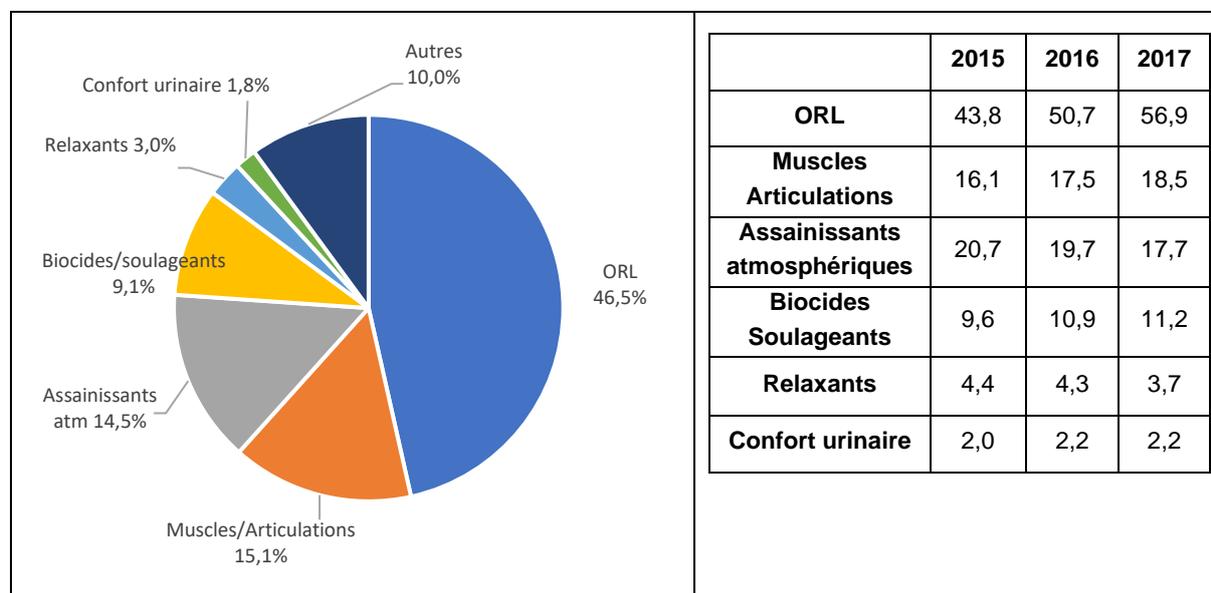


Figure 15 : Répartition des ventes de complexes en fonction de l'indication en pharmacie en 2017 en % et tableau de données 2015-2017 en M€.

En pharmacie, les complexes à visée ORL sont largement majoritaires. Ils sont souvent conseillés par les pharmaciens pour répondre à des demandes spontanées

d'automédication pour des affections bénignes, débutantes ou en complément de traitements médicamenteux.

Ce sont des indications qui méritent une bonne connaissance de l'état de santé du patient pour bien les conseiller et éviter les contres indications notamment pour les asthmatiques. Le pharmacien est donc l'acteur privilégié pour distribuer ces complexes.

C'est également cette catégorie qui a connu la plus forte augmentation en valeur entre 2015 et 2017.

Sur la même période, les sprays assainissants connaissent une légère diminution. Les autres catégories sont plutôt stables.

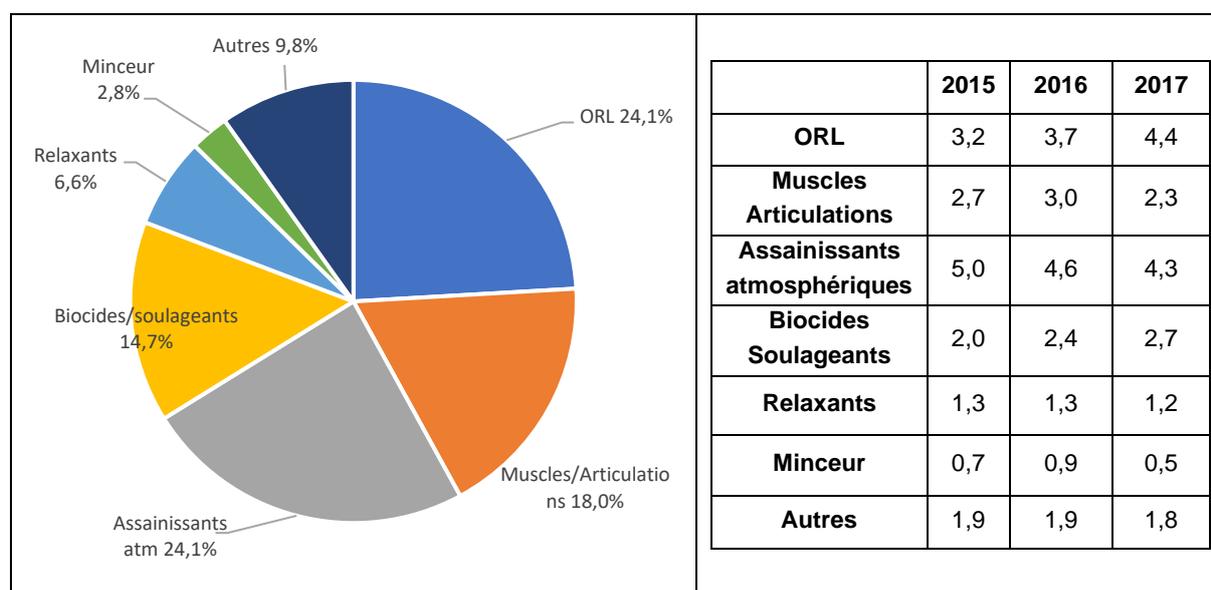


Figure 16 : Répartition des ventes de complexes en fonction de l'indication en parapharmacie en 2017 en % et tableau de données 2015-2017 en M€.

En parapharmacie, la répartition des différentes catégories est beaucoup plus homogène.

Les ventes par catégories semblent assez stables entre 2015 et 2017. Seule la catégorie ORL montre une légère hausse.

- **Revue « Pharmacien manager » : marché des HE en pharmacie**

La revue « Pharmacien manager » du mois de Mars 2019 publiait une étude du marché de l'aromathérapie s'appuyant sur des chiffres de la coopérative Ospharm qui suit les ventes de 5500 pharmacies. (50)

Elle porte notamment sur la répartition du marché (en valeur) de l'aromathérapie par forme galénique représenté par le diagramme en figure 17. Les 4 qui ressortent sont

les formes orales (33% du chiffre d'affaire de l'aromathérapie), les formes topiques (29,6%), buccales et nasales (19,3%) et atmosphériques (18%) les autres voies non détaillées ne représentent que 0,1%.

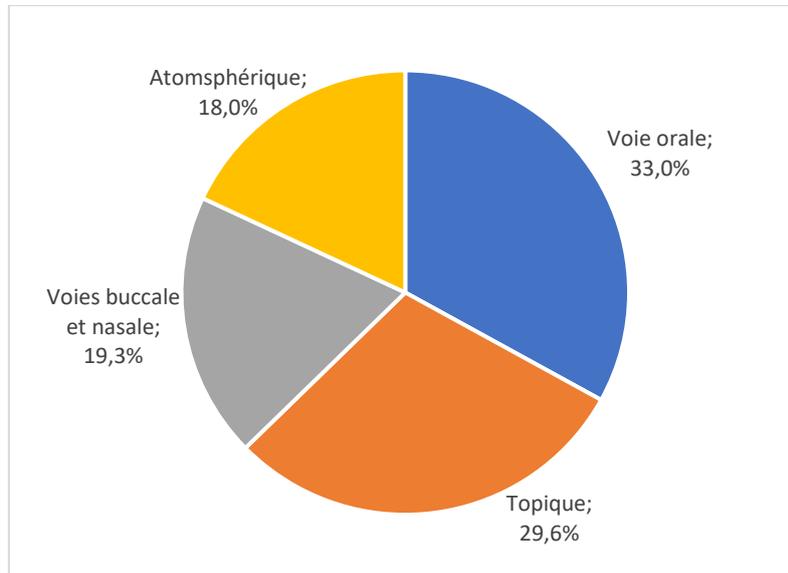


Figure 17 : Diagramme de répartition des ventes en pharmacie d'aromathérapie en fonction de la galénique en 2018

Parmi les 5 produits leaders du marché en valeur on retrouve :

- 1 spray assainissant qui représente à lui seul 6% du marché,
- 2 sprays nasaux (5,6% du marché),
- 1 roller articulaire (2%),
- 1 complément alimentaire nez-gorge (1,8%).

- **Etude de Benoit GABORIEAU sur les habitudes de consommation des HE au niveau départemental :**

Dans le cadre d'une thèse d'exercice en pharmacie d'officine soutenue en 2015, M. Gaborieau a étudié les habitudes de consommation des HE au sein du département de la Vienne. L'étude reposait sur un questionnaire proposé au sein d'officines du département auprès de 120 individus. Elle est donc peu puissante et biaisée par son lieu de prospection, mais elle permet tout de même d'en tirer des tendances. (51)

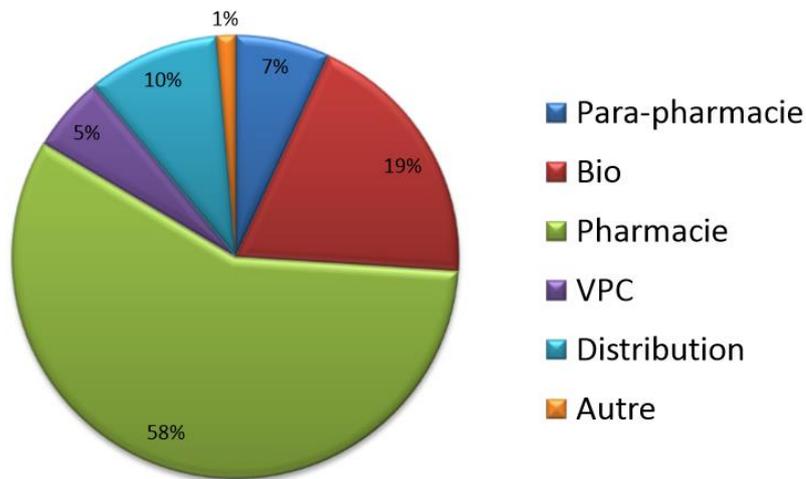


Figure 18 : Diagramme de répartition des lieux d'achat des HE dans la Vienne (51)

La figure 18 décrit la répartition des lieux d'achat des HE dans ce département. Il apparaît que les pharmacies sont les lieux privilégiés par la population (58%). Elle révèle également que le 1^{er} critère de choix des patients est l'aspect sécuritaire (44%).

En ce qui concerne le conseil, le pharmacien est largement plébiscité (49%) comme le montre la figure 19. On constate d'ailleurs qu'il est le rare interlocuteur actif des consommateurs, les autres sources d'information étant principalement des ouvrages (16%) ou des sites internet (20%).

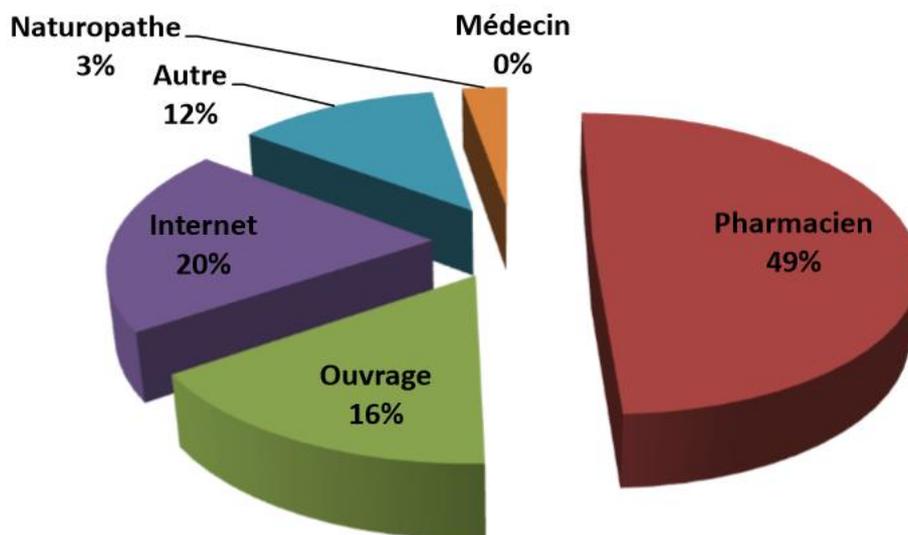


Figure 19 : Sources d'information concernant l'usage d'HE pour les utilisateurs de la Vienne (51)

DEUXIÈME PARTIE : Toxicité des huiles essentielles

2.1 Utilisations aberrantes relatées par les médias, le net, les publicités

Avec l'intérêt grandissant de la population pour les produits naturels, certains y voient des produits miracles avec pourtant des propriétés pas toujours démontrées et surtout des toxicités souvent sous estimées voire méconnues.

Les patients font très souvent l'amalgame entre naturel et sans danger. Or la plupart des drogues les plus puissantes ont été découvertes au sein de végétaux et sont donc d'origine naturelle.

Internet et les différents moyens de diffusion qu'il propose (sites, blogs, réseaux sociaux, forums...), fait apparaitre de plus en plus de personnes dénuées de connaissances botaniques, chimiques, pharmacologiques qui préconisent l'utilisation des HE pour des indications aberrantes, voire dangereuses. Certains vont même jusqu'à les conseiller au détriment de traitements allopathiques prescrits par des professionnels de santé.

Pour susciter l'intérêt des consommateurs, certains fabricants de produits surfent également sur l'aromathérapie.

Je relate ici 3 exemples d'utilisations aberrantes relevées parmi beaucoup d'autres.

2.1.1 Les 10 utilisations du Vicks VapoRub®

En Octobre 2017 « Le Quotidien du Pharmacien » relatait une mise en garde du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) d'Angleterre dans le journal « Dailymail » concernant un mésusage dangereux du médicament Vicks VapoRub®. (52)

Ce médicament est habituellement indiqué en cas de rhume pour dégager les voies respiratoires, et ne présente aucun danger dans la limite des recommandations d'usage. Sa composition est la suivante : (pour 100 g de pommade)

- camphre 5,00 g
- térébenthine (essence de) 5,00 g
- lévomenthol 2,75 g
- huile essentielle d'eucalyptus 1,50 g
- thymol 0,25 g

- excipients : huile essentielle d'écorce de cèdre, vaseline

Son utilisation peut se faire en application cutanée à partir de 6 ans (une cuillère à café rase une à deux fois par jour) et en inhalation à partir de 12 ans.

Des forums santé grand public suggèrent de l'utiliser sur les parties génitales (vagin, clitoris, pénis) afin de :

- booster et ressentir des sensations qui stimuleraient leur excitation,
- nettoyer et donner un parfum agréable à leurs parties intimes.

Selon le RCOG l'utilisation intime du médicament favorise le risque d'infection en déséquilibrant la flore vaginale. De plus cet usage pourrait entraîner des retards de diagnostic par un gynécologue pour les femmes souhaitant combattre les mauvaises odeurs au niveau de leur intimité. En effet, il s'agit souvent d'un symptôme de vaginoses bactériennes ou parasitaires (dont certaines sont des IST) qui nécessite la mise en place de traitements antibiotiques ou antiparasitaires.

En me penchant sur ce sujet, j'ai trouvé de multiples aberrations sur le sujet, sur des forums mais aussi sur des sites de « santé » qui vantent l'utilisation hors AMM de ce médicament. Voici des extraits d'un article particulièrement marquant qui a été publié en Novembre 2018 sur « amelioresasante.com » et qui était toujours consultable au 4 Aout 2020 : (53)

« Le Vicks VapoRub est un onguent courant depuis plusieurs décennies pour soulager la toux et les autres symptômes d'un rhume. Dans cet article, nous vous présentons 10 utilisations surprenantes du Vicks VapoRub auxquelles vous n'auriez pas pensé. »

« Soulager les douleurs de pieds » : « appliquer une bonne quantité de Vicks VapoRub sur les deux pieds en faisant un massage doux. Faites-le avant d'aller dormir et couvrez avec des chaussettes. ».

« Soulager les maux de tête » : « appliquer un peu de Vicks VapoRub sur le front ».

« Lutter contre les points noirs et les boutons d'acné » : « appliquer une petite quantité de cet onguent sur la zone »

« Lutter contre la fatigue musculaire » : « soulager les muscles endoloris » « appliquer sur les zones affectées et faire un massage doux ».

« Soulager les brûlures » : « Que ce soit les brûlures causées par le soleil, par de l'huile bouillante ou n'importe quel autre élément, le Vicks VapoRub peut aider à soulager la douleur et à cicatriser. »

« Repousser les moustiques » : « Les moustiques n'aiment pas du tout la forte odeur que libère le Vicks VapoRub » « Appliquez-vous simplement le produit quand vous êtes dans des lieux où il y a des moustiques. Ou bien appliquez-en sur la zone affectée si vous les moustiques vous ont déjà piqué. »

« Réduire les rougeurs de la peau irritée » :

« soigner les rosaces ou les taches rouges de la peau. Appliquez tout simplement une bonne quantité de Vicks VapoRub sur la zone avant de dormir. Et appliquez également une autre couche au moment de vous lever. »

« Soulager les lèvres gercées »

« Pour éliminer la peau sèche de nos lèvres et les hydrater profondément, vous devez appliquer un peu de Vicks VapoRub sur vos lèvres à chaque fois que vous remarquez qu'elles se sont asséchées. »

« Lubrifier les gonds de porte »

« Une crème réductrice maison »

« allié pour brûler des graisses dans les zones compliquées comme par exemple les jambes et le ventre. » « lutter contre l'accumulation de graisse » « éliminer la cellulite et pour raffermir les tissus de la peau » « réduire le double menton, avoir un ventre plus plat et réduire le diamètre des cuisses ».

« Préparez une crème avec du Vicks VapoRub, du camphre, du bicarbonate de soude et un peu d'alcool.

« Quand votre crème est prête, appliquez-la sur les zones que vous souhaitez. » « Puis couvrez-les avec du plastique de couleur noire ou une gaine qui rehausse votre silhouette »

« Nous vous avons présenté 10 utilisations surprenantes du Vicks VapoRub, allez-vous les essayer ? »

On ose espérer que NON !

Mais les quelques commentaires semblent montrer l'enthousiasme de certains vis-à-vis de ces utilisations hors AMM. Toutefois une femme s'étonne après l'utilisation sur sa lèvre supérieure dans le but de masquer les odeurs diverses (cuisine, gaz) de présenter des maux de tête le matin au réveil, mais sans inquiétude particulière de sa part.

Toutes ces allégations sont complètement dénuées de preuves scientifiques. C'est souvent uniquement l'effet chauffant de la pommade qui est utilisé comme argument à son efficacité et le côté émollient de la vaseline.

Mais au-delà d'une absence d'efficacité prouvée le problème réside surtout dans les contre-indications à l'utilisation de ce médicament qui sont ici oubliées voire mises à

profit et qui risquent de provoquer des effets indésirables de type dermocausticité et neurotoxicité par :

- application au niveau du visage,
- application au niveau des muqueuses,
- application sur peau irritée, infectée voire même brûlée (par brûlure chimique ou mécanique),
- application sur des zones étendues,
- couverture du site d'application,
- applications prolongées dans le temps.

Voici une sélection des parties du résumé des caractéristiques du produit (RCP) allant à l'encontre des préconisations de ce site : (54)

Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- dermatoses et lésions cutanées en évolution,
- en raison de la présence de terpènes et de leur effet abaissant le seuil épileptogène, ce médicament ne doit jamais être administré chez l'enfant de moins de 6 ans chez l'adulte et l'enfant ayant des antécédents de convulsions ou de l'épilepsie

Mises en garde spéciales

Cette spécialité contient, des dérivés terpéniques (camphre, menthol, thymol, huiles essentielles d'eucalyptus et de térébenthine), qui peuvent abaisser le seuil épileptogène.

En outre, en cas d'administration supérieure aux doses préconisées ou de non-respect des conseils d'utilisation, des effets neurologiques à type d'agitation et confusion peuvent survenir notamment chez les sujets âgés ainsi que des convulsions. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.

Afin de limiter les risques d'effets indésirables, il convient de respecter strictement la posologie et les conseils d'utilisation, en particulier :

- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps,
- ne pas appliquer sur peau lésée (risque d'augmentation du passage systémique des principes actifs),
- ne pas poursuivre le traitement au-delà de 3 jours.

Précautions d'emploi :

- Éviter tout contact avec les yeux, les muqueuses, la peau irritée et les plaies.
- Le produit ne doit jamais être avalé, appliqué au niveau des narines, des yeux, de la bouche ou du visage.
- Ne jamais appliquer de pansement ou de bandage sur le site d'application. Ne jamais couvrir le site d'application avec un vêtement chaud ou toute autre source de chaleur.

2.1.2. Gels désinfectants anti COVID-19

En Mars 2020, la pandémie de COVID-19 atteignait la France. La forte demande, le manque de stocks, et la mise à l'arrêt de nombreuses industries ont provoqué une pénurie de gels et solutions hydroalcooliques (GHA et SHA), qui représentent pourtant une protection indispensable à la limitation de la propagation du virus.

Face à cette pénurie de nombreuses solutions alternatives ont été proposées. L'OMS a diffusé 2 formulations approuvées de SHA afin que les pharmacies et certaines industries autorisées puissent en fabriquer.

Devant cette recommandation, beaucoup de particuliers se sont également improvisés chimistes et se sont mis en tête de fabriquer eux même leur gel hydroalcoolique sans toujours suivre la formulation officielle.

Là encore certains sites « santé », « nature » ou blogs ont proposé des solutions naturelles sans preuve d'efficacité.

En effet, bien que certaines HE aient montré des propriétés antivirales dans certains cas, aucune étude n'a pour l'instant été réalisée sur le SARS-CoV-2. En l'absence de preuve aucune instance scientifique ne recommande pour l'instant leur utilisation dans ce cadre. Face à une crise sanitaire de cet ordre, il faut privilégier les solutions qui ont démontré leur efficacité afin de limiter la propagation du virus.

A titre d'exemple, nous pouvons présenter un site « blog.passion-huiles-essentielles.fr » qui proposait une liste de gels « désinfectants » sans alcool dont celui de la figure 20 : (55)

« Certaines personnes supportent mal les gels contenant de l'alcool, notamment les personnes du corps médical qui doivent très souvent se désinfecter les mains. Si vous faites partie des personnes ayant une utilisation fréquente de ce type de désinfectant, optez plutôt pour les gels sans alcool, plus doux pour la peau. »

Le site proposait ainsi différentes formules avec 1 à 2% d'HE parmi lesquelles le Tea tree, le Ravintsara, l'Eucalyptus radié, le Géranium.

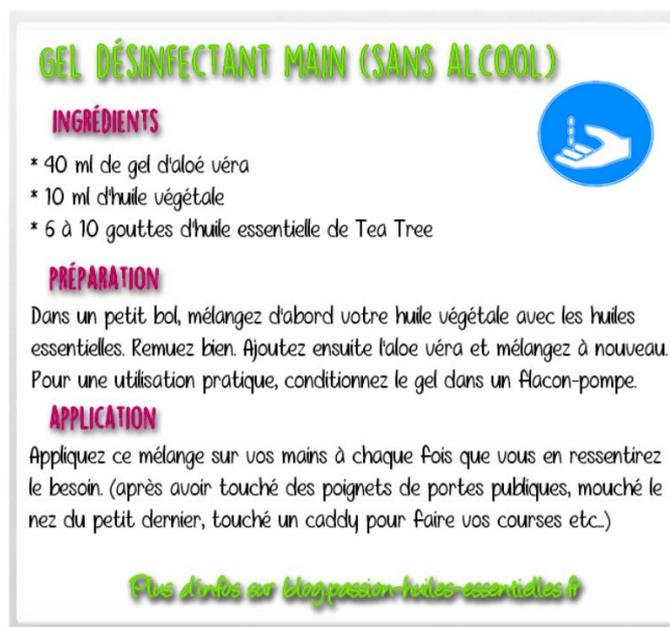


Figure 20 : Recette d'un gel proposé par le site blog.passion-huiles-essentielles.fr
(55)

Sans alcool, le gel n'a effectivement plus d'action asséchante sur l'épiderme, mais il n'a surtout plus aucune activité antivirale !

Ce type de formulation met en danger les personnes qui pensent alors être protégées et protéger les autres, alors qu'en fait, ils utilisent un produit totalement inefficace sur les agents pathogènes. C'est d'autant plus dommageable s'il s'agit de personnels soignants !

D'autres sites proposent des formulations avec de l'alcool, mais ajoutent un ensemble d'HE au mélange. On retrouve souvent le Tea tree et l'Eucalyptus mais aussi le Citron sans rappel sur sa toxicité cutanée.

Or, au vu du nombre de fois par jour où les travailleurs non confinés sont amenés à utiliser du gel hydroalcoolique, et l'arrivée des premiers soleils à cette période, il semble important de le notifier, car les mains sont facilement exposées. (Par exemple des routiers ou des livreurs, qui passent la journée les mains sur le volant exposées au soleil derrière un pare-brise).

2.1.3. Lessive aromathérapie sans huile essentielle

Une grande marque de produits ménagers a commercialisé une gamme de lessives en présentant expressément dans les noms et les emballages le terme d'aromathérapie sous-entendant pour le consommateur que celles-ci contiennent des HE et présentent des propriétés liées à leur présence.

Découvrez Super Croix Aromathérapie Bali : Lotus et Patchouli**

En plus de vous assurer une propreté impeccable dès 30°C, Super Croix Aromathérapie Bali vous fait vivre une expérience sensorielle unique ! Le parfum frais Lotus et Patchouli** enrichi aux huiles essentielles, offre à votre linge un vrai moment d'évasion à chaque lavage !

Recommandations de Dosage

	6-8 kg		4-5 kg	
Dureté de l'eau	Sale	Très Sale	Sale	Très Sale
Peu et moyennement dure	75 ml	100 ml	50 ml	75 ml
Dure et très dure	100 ml	150 ml	75 ml	100 ml

MAXI : Dose + 50ml Lavage à la main : 25 ml pour 10L d'eau

Composition

Super Croix Bali contient entre autres composés : (Règlement Détergents (CE) n°648/2004)

Moins de 5 % : Savon, Agents de surface non ioniques, Phosphonates

De 5% à moins de 15% : Agents de surface anioniques

Contient également : Azurants optiques, Enzymes, Parfums, Hexyl cinnamal, Agents de conservation, Benzisothiazolinone, Methylisothiazolinone.



Composition

Super Croix Bali contient entre autres composés : (Règlement Détergents (CE) n°648/2004)

Moins de 5 %	Savon, Agents de surface non ioniques, Phosphonates
De 5% à moins de 15%	Agents de surface anioniques

Contient également : Azurants optiques, Enzymes, Parfums, Hexyl cinnamal, Agents de conservation, Benzisothiazolinone, Methylisothiazolinone.

gé dans une armoire. ** parfum de synthèse.

Super Croix Bali
Produit d'entretien du linge

ATTENTION. Contient Methylisothiazolinone. Peut provoquer une allergie cutanée. Provoque une sévère irritation des yeux. En cas de consultation d'un médecin, garder à disposition le récipient ou l'étiquette.

Tenir hors de portée des enfants.

Porter des gants de protection/ un équipement des yeux. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Laver abondamment à l'eau. EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. Si l'irritation oculaire persiste: consulter un médecin. Eliminer le contenu/récipient en accord avec les règles en vigueur dans votre région.

Distribué par :
Henkel France, 161 Rue de Sully,
92 100 Boulogne-Billancourt.
Tel : 09 69 32 04 10 APPEL NON SURTAXE

ASTUCES POUR ECONOMISER DE L'EAU DE L'ENERGIE, DU CO2 ET DE L'ARGENT

- Enter de suite dans la machine
- Respecter les instructions de dosage
- Laver à bonne température
- Essayer les matières écolabellées - trier et utiliser une sécheuse

WWW.CLEANRIGHT.EU

1,95€

Ce produit craint le gel
UFI: 1J00-POCN-T001-872H

PENSEZ AU TRI! **FLACON ET SON BOUTON EN PLASTIQUE** **A RECYCLER**

CONSULTEZ VOTRE MARCHÉ LOCALMENT - WWW.COMINGESDETRI.FR

WWW.CLEANRIGHT.EU

A votre écoute 09 69 32 04 10
Appel non surtaxé
www.labelleadresse.com
www.supercroix.fr

Mêmes contacts pour le personnel médical

Figure 21 : Etiquetage de la lessive « Super Croix Aromathérapie Lotus et Patchouli »

Or lorsqu'on regarde de plus près l'étiquetage proposé en figure 21, une première chose interpelle : « le parfum frais de Lotus et Patchouli** enrichi aux huiles essentielles » « ** Parfum de synthèse ».

On se rend alors compte que la majeure partie des parfums ne sont pas constitués d'HE mais sont des parfums de synthèse « enrichis » en HE.

Comme la réglementation impose l'inscription des HE à la liste des composants des produits détergents on pense donc pouvoir trouver une trace de ces dernières dans l'encadré de composition. Il n'en est rien. Aucune HE n'entre dans la composition de cette lessive.

On y retrouve seulement de l'«hexyl cinnamal» soit l'hexyl cinnamaldéhyde qui est un additif courant dans l'industrie du parfum et des cosmétiques en tant que substance aromatique. C'est un composant de l'huile essentielle de camomille, mais ce n'est pas une HE. C'est une molécule qui entre dans la composition d'HE.

Ce composant est considéré comme allergène.

Cet exemple met en avant l'utilisation marketing abusive des HE, de leurs propriétés et de leur côté naturel par les industriels. L'objectif étant clairement de profiter de l'engouement des consommateurs pour ces produits afin de vendre davantage.

2.2 Toxicité et effets secondaires indésirables

Face à des dérives de consommation, il est important de rappeler que les HE dévoilent des compositions qui leur confèrent des activités pharmacologiques et donc des effets indésirables, voire même des toxicités.

2.2.1 Notions générales

« On dit d'une substance qu'elle est un poison ou un toxique lorsque, après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit – à une dose relativement élevée (en une fois ou en plusieurs fois très rapprochées) ou par petites doses longtemps répétées –, elle provoque, dans l'immédiat ou après une phase de latence plus ou moins prolongée, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou de plusieurs fonctions de l'organisme pouvant aller jusqu'à leur suppression complète et amener la mort. » (Universalis, encyclopédie) (56)

D'une façon préliminaire, les HE sont à considérer comme des produits de santé potentiellement toxiques. La toxicité d'une HE dépendra de sa composition chimique, des doses administrées, de la fréquence et de la durée d'exposition. Elle est aussi influencée par l'âge du patient (les âges extrêmes étant plus sensibles) et l'état de santé général du patient.

a) Toxicité aiguë

La toxicité aiguë correspond à l'apparition immédiate d'effets indésirables face à l'exposition excessive à une (ou plusieurs) dose(s) sur un court laps de temps (24h).

Elle se manifeste par des symptômes plus ou moins généraux tels que des :

- troubles digestifs : nausées, vomissements ;
- troubles respiratoires : tachypnée ;
- troubles neurologiques : agitation/léthargie, convulsions, coma ;
- éruptions cutanées ;
- atteintes organiques.

b) Toxicité chronique

C'est un effet de long terme après une administration répétée de doses usuelles, qui vont plutôt provoquer des atteintes organiques.

c) DL50 et NOAEL

Pour certaines HE ou pour certains de leurs composants pris individuellement, des tests de toxicologie ont été réalisés sur l'animal (lapin, souris ou rat en général) ou parfois chez l'homme lors d'autopsies après décès suite à l'exposition à un composant. Ils ont permis de référencer des données d'évaluation.

Les références obtenues à partir du modèle animal sont des indicateurs. Les animaux utilisés permettent en général une bonne prédiction chez l'homme. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'il peut exister une variabilité inter-espèce.

• DL50

La dose létale 50 (DL50) (ou dose létale médiane) est la dose administrée en une prise qui entraîne le décès de 50% des sujets exposés. C'est un repère intéressant pour qualifier la toxicité aiguë d'une substance. Plus la DL50 est basse, plus la substance est nocive.

Il peut exister plusieurs DL50 pour une même substance en fonction de la voie d'administration.

Pour leur interprétation on peut comparer les DL50 entre elles pour avoir une relativité entre 2 substances mais on peut aussi utiliser une échelle. Celles de Gosselin, Smith et Hodge (tableau X) ou de Hodge et Sterner (tableau XI) sont les plus utilisées.

Les HE sont pour la plupart légèrement toxiques. La plus toxique est l'huile essentielle de Boldo (*Peumus boldus Mol.*) avec une DL50 orale = 130 mg/kg. Quelques exemples sont proposés dans le tableau XII.

Tableau X : Classes de toxicité d'après l'échelle de Gosselin, Smith et Hodge

Dose orale probablement mortelle (humain)	Classe de toxicité
Moins de 5 mg/kg	Super toxique
De 5 à 50 mg/kg	Extrêmement toxique
De 50 à 500 mg/kg	Très toxique
De 500 à 5 000 mg/kg	Modérément toxique
De 5 000 à 15 000 mg/kg	Légèrement toxique
Plus de 15 000 mg/kg	Très peu toxique

Tableau XI : Classes de toxicité d'après l'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

Tableau XII : Exemples de DL₅₀ orales chez le rat ou le lapin (9)

Classes de toxicité d'après l'échelle de Hodge et Sterner	Huile essentielle et DL ₅₀ orale
Modérément toxique (50-500mg/kg)	<i>Peumus Boldus Molinus</i> (Boldo) 130mg/kg <i>Chenopodium ambrosioides L.</i> (Chénopode) 255mg/kg <i>Artemisia herba alba</i> Asso (Armoise blanche) 370mg/kg <i>Mentha pulegium L.</i> (Menthe pouliot) 400mg/kg
Légèrement toxique (500 à 5 000 mg/kg)	<i>Acorus Calamus L.</i> (Calamus) 777mg/kg <i>Thuya occidentalis L.</i> (Thuya) 830mg/kg <i>Artemisia absinthium L.</i> (Absinthe) 850mg/kg <i>Tanacetum vulgare L.</i> (Tanaisie vulgaire) 1150mg/kg <i>Hyssopus officinalis L.</i> (Hysope officinale) 1400mg/kg <i>Gaultheria procumbens</i> (Gaulthérie couchée) 1400mg/kg <i>Commiphora myrrha</i> (Myrrhe amère) 1700mg/kg <i>Malaleuca alternifolia</i> (Arbre à thé) 1900mg/kg

- **NOAEL**

Le NOAEL (Non Observed Adverse Effect Level) est une autre unité de mesure en toxicologie. Il s'agit de la dose d'une substance jusqu'à laquelle aucun effet indésirable ou nocif n'est observé. Cet indicateur est plutôt utilisé dans le cadre d'intoxications chroniques. Le tableau XIII présente quelques exemples se rapportant aux huiles essentielles ou certains de leurs composants.

Tableau XIII : Exemples de NOAEL pour quelques molécules ou HE (57)

Toxicité d'organe	Molécule ou HE	NOAEL	Modèle expérimental
Néphrotoxicité	Isobornyl acetate	15 mg/kg	Rongeur, voie orale
	3-octanol	25 mg/kg	
Neurotoxicité type convulsions	HE de Menthe poivrée (pulégone et menthone)	40mg/kg/jour	Rat, voie orale
	Thujone	10mg/kg 5mg/kg	Rat ♂, voie orale Rat ♀, voie orale
Reproduction	β-Pinene	43 mg/kg/jour 93 mg/kg/jour 99 mg/kg/jour	Rat, voie orale Souris, voie orale Hamster, voie orale
	Citral	60 mg/kg/jour	Rat, voie orale
Carcinogène	β-asarone	20 mg/kg	Rat, voie orale

d) Effets cumulatifs

- Stockage lipophile :

Comme beaucoup de substances lipophiles, les HE peuvent être stockées de façon transitoire dans différents tissus et particulièrement dans les cellules adipeuses. Cela a pour conséquences de limiter leur élimination, de prolonger leur présence dans l'organisme et donc potentiellement de provoquer des intoxications chroniques. Ce phénomène est principalement retrouvé avec les HE riches en cétones.

- Métabolisme hépatique :

Les mécanismes de métabolisation hépatiques sont enzymatiques et saturables. L'utilisation fréquente ou à haute dose d'HE peut saturer les capacités hépatiques et

ainsi aboutir à une accumulation de molécules ou de leurs métabolites toxiques. Il peut alors y avoir des répercussions organiques locales au niveau hépatique ou plus généralisées au niveau d'autres organes.

Les phénols sont particulièrement concernés par ce phénomène.

- Prévention :

Afin d'éviter ces effets cumulatifs, il est préférable de limiter les traitements à 7 jours maximum. Pour les traitements de longue durée il est recommandé de faire des pauses thérapeutiques avec un arrêt du traitement de 2 jours par semaine ou d'1 semaine après 3 semaines consécutives de traitement.

2.2.2 Familles chimiques, propriétés et toxicités générales associées (4,8,9,58,59)

Les familles chimiques sont décrites dans cette partie avec leurs propriétés thérapeutiques générales et leurs toxicités. Il est important de garder à l'esprit que l'HE n'est pas un mélange homogène d'une même molécule mais qu'il s'agit d'un mélange complexe qui associe de nombreuses familles chimiques en proportions variables. Cet ensemble complexe doit nous faire définir la notion de totum.

Le totum est une notion de phytothérapie. C'est le principe d'utiliser la plante dans son intégralité, pour conserver le tri et le dosage moléculaire qui s'est affiné tout au long de l'évolution de l'espèce dans le temps. La composition complexe ainsi préservée permettrait d'obtenir des synergies, des limitations de toxicité et des propriétés qui n'existeraient pas avec des molécules prises individuellement. Les avis divergent quant à l'application de cette notion aux HE. Michel Faucon, par exemple, estime qu'elle s'y applique. D'autres auteurs évoquent plutôt des synergies entre molécules d'un mélange complexe, puisque la plante n'est pas utilisée dans sa totalité et réservent la notion de totum à la phytothérapie.

La biosynthèse des HE suit 2 voies de synthèse des molécules aromatiques présentées dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Familles de molécules issues des deux voies de biosynthèse des HE

	Voie des terpénoïdes	Voie du shikimate
Précurseurs	Acide mévalonique (MVA) ↓ Isopentényl pyrophosphate (IPP) ↓ Terpènes	Phospho-énol pyruvate (PEP) ↓ Acide shikimique ↓ Phénylpropanoïdes
Principales familles de molécules formées	Hydrocarbures terpéniques Cétones Esters Aldéhydes Oxydes terpéniques Phénols terpéniques	Phénols Acides Coumarines Aldéhydes aromatiques Lactones Méthyl-éthers

Les tableaux XV à XXVIII font la synthèse des propriétés et toxicités générales en fonction des familles chimiques et leurs molécules retrouvées dans les HE.

a) Hydrocarbures terpéniques

Ce sont des dérivés de l'isoprène C₅H₈. Ils sont produits par de nombreuses plantes, en particulier les conifères et les agrumes. Ils comportent un squelette à 10 carbones pour les monoterpènes et à 15C pour les sesquiterpènes (soit 3 unités isopréniques). On peut les retrouver sous formes saturées, insaturées, linéaires ou cycliques. Ils peuvent se dégrader par polymérisation. Ils ont un suffixe en «-ène».

Tableau XV : Propriétés et toxicités générales des hydrocarbures terpéniques dans les HE

FAMILLES CHIMIQUES		Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
TERPÈNES	Monoterpènes	Camphène Carène Limonène Myrcène Ocimènes α- et β-Pinènes Sabinène Terpinènes	Pin sylvestre à α- et β-pinènes (<i>Pinus sylvestris</i>) Citron jaune à limonène (<i>Citrus limonum</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toniques et stimulants généraux ▪ Stimulent les glandes à mucines : effet décongestionnant ▪ Expectorants bronchiques ▪ Antiseptiques atmosphériques ▪ Cortison-like (anti-inflammatoire) ▪ Lymphotoniques (pinène) ▪ Immunostimulants 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermocaustiques (paracymène et pinènes) : Agressifs pour les muqueuses Allergies de contact (limonène) ▪ Néphrotoxiques (Thérébentine et Genévrier) : stimulation des néphrons ▪ Bioaccumulation dans les tissus adipeux
	Sesquiterpènes	Chamazulène Curcumènes Farnésènes β-caryophyllène	Hélichryse italienne à curcumène (<i>Helichrysum italicum</i>) Gingembre à zingiberène (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) Cèdre de l'Atlas à himachalène (<i>Cedrus atlantica</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiinflammatoires ++ ▪ Calmants + ▪ Décongestionnants veineux et lymphatiques ▪ Hypotenseurs légers ▪ Antiallergique (Chamazulène) 	<p>Pas de toxicité connue à doses thérapeutiques. Excellente tolérance cutanée</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'association du chamazulène avec des cétones peut donner un effet emménagogue

b) Phénols

Les phénols sont des alcools aromatiques composés d'un cycle benzénique avec une fonction hydroxyle (-OH). Ils ont un suffixe en «-ol». Ce sont les molécules les plus présentes dans les compositions d'HE après les hydrocarbures terpéniques.

Tableau XVI : Propriétés et toxicités générales des phénols dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
PHENOLS	Carvacrol Chavicol Isoeugénol Thymol Eugénol	Thym à thymol (<i>Thymus vulgaris sb thymol</i>) Sarriette des montagnes à carvacrol (<i>Satureja montana</i>) Origan compact à carvacrol et thymol (<i>Origanum compactum</i>) Girofle à eugénol (<i>Eugenia caryophyllata</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-infectieux les plus puissants par destruction de leurs membranes cellulaires et dénaturation des protéines ▪ >92% des bactéries pathogènes y sont sensibles et action anti-toxines ▪ Virucides, fongicides et parasitocides ▪ Immunostimulants ▪ Anti-inflammatoires ▪ Antalgiques ▪ Toniques généraux et du SNC + ▪ Hyperthermisants et hypertensifs ▪ Positivants <p>Eugénol (proche methyl-ether) : Antispasmodique + Antiagrégant plaquettaire Le moins toxique des phénols</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dermocaustique : à diluer à 10% et appliquer localement • Limiter les diffusions aériennes • Hépatotoxique à haute dose ou en utilisation prolongée (> 6 jours) sans hépatoprotecteur. (Risque de saturation de la sulfoconjugaison) <p>CI Femmes enceintes, allaitantes, enfants <7ans</p>

c) Alcools

Les alcools sont des dérivés terpéniques fonctionnalisés par une fonction hydroxyle (-OH). Ils peuvent être cycliques et ont un suffixe en «-ol».

Tableau XVII: Propriétés et toxicités générales des alcools dans les HE

FAMILLES CHIMIQUES		Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
ALCOOLS	Monoterpénols	Linalol Géranol Citronnellol Thujanol Bornéol Lavandulol Nérol Terpinéol Menthol	Bois de rose à linalol (<i>Aniba rosaeodora</i>) Menthe poivrée à menthol (<i>Menta piperata</i>) Palmarosa à géranol (<i>Cymbopogon martinii</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-infectieux à large spectre (antibactériens, antiviraux et antifongiques par dénaturation des protéines et dissolution de la membrane lipidique), Traitements de longue durée possibles ▪ Immunostimulants ▪ Immunomodulants (Augmente les Ig basses et diminue les Ig hautes) ▪ Toniques généraux ▪ Neurotoniques + ▪ Hyperthermisants ▪ Hypertensifs <p>Linalol : astringent, tonique cutané, sédatif Géranol : le + antiinfectieux Citronnellol : insectifuge Terpinène-1-ol-4 : immunostimulant + α-terpinéol : sédatif Bornéol : immunomodulant (stim cortico surrénale), cholagokinétique Thujanol : hépatostimulant</p>	<p>Les monoterpénols sont les principes actifs les mieux tolérés.</p> <p>Exception du menthol :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spasmes respiratoires chez les nourrissons voire convulsions et détresses respiratoires ▪ Pas d'utilisation chez les <6 ans et la femme enceinte
	Sesquiterpénols et Diterpénols	<u>Sesqui-</u> : Farnésol Cédrol Santalol Patchoulol Viridiflorol <u>Di-</u> : Scaréol, Salviol	Nérol à farnésol et nérolidol (<i>Citrus aurantium</i>) Sauge sclarée à scaréol (<i>Salvia sclarea</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toniques et stimulants généraux ▪ Protecteurs cellulaires ▪ Positivants ▪ Décongestionnants veineux et lymphatiques ++ ▪ Hormon-like général ++ (Oestrogénique + surtout les diterpénols) <p>Cédrol : phlébotonique + Viridiflorol et Scaréol : oestrogène-like + et phlébotonique +</p>	<p>Faible toxicité</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Précautions avec les pathologies hormono-dépendantes

d) Aldéhydes terpéniques et aromatiques

Les aldéhydes sont obtenus par déshydrogénation des alcools primaires. Ils ont un suffixe en «-aldéhyde» pour les aldéhydes aromatiques et un suffixe en «-al» pour les aldéhydes terpéniques.

Tableau XVIII: Propriétés et toxicités générales des aldéhydes terpéniques et aromatiques dans les HE

FAMILLES CHIMIQUES		Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
ALDEHYDES	Aromatiques	Cinnamaldéhyde Benzaldéhyde Cuminaldéhyde	Cannelle à cinnamaldéhyde (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>) Cumin à cuminaldéhyde (<i>Cuminum cyminum</i>)	Proche des phénols : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiinfectieux puissants (bactéries, virus, fungi, parasites) ▪ Tonifiant SN sympathique ▪ Positivants Cinnamaldéhyde : Antiinflammatoire, hyperthermisant, anti infectieux +, aphrodisiaque, anticoagulant Benzaldéhyde : antitumoral Cuminaldéhyde : sédatif, calmant, stupéfiant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermocaustique + (surtout celles contenant du cinnamaldéhyde) et irritant des muqueuses : à diluer à 5% dans une HV ▪ Hépatotoxique à hautes doses (associer à une HE hépatoprotectrice) ▪ Pas de diffusion ▪ Pas d'utilisation chez les femmes enceintes, allaitantes, les enfants < 7 ans
	Terpéniques	Citronnellal Géranial Citral Sinensal	Eucalyptus citronné à citronnellal (<i>E. citriodora</i>) Litsée citronnée à citrals (<i>Litsea citrata</i>)	Proche des alcools et cétones : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiinflammatoires + ▪ Sédatifs et calmants SNC + (action neuromédiateurs et négativants) ▪ Toniques antidépresseurs ▪ Hyperthermisants et hypotenseurs + ▪ Antiseptiques aériens ▪ Vasodilatateurs ▪ Antiradicalaires ▪ Stimulants digestifs et hépatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Irritant de la peau et des muqueuses : dilution à 50% minimum (à 10% pour les peaux sensibles et enfants) ▪ Effet irritant peut avoir un léger effet tussigène ou lacrymogène ▪ Pas de diffusion atmosphérique ▪ Ci chez les femmes enceintes et allaitantes ▪ Déconseillé chez les enfants < 7 ans

e) Cétones

Une cétone est un composé organique carbonylé de type R₁-CO-R₂. On leur donne un suffixe en «-one». Ce sont des molécules à prendre particulièrement en compte car elles présentent une forte toxicité.

Tableau XIX : Propriétés et toxicités générales des cétones dans les HE

FAMILLES CHIMIQUES		Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
CETONES	Cétones	Verbenone Thuyone Carvone Pinocarvone Piperitone Pulégone Bornéone = Camphre	Menthe poivrée à menthone (<i>Mentha piperita</i>) Menthe pouliot à pulégone (<i>Mentha pulegium</i>) Sauge officinale à thujone (<i>Salvia officinalis</i>) Romarin officinal ct. verbénone à verbénone (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cicatrisants et régénérants des tissus cutanés et muqueux ▪ Mucolytiques et fluidifiants (respi et génital) ▪ Lipolytiques ▪ Anti-hyperlipidémie ▪ Cholérétiques et cholagogues (menthone, carvone) ▪ Desclérosantes ▪ Négativantes + (plus importante quand le nombre de carbones diminue) ▪ Résorption des hématomes (italidione+) ▪ Anticoagulants ▪ Antiseptiques légers ▪ Immunostimulants ▪ Antiinflammatoires ▪ Antalgiques ▪ Antiparasitaires + (oxyures, tænia, ascaris) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Loi d'inversion des cétones : ▪ Neurotoxiques, épileptisantes et abortives (Destruction lipolytique des gaines de myéline, perturbation de la conduction nerveuse au niveau bulbaire et médullaire. Et inhibition de la respiration cellulaire) Précautions d'emploi des HE riches en cétones pour l'adulte CI Femme enceinte, allaitante, enfant <7 ans, personne âgée, patient présentant une tumeur cérébrale. Toxicité dépend de la voie d'administration : orale> anale> vaginale> cutanée> aérienne ▪ Doses maximales per os : Adulte : 3 x 75mg/jour Enfant : 2 à 3 x 25mg/jour
	Diones ou Dicétones	Suffixe ne «-dione» Exple : Italidione	Hélichryse italienne à italidiones (<i>Helichrysum italicum</i>)	<p><u>Au niveau du SNC loi d'inversion des cétones :</u></p> <p>Très faibles doses : Stimulantes Faibles doses : Calmantes, sédatives, hypothermisantes. Fortes doses ou effet cumulatif : Toxiques > épileptisantes, abortives, neurotoxiques, stupéfiants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulégone : hépatotoxique ▪ Emménagogues si associé au chamazulène ▪ Pas d'utilisation en diffusion ▪ Exemples de DL50 per os : pulégone = 0,47g/kg thuyone = 0,2g/kg camphre = 1,47g/kg carvone = 1,64g/kg

f) Lactones

Les lactones sont des esters cycliques non aromatiques. Ces molécules sont souvent dégradées pendant la distillation et sont donc retrouvées en faibles proportions au sein des HE.

Tableau XX : Propriétés et toxicités générales des lactones dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
LACTONES	Alantolactone Massoïa lactone Artémisine Parthenolide Santonine Pétasine	Aunée à alantolactone (<i>Inula helenium</i>) Laurier noble à artémisine (<i>Laurus nobilis</i>) Inule odorante à alantolactone (<i>Inula graveolens</i>)	Proches des cétones mais action plus puissante <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mucolytiques et expectorants ++ ▪ Hypothermisants ▪ Antiagrégants plaquettaires ▪ Immunostimulants ▪ Hépatostimulants ▪ Cholagogue et cholérétiques ▪ Anti-infectieux + (G+ et G-, antifongiques, antihelminthiques) ▪ Positivants ▪ Antispasmodiques 	Leur présence en faible proportion dans les HE limite leur toxicité mais : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allergisant percutané (Massoïa lactone+) : dilution à 50% ▪ Neurotoxiques per os comme les cétones à doses supra thérapeutiques CI Femme enceinte, allaitante, enfant <7 ans, personne âgée <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de diffusion atmosphérique

g) Esters

Les esters résultent de la condensation d'un acide -COOH avec un alcool ou un phénol -OH par perte d'une molécule d'H₂O donnant une structure de type R-CO-O-R'. Leur dénomination est en « -ate de -yle ».

Tableau XXI : Propriétés et toxicités générales des esters dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
ESTERS	<p>Fonction Ac. carboxylique :</p> <p>R=1 : formiate R=2 : acétates R=3 : propionates R=4 butyrates, méthacrylates R = 5 : angélate, isovalérate tiglate R = 7 : salicylates, benzoates, anthranyles</p> <p>Fonction Alcool :</p> <p>R' suffixe « -yle » Non terpénique, mono ou sesquiterpénique</p>	<p>Lavande vraie (<i>Lavandula vera</i>) et Petit grain bigarade (<i>Citrus aurantium L.</i>) à acétate de linalyle</p> <p>Cardamome à acétate de linalyle et de terpényle (<i>Elettaria cardamomum L.</i>)</p> <p>Gaulthérie couchée à salicylate de méthyle (<i>Gaultheria procumbens L.</i>)</p> <p>Hélichryse italienne à acétate de néryle (<i>Helichrysum italicum ssp. Serotinum</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antispasmodique ++ neurotrope et musculotrope Effet croissant de R=1 à R=7 (Décroissant au-delà) ▪ Antiinflammatoires + grâce aux fonctions alcools ▪ Apaisants ▪ Négativants + ▪ Antalgiques + <p>Tropisme influencé par la fonction alcool :</p> <p>Alcools non terpéniques : psychotropisme Alcools monoterpéniques : tropisme pour zones métaboliques hautes Alcools sesquiterpéniques : tropisme génital et zones métaboliques basses.</p>	<p><u>A doses thérapeutiques :</u></p> <p>Toxicité quasiment nulle Bonne tolérance générale</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation prolongée : risque de dessèchement des téguments (diluer dans une HV) ▪ CI pour les patients sous anticoagulants Risque de potentialisation (notamment le salicylate de méthyle) même en usage externe car les esters passent bien la barrière cutanée. <p>Gaulthérie couchée (>99% Ac salicylique) : CI chez les patients sous anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et allergiques à l'aspirine. Pas d'utilisation <i>per os</i>.</p> <p><u>A doses élevées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Formiates : tachycardisants ▪ Acétates : épileptisants

h) Ethers

Les éthers sont des composés organiques de formule générale R-O-R'.

Tableau XXII : Propriétés et toxicités générales des éthers dans les HE

FAMILLES CHIMIQUES		Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
ETHERS	Phénols méthyl-éthers (ME)	Anéthole Estragol Eugénol Chavicol ME Carvacrol ME	Basilic tropical à méthylchavicol (<i>Ocimum basilicum</i>) Estragon à chavicol (<i>Artemisia dracunculus</i>) Laurier noble à méthyleugénol (<i>Laurus nobilis</i>) Fenouil à anéthole (<i>Foeniculum vulgare</i>)	Propriétés plus marquées mais semblables aux esters : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antispasmodiques majeurs + neurotropes et musculotropes ▪ Rééquilibrants nerveux ▪ Antalgiques + à faibles doses ▪ Tonifiants neurotoniques ▪ Antiinflammatoires ▪ Anti-allergiques ▪ Antibactériens (loi du « tout ou rien ») <p>Chavicol ME : anti-allergique, antiinfectieux urinaire, anti-<i>Candida</i>, troubles spastiques, stimulant digestif...</p> <p>Anéthole : Oestrogen-like, emménagogue, galactogène, spasmolytique musculotrope, cardio-respiratoire et digestif</p> <p>Eugénol ME : antispasmodique digestif, antalgique</p> <p>Safrole : Antalgique +, antiseptique, diurétique</p> <p>Apiole : Spasmolytique, emménagogue, vasodilatateur</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dilution à 50% dans une HV ▪ Toxicité nerveuse ++ du cis-anéthole > 2,5 mg/kg/j et trans-anéthole à doses abusives <p><u>Toxicité aigue</u> : obnubilation, stupéfaction, gêne respiratoire, dépression, hypothermie centrale, coma</p> <p><u>Toxicité chronique</u> : diminution des réserves lipidiques avec baisse pondérale.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Précautions de stockage car le trans-anéthole s'oxyde en cis-anéthole par oxydation à la lumière. ▪ Risque de toxicité exacerbée en cas de consommation abusive de boissons alcoolisées anisées contenant de l'anéthole. ▪ Anéthole : oestrogen-like et emménagogue est formellement CI chez la femme enceinte et les enfants de < 7 ans. ▪ β-asarone : cancérigène, toxique nerveux et gastro-entérique voire abortif. Considéré comme stupéfiant précurseur de la paraméthoxyamphétamine. CI chez la femme enceinte, allaitante, enfants de < 7 ans et personnes âgées <p>De façon générale pour les éthers, dosages réduits chez les populations suivantes :</p> <p>Personnes âgées Insuffisants hépatiques Tabagisme, alcoolisme Personnes ayant une exposition professionnelle à des substances cancérigènes Personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers.</p>
	Ethers oxydes	Safrole Apiole Myristicine	Persil frisé à apiole (<i>Petroselinum crispum</i>)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ A doses abusives ces composés deviennent stupéfiants, voire toxiques. ▪ Apiole : neurotoxique : surexcitation, puis symptômes d'ivresse alcoolique apparaissent. ▪ Safrol : précurseur de certains produits de synthèses à but d'usage récréatif stupéfiant ▪ Myristicine et apiole sont abortifs. CI chez la femme enceinte.

i) Coumarines

Les coumarines sont des esters intramoléculaires aromatiques de structure 1-benzopyran-2-one. Elles sont libérées en queue de distillation et sont souvent présentes en faible proportion, mais ce sont des molécules à activité puissante et peuvent tout de même présenter des toxicités.

Tableau XXIII : Propriétés et toxicités générales des coumarines dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
COUMARINES	Coumarine Herniarine Bergaptène Bergamottine Bergaptol Limettine Psoralène	Zestes d'agrumes à furo- et pyro-coumarines (Genre <i>Citrus</i>) Cannelle de Ceylan (écorce) et de Chine (feuilles) à coumarines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticoagulants + ▪ Sédatives majeurs + ▪ Calmanes ▪ Hypothermisants ▪ Hypotenseurs ▪ Hépatostimulants ▪ Spasmolytiques ▪ Vasodilatateurs ▪ Coronodilatateurs ▪ Négativants 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Photosensibilisants et phototoxiques : Par voie cutanée mais aussi orale. Furocoumarines et pyrocoumarines exacerbent la mélanogénèse et ne doivent pas être utilisés dans les 8h précédant une exposition solaire sous risque de réactions érythémateuses, risque de carcinogénèse (inhibition de la réplication de l'ADN) et accélération de la mélanogénèse. ▪ Eviter chez les patients sous chimiothérapie (5 FU) ▪ Pyrannocoumarines hépatotoxiques

j) Phtalides

Les phtalides sont une famille apparentée aux coumarines comportant un noyau 2-benzofuran-1-one. On les nomme avec le suffixe «-lide » ou «-phtalide ».

Tableau XXIV : Propriétés et toxicités générales des phtalides dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
PHTALIDES	Butylphthalide Butylidenphtalide Ligustilide Sédanolide	Céleri à butylphtalides et sédanolides (<i>Apium graveolens</i>) Livèche à ligustilides (<i>Levisticum officinale</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Draineurs des émonctoires : foie, reins, peau, intestins ▪ Hépatoprotecteurs + ▪ Antiradicalaires ▪ Antiparasitaires ▪ Eclaircissants des taches pigmentaires ▪ Tonifiants et calmants 	Peu connues à ce jour Quelques irritations cutanées possibles

k) Oxydes

Les oxydes retrouvés dans les HE sont surtout des éthers cycliques.

Tableau XXV: Propriétés et toxicités générales des oxydes dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
OXYDES	1,8 cinéole = eucalyptol ascaridole linaloxyde menthofurane	Cajeput (<i>Melaleuca cajuputi</i> Powe) Eucalyptus globuleux (<i>Eucalyptus globulus</i>) Eucalyptus radié (<i>Eucalyptus radiata</i>) à 1,8 cinéole	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expectorants +, mucolytiques et décongestionnants (par stimulation des glandes exocrines) ▪ Tonique circulatoire ▪ Antiviraux (surtout si associés aux alcools monoterpéniques) ▪ Antiparasitaires (Ascaris, helminthes) ▪ Antibactérien (pour le 1,8-cinéol sur <i>Staphylococcus aureus</i>). ▪ Immunomodulants ▪ Positivants ▪ Activateurs métaboliques ▪ Toniques circulatoires 	<p>Pas de toxicité aux doses thérapeutiques Très bien tolérés en cutanée utilisation pure possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ascaridole : hépatotoxique et neurotoxique (liste 2 des substances vénéneuses) ▪ Menthofurane : toxique ▪ Risque d'assèchement des voies respiratoires par une utilisation transcutanée excessive d'HE à base d'eucalyptol. <p>Risque des HE rectifiées (≈100% eucalyptol). Par absence d'action temporisatrice des autres constituants de l'HE (agression provoquant des crises sur un terrain asthmatique et chez les sujets allergiques) CI chez asthmatique</p>

I) Acides

Les acides, aliphatiques ou aromatiques, sont peu fréquents dans les HE, parfois retrouvés sous forme de traces car hydrosolubles et peu volatiles. On les trouve dans des résinoïdes, substances solides parfois appelées à tort « baumes ».

Tableau XXVI : Propriétés et toxicités générales des acides dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
ACIDES	Acide benzoïque Acide cinnamique Acide campholénique Acide salicylique	Baumier du Pérou (<i>Myroxylon balsamum</i> <i>Mill. var pereiarae</i>) Baumier de Tolu (<i>Myroxylon balsamum</i> <i>Mill.</i>) Benjoin (<i>Styrax benzoe</i>) à Ac benzoïque et cinnamique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiinflammatoires les plus puissants + ▪ Antalgiques ▪ Antiagrégants plaquettaires ▪ Hypotenseurs ▪ Hypothermisants 	<p>Souvent sous forme de traces dans les HE car hydrosolubles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ulcérations gastriques pour acide salicylique à l'état libre

m) Composés soufrés

Les composés soufrés se reconnaissent avec leur suffixe en « -sulfide ». Ils sont retrouvés à l'état de traces dans les HE.

Tableau XXVII : Propriétés et toxicités générales des composés soufrés dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
COMPOSES SOUFRES	Mintsulfide Isomintsulfide Sulfides	Menthe poivrée à mintsulfide (<i>Mentha piperata</i>) Ail à disulfure de diallyle (<i>Allium sativa</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Détoxifiants ▪ Stimulants respiratoires et digestifs ▪ Antibactériens ▪ Antiparasitaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dermocaustiques ▪ Irritants des muqueuses ▪ Diluer largement avec une HV (< 1%HE) ▪ Pas de diffusion atmosphérique ▪ CI aux femmes enceintes ou allaitantes, aux nourrissons, aux enfants < 7 ans.

n) Composés azotés

Les composés azotés sont assez peu retrouvés au sein des HE car généralement peu volatils.

Tableau XVIII : Propriétés et toxicités générales des composés azotés dans les HE

FAMILLE CHIMIQUE	Exemples de MOLECULES	Exemples HE	PROPRIETES générales	TOXICITES générales et précautions
COMPOSES AZOTES	Cyanides Indol Pyrazines Anthranlylates Damascénone Alcaloïdes terpéniques	Mandarine à anthranilate de méthyle (<i>Citrus reticulata</i>) Rose de Damas à damascénone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calmans du SNC ▪ Antihistaminique (Damascénone) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicité des cyanides mais souvent très peu concentrés dans les HE ▪ Dépression du SNC à hautes doses ▪ Anthranlylate de diméthyle : photosensibilisant, pas d'exposition dans les 12h suivant l'administration.

2.2.3 Toxicités par organe

La composition des HE en molécules actives va leur conférer des propriétés thérapeutiques mais aussi une certaine toxicité qui aura potentiellement des répercussions organiques décrites dans ce chapitre.

a) Toxicité cutanée

La toxicité cutanée peut se manifester par l'apparition d'irritations/dermocausticité, de photosensibilisations ou encore d'allergies de contact.

Les facteurs qui peuvent influencer sur la toxicité cutanée des HE sont :

- la composition chimique de l'HE,
- la dose administrée,
- la concentration/ la dilution de l'HE,
- la zone d'exposition (peau fine, muqueuse...),
- la surface exposée,
- la fréquence d'exposition,
- la durée d'exposition,
- l'intégrité de la peau (lésée, inflammée...),
- l'exposition solaire,
- le diluant/véhicule utilisé (pouvoir de pénétration),
- l'utilisation de systèmes occlusifs.

- **Irritations et dermocausticité :**

C'est une agression de la peau qui peut aller de la simple sensation de picotements, jusqu'à la nécrose. Le phénomène est associé à une inflammation locale qui se manifeste par une rougeur.

Dans le cas des HE, les lésions dépassent rarement le stade de brûlure légère. Les HE les plus concernées sont celles contenant des phénols et/ou des aldéhydes.

L'HE la plus dermocaustique est celle de *Brassica nigra L.* (Moutarde noire) qui peut provoquer des nécroses.

- **Hypersensibilités :**

Les HE peuvent induire des réactions d'hypersensibilité. Il s'agit d'une réponse exagérée de l'organisme suite à la présentation d'une molécule étrangère considérée comme un antigène (Ag) ou un haptène (fragment d'Ag). Il en existe 3 types :

Hypersensibilité immédiate :

Il s'agit d'une réaction en chaîne médiée par les immunoglobulines E (Ac IgE) à la surface des mastocytes qui vont, après liaison à l'Ag, entraîner une libération d'histamine au niveau de la zone d'application qui induira une démangeaison locale appelée aussi urticaire.

Hypersensibilité retardée :

Elle nécessite un premier contact et n'est déclenchée que lors d'une seconde exposition.

Lors du 1^{er} contact, l'haptène va se lier aux cellules de Langerhans (au sein de l'épiderme) pour former un complexe qui va migrer au niveau des ganglions lymphatiques périphériques. Les lymphocytes T CD8+ vont alors reconnaître ce complexe et créer une mémoire lymphocytaire T circulante pour engendrer une défense lors d'une prochaine exposition.

Lors du 2nd contact, l'haptène est reconnu par un lymphocyte T circulant qui va déclencher une réaction inflammatoire allergique en générant un influx de médiateurs et de leucocytes qui vont engendrer des lésions cutanées.

Intolérance :

Elle n'est pas liée à une réponse immunitaire, mais à une réaction excessive à l'exposition. Elle peut être entraînée par :

- une exposition prolongée,
- des fortes concentrations,
- l'absence de pauses thérapeutiques.

La directive 2003/15/CE répertorie la liste des 26 allergènes connus issus des HE.

• **Photosensibilisation**

Une substance photosensibilisante est une substance qui va absorber des photons issus des rayonnements UV solaires et va devenir instable. Elle va ensuite, soit dégrader les tissus alentours de la peau en créant des liaisons avec les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (phototoxicité), soit former des substances allergisantes (photoallergie).

La phototoxicité se manifestera par un effet « coup de soleil », c'est-à-dire une réaction inflammatoire avec potentiellement l'apparition de phlyctènes et d'œdèmes.

La photoallergie donnera une réaction semblable à un urticaire ou un eczéma.

Concernant les HE, ce sont essentiellement les furanocoumarines et les pyranocoumarines des agrumes qui donneront une phototoxicité et une accélération de la mélanogénèse. Le phénomène de photoallergie est plutôt associé aux lactones sesquiterpéniques.

C'est un effet qui est retrouvé en cas d'utilisation cutanée, mais aussi avec une absorption *per os*. On conseillera de ne pas s'exposer aux rayonnements UV dans les 8 à 12h suivant la prise *per os* d'une HE photosensibilisante.

b) Neurotoxicité

La neurotoxicité est un effet indésirable majeur à répercussions potentiellement graves qui concerne de nombreuses HE. Certains facteurs peuvent particulièrement influencer sur leur toxicité :

- la voie d'administration,
- la lipophilie de la molécule,
- le poids moléculaire,
- l'âge,
- la dose administrée,
- la concentration au sein de l'HE,
- la durée d'exposition : effet cumulatif,
- le seuil épileptogène du sujet.

• Les cétones :

Les cétones sont les molécules les plus à risque neurotoxique au sein des HE. A dose faible elles vont être stimulantes et augmenter l'activité cérébrale de façon bénéfique, mais à fortes doses elles suivent une loi d'inversion des effets.

Les cétones vont à forte dose ou par effet cumulatif entraîner une destruction lipolytique des gaines de myéline. Cette brèche peut altérer la conduction nerveuse, voire même créer des blocs de conduction au niveau bulbaire et médullaire.

Elles vont également avoir un rôle d'inhibition de la respiration cellulaire.

Les effets peuvent se manifester par des signes majeurs centraux, comme :

- des convulsions,
- une léthargie,
- une agitation,
- un coma,

ou des troubles moins graves centraux et/ou périphériques comme des :

- troubles de l'humeur,
- troubles du sommeil/ de l'éveil,
- troubles de la cognition (désorientation, obnubilation...),
- troubles de la coordination motrice.

En fonction de la voie d'administration, le risque de toxicité sera plus ou moins important. La voie orale est la plus à risque, suivie des voies anale, vaginale, cutanée puis aérienne. Les cas d'intoxication rapportés chez l'adulte sont liés presque uniquement à des prises orales alors que chez l'enfant des cas par voie cutanée et respiratoire ont été mis en évidence.

La lipophilie et le poids moléculaire de la molécule vont influencer sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique.

L'administration de faibles doses, mais de façon répétitive sur quelques jours peut provoquer des convulsions par effet cumulatif. (thuyone à 0,2 g/kg/j et pinocamphone à 0,05 g/kg/j).

Les plus à risque sont les cétones monoterpéniques notamment : la bornéone (= le camphre), la thujone et la pinocamphone.

Les HE associées qui présentent un risque majeur sont pour la plupart réservées au monopole pharmaceutique :

- *Hyssopus officinalis* (Hysope officinale) : pinocamphone,
- *Salvia officinalis* (Sauge officinale) : thujone,
- *Rosmarinus officinalis* (Romarin officinal à camphre) : camphre,
- *Mentha pulegium* (Menthe pouliot) : pulégone,
- *Artemisia absinthium* (Absinthe) : thujone.

- **Les lactones :**

Les lactones peuvent avoir les mêmes effets que les cétones pour des doses supra thérapeutiques.

- **Le 1,8 cinéole (Oxyde) :**

Les HE riches en 1,8-cinéole peuvent provoquer des signes neurologiques en cas d'ingestion à forte dose, notamment chez l'enfant fébrile.

- **Le salicylate de méthyle (Ester) :**

Le salicylate de méthyle présent dans les gaulthéries, pharmacologiquement plus actif que l'acide salicylique, peut présenter une neurotoxicité, notamment chez l'enfant. Des cas rapportent des effets de :

- somnolence,
- désorientation,
- convulsions.

On considère que la dose létale d'HE de *Gaultheria procumbens* est de 4mL pour l'enfant et 5mL pour l'adulte. (60)

- **Les éthers :**

L'anéthole (méthyl-éther) et particulièrement sa forme *cis* présente des effets psychotropes en intoxication aiguë.

On aura des répercussions neurotoxiques au-delà de 2,5 mg/kg/j pour le *cis*-anéthole et à doses abusives pour le *trans*-anéthole, qui se manifesteront par des effets de type :

- obnubilation,
- stupéfaction,
- gêne respiratoire,
- dépression,
- hypothermie centrale,
- coma.

Les conditions de stockage vont jouer un rôle important sur le risque de toxicité des HE qui contiennent du *trans*-anéthole, puisqu'il s'oxyde facilement en *cis*-anéthole en cas d'exposition à la lumière.

Les HE contenant de l'anéthole ne sont pas accessibles à la vente à l'état pur pour le grand public, mais de nombreuses boissons alcoolisées anisées en contiennent. Le risque de toxicité est alors exacerbé en cas de consommation abusive par l'effet neurotoxique combiné de l'éthanol et de l'anéthole.

Dans la famille des éthers, on retrouve également des éthers oxydes qui peuvent provoquer des surexcitations, puis des symptômes d'ivresse alcoolique :

- l'apiol,
- le safrole.

Le safrol est connu pour être utilisé comme précurseur dans la fabrication illicite de drogues hallucinogènes, narcotiques et psychotropes comme, par exemple, l'ecstasy.

- **Mesure légale préventive concernant la neurotoxicité des HE :**

L'Afssaps a pris la décision suivante, le 15 Novembre 2011 (extrait du communiqué aux médecins et pharmaciens) : (20)

« L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) vous informent qu'en raison du risque d'atteinte neurologique, essentiellement convulsif, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont désormais contre-indiqués :

- chez les enfants de moins de 30 mois et ;
- chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébrile ou d'épilepsie »

Cela concerne *« les suppositoires contenant des dérivés terpéniques (incluant le camphre, le cinéole, le niaouli, le thym sauvage, le terpinol, la terpine, le citral, le menthol, les huiles essentielles d'aiguille de pin, d'eucalyptus et de térébenthine) indiqués dans le traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes ou dans les états congestifs de l'oropharynx. »*

c) Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité des HE est relative, puisqu'elle est généralement contre balancée par un effet hépatoprotecteur. D'où l'intérêt de considérer les HE comme une synergie moléculaire et non pas comme un ensemble de molécules indépendantes.

Parmi les facteurs influençant la toxicité hépatique des HE, on retrouve :

- la dose utilisée,
- la fréquence d'utilisation,
- l'âge,
- la consommation d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques,
- les pathologies hépatiques (insuffisance hépatique, hépatite, stéatose, cirrhose...),
- l'association à des médicaments hépatotoxiques.

- **Hépatotoxicité directe**

Certaines molécules peuvent être directement toxiques sur les cellules hépatiques en créant des dommages cellulaires sur les protéines ou l'ADN.

- Le menthofurane :

Le menthofurane est présent dans certaines HE de menthes. Il a une action directement toxique sur les hépatocytes.

On le retrouve dans la *Mentha aquatica* et indirectement dans la *Mentha pulegium* qui contient de la pulégone métabolisée en menthofurane.

- L'anéthole :

L'anéthole, sous sa forme *trans* notamment, est métabolisé au niveau hépatique en un dérivé époxyde directement toxique pour les cellules environnantes. Par effet cumulatif, on peut aller jusqu'à observer des nécroses ou des proliférations tissulaires au niveau hépatique.

- Les coumarines :

Certaines coumarines présentent une toxicité hépatocytaire directe à des concentrations importantes et même potentiellement un risque cancérigène.

- **Modification de la métabolisation :**

L'hépatotoxicité se manifeste, le plus souvent, par la modification des chaînes de métabolisation hépatiques. Elle peut entraîner la non-élimination et donc l'accumulation de molécules toxiques.

- Les phénols :

La majorité des phénols vont pouvoir présenter une hépatotoxicité par phénomène d'inhibition de la sulfoconjugaison. Les molécules les plus concernées sont le carvacrol, le thymol et l'eugénol. Cette toxicité est retrouvée, pour de hautes doses, chez des personnes présentant un terrain de fragilité hépatique ou pour des expositions répétées au-delà de 6 jours sans hépatoprotecteur.

- Déplétion du glutathion :

D'autres molécules peuvent agir sur le glutathion en entraînant sa déplétion, comme le cinnamaldehyde, le *trans*-anéthole, la pulégone et les coumarines. Ces molécules nécessitent une exposition à haute dose pour présenter un risque toxique, mais ce risque peut être potentialisé par des traitements concomitants, comme la prise de paracétamol qui va présenter le même risque de toxicité. En cas d'intoxication la N-acétylcystéine peut être utilisée comme antidote.

- Déficit en G6PD

Le menthol peut présenter une toxicité chez les personnes souffrant d'un déficit en Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD). En effet, cette enzyme est impliquée dans la métabolisation du menthol. En cas de déficit, le risque d'accumulation dans l'organisme est notable et peut entraîner un ictère.

- **Hépatoprotection :**

Certaines molécules présentes dans les HE ont des propriétés hépatoprotectrices. Elles ont une action régénératrice sur les hépatocytes, évitent certains phénomènes d'oxydation ou aident la fonction physiologique hépatique par effet cholagogue, cholérétique ou détoxifiant.

- La verbénone :

La verbénone protège les cellules hépatiques vis-à-vis de la peroxydation et de toxiques exogènes.

- Les phtalides et le limonène :

Les phtalides et le limonène agissent au sein du cycle de détoxification hépatique ou hépato-rénal.

- Le thujanol et le menthol :

Le thujanol et le menthol sont des stimulants hépatocytaires.

- Les phénols :

Selon certaines sources, les phénols présenteraient une toxicité dose dépendante. Ils seraient hépatotoxiques à fortes doses ou à usage prolongé, mais ils seraient hépatoprotecteurs à doses thérapeutiques.

A faibles doses, ces molécules, qui sont des antioxydants, ne seraient pas prises en charge par les mitochondries et ne subiraient donc pas la conversion en pro-oxydant qui les rendent cytotoxiques à fortes doses. Elles garderaient ainsi leurs propriétés initiales qui peuvent avoir un effet protecteur sur l'ADN face à des agents mutagènes ou molécules engendrant un stress oxydatif. (Pr D. Averbek CNRS) (4)

d) Néphrotoxicité

Les facteurs influençant la toxicité rénale sont :

- la dose d'HE utilisée,
- la consommation sur de longues périodes,
- la voie orale,
- l'âge,
- la présence de pathologies rénales,
- la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques.

- **Atteintes directes des néphrons :**

Les HE riches en monoterpènes (notamment en α -pinène) ont un effet stimulant des néphrons qui peut entraîner des néphrites (surtout chez l'insuffisant rénal) et atteintes histologiques au niveau des néphrons.

La toxicité est d'autant plus importante pour les HE à tropisme rénal : Térébenthine et Rameaux de genévrier.

D'autres molécules issues de familles chimiques variables peuvent donner les mêmes effets :

- l'isothiocyanate d'allyle (Raifort, Moutarde),
- l'apiole (Persil),
- le *para*-crésol (Bouleau blanc, Huile de Cade),
- l'acétate d'isobornyle (Pruche).

- **Insuffisance rénale aiguë :**

Par le même mécanisme qu'une intoxication aiguë à l'aspirine, le salicylate de méthyle présent en grandes quantités dans les Gaulthéries couchées ou odorantes et dans le

Bouleau jaune peut générer des intoxications avec pour conséquences une insuffisance rénale aiguë.

e) Toxicité pulmonaire

La seule HE présentant une toxicité pulmonaire directe est l'HE de *Perilla frutescens* (L.) Britt. var. *arguta* (Périlla) qui peut induire des œdèmes pulmonaires à cause du périllène.

Néanmoins, par définition, toutes les HE peuvent provoquer des irritations pulmonaires puisqu'elles sont constituées de composés organiques volatils (CoV).

Les facteurs influençant la toxicité pulmonaire sont :

- la dose,
- la durée d'exposition,
- la voie d'administration : inhalation, diffusion, aérosols, friction thoracique,
- la conservation des HE : l'état oxydé des molécules,
- l'âge,
- la concentration en ozone de l'environnement,
- les pathologies respiratoires.

• Irritations :

Les HE les plus irritantes sont :

- les monoterpènes oxydés (mal conservés) : limonène, pinène, carène ;
- les aldéhydes.

Elles sensibilisent les voies respiratoires qui deviennent alors plus sensibles aux allergènes, aux lésions et peuvent déclencher des problèmes respiratoires.

• Asthme :

Certaines HE peuvent favoriser le déclenchement de crises d'asthme. C'est le cas particulièrement des HE riches en 1,8-cinéol (=eucalyptol).

Les monoterpènes (pinènes) et le 1,8-cinéol sont des stimulants des glandes à mucines et peuvent donc exacerber un asthme. La sensation de « dégagement » trachéobronchique qu'ils peuvent donner est donc un effet contraire et de court terme pour les asthmatiques.

Outre les patients asthmatiques ou présentant des pathologies bronchiques, il faut être particulièrement vigilant avec les enfants.

f) Toxicité digestive

Les facteurs qui peuvent influencer sur la toxicité digestive des HE sont :

- la dose,
- la durée d'exposition,
- la voie d'administration : orale ou rectale,
- la dilution,
- les pathologies digestives.

La toxicité digestive des HE est surtout liée à leurs propriétés irritantes des muqueuses. En effet, le tractus digestif est recouvert d'une muqueuse sensible qui joue à la fois un rôle de barrière, mais aussi un rôle d'absorption qui peuvent être altérés en cas d'irritation et d'inflammation. Cette irritation peut être observée également au niveau de l'oropharynx. On évitera donc au maximum la prise d'HE pures par voie orale.

On prendra notamment des précautions avec les HE à phénols et aldéhydes, surtout celles contenant du cinnamaldéhyde, de l'eugénol, du carvacrol ou du thymol qui peuvent provoquer des irritations sévères.

g) Toxicité cardiovasculaire

- **Troubles du rythme**

Certains phénols comme l'eugénol, le thymol et le carvacrol entraînent un blocage des canaux calciques de type L des cellules cardiaques et peuvent, à forte dose, entraîner des troubles du rythme, voire un arrêt cardiaque. (61)

- **Hypotension**

Les HE peuvent avoir un effet hypotenseur par vasodilatation en bloquant les canaux calciques des cellules musculaires lisses vasculaires.

Les molécules concernées sont principalement le cinnamaldehyde, mais aussi le menthol, le linalol, le citronellol, le nérol, le géraniol, l' α -terpinéol et le 1,8-cinéole. (62)

- **Effets anticoagulants-antiagrégants plaquettaires**

Certains composants des HE ont un effet anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Il s'agit des coumarines, de certains acides, dicétones, esters ou dérivés soufrés. Ces molécules peuvent augmenter le risque hémorragique des patients par leur utilisation seules, mais le plus souvent, le risque de toxicité est entraîné par l'utilisation concomitante de médicaments ayant ces mêmes propriétés.

h) Toxicité en rapport avec la grossesse

Les études, pendant la grossesse, chez l'Homme sont extrêmement rares voire inexistantes, car difficiles à mettre en place d'un point de vue éthique. Toutefois, il existe quelques données rapportées chez l'animal transposées à l'Homme ou issues de rapports d'intoxications.

De façon générale, l'utilisation d'HE est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement. Les risques associés reposent, outre l'absence de connaissances sur le développement de l'embryon, sur la lipophilie des terpènes et des phénylpropanoïdes et donc sur leur facilité à passer la barrière foeto-placentaire. L'utilisation d'HE dans ce cadre devrait être systématiquement accompagnée d'un conseil médical par un professionnel de santé formé.

- **Effet abortif :**

L'effet abortif est le plus souvent dû aux propriétés emménagogues de certaines huiles essentielles contenant des cétones (camphre, carvone, menthone, pulégone, verbénone... l'effet est aggravé en cas d'association au chamazulène) et/ou des éthers (notamment l'anéthole, l'apiole, la myristine et le β -asarone).

Il peut également être induit par les HE dites oestrogen-like qui peuvent perturber l'équilibre hormonal à prédominance progestative pendant la grossesse. Elles pourraient donc être défavorables à l'implantation et au maintien de la grossesse. Les principales HE concernées sont celles contenant des di/sesquiterpénols (sclaréol, viridiflorol et cédrol) ou de l'anéthole.

L'effet abortif peut également être lié à la toxicité foetoembryonnaire qui peut induire la mort *in utero*.

(8) (4)

- **Toxicité foetoembryonnaire :**

Toutes les HE vues précédemment et présentant une toxicité organique (neuro et hépatiques particulièrement) chez l'adulte sont susceptibles d'entraîner une toxicité foetoembryonnaire. Il est donc préférable de les proscrire chez la femme enceinte (et allaitante).

Au cours de la grossesse, c'est le placenta qui assure les échanges mère/enfant, il joue également le rôle de barrière.

Malheureusement, il s'avère peu efficace vis-à-vis des HE, puisque celles-ci sont composées de molécules qui remplissent pour la plupart les conditions de passage transplacentaire, c'est à dire :

- des molécules non chargées,
- des molécules non ionisées,
- des molécules lipophiles,
- un poids moléculaire inférieur à 1000 Da.

Certaines molécules vont inhiber le processus d'angiogenèse (lactones dehydrocostus, costunolides, β -élémane, β -eudesmol, furannodiène et thymoquinone). Elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte dès lors qu'elles sont présentes à plus de 10% dans l'HE. Cela concerne, par exemple, les HE de myrrhe (*Commiphora myrrha*), de nigelle (*Nigella sativa*) ou de costus (*Saussurea costus*). (58)

L'acétate de sabinyle est une molécule tératogène qui entraîne des malformations structurelles pour l'embryon. Il est donc formellement contre-indiqué chez la femme enceinte. (63)

Le salicylate de méthyle retrouvé en fortes proportions dans les HE de Gaulthéries peut entraîner des syndromes malformatifs rénaux et cardiaques à certaines doses chez le fœtus. Tout comme l'aspirine en allopathie, il est contre-indiqué pendant les 6 derniers mois de la grossesse. (64)

Le citral est un inhibiteur de la synthèse endogène d'acide rétinoïque. Il joue un rôle prépondérant dans l'amorçage de la division cellulaire (méiose). Il est donc indispensable au bon développement *in utero*. Il peut altérer la morphogénèse tissulaire embryonnaire et peut également jouer un rôle sur la fertilité lors des divisions cellulaires ovariennes. (65)

i) Effets mutagène, cancérigène

Les travaux du Pr Averbeck sur les mécanismes d'action intracellulaires des HE *in vitro* tendraient à montrer que, de façon générale, le risque génotoxique et mutagène avec les HE serait minime. Elles seraient même davantage protectrices, dans certaines conditions, en limitant l'expression de mutations et la prolifération de certaines cellules cancéreuses. (4)

Toutefois, ces données ne sont pas communément admises et un certain nombre d'HE contiennent des agents potentiellement alkylants. C'est-à-dire qu'ils présentent un groupement alkyl (C_nH_{2n+1}) capable de se fixer de façon covalente à l'ADN. Par conséquent, la transcription et la réplication ne sont plus possibles et des mécanismes pro-apoptotiques se mettent en place.

Les molécules concernées au sein des HE font partie de la famille des alkylbenzènes comme : l'anéthole, le β -asarone, le safrole et l'isosafrole, la myristicine, des dérivés de l'apiole, l'estragole, l'eugénol et le méthyleugénol.

Elles ne sont pas directement problématiques. C'est leur métabolisation qui, en formant des époxydes, les rends mutagènes. Le tableau XXIX en présente quelques exemples. La plupart d'entre elles ont une durée de vie très limitée dans l'organisme et ne posent pas ou peu de problèmes, car elles n'ont pas le temps de se fixer. Le foie est l'organe cible le plus répertorié dans les études. (57)

Tableau XXIX : Exemples de métabolites époxydes potentiellement toxiques (57)

Composant de l'HE	Epoxyde formé	Action de l'époxyde
Anethole	Anethole 1',2'-oxide	Possible mutagène, 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

Le risque mutagène des HE sera exacerbé par les facteurs suivant :

- des doses élevées,
- une utilisation prolongée (14j max. selon recommandations EMA),
- la préexistence de lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses,
- un défaut de métabolisation (pathologies hépato/rénales).

2.2.4 Interactions médicamenteuses (57)

Les HE présentent une activité pharmacologique. Au-delà de leurs activités propres, elles peuvent interagir avec d'autres substances actives, notamment celles d'origines médicamenteuses.

Elles peuvent :

- entrer en compétition au niveau d'un site d'action (agonisme/antagonisme),
- engendrer des phénomènes d'inhibition ou d'induction enzymatique,
- se fixer sur des protéines plasmatiques,
- amplifier des effets par addition ou synergie.

Détecter ces interactions, qui peuvent être d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique, nécessite des connaissances approfondies de pharmacologie, des médicaments et de leurs mécanismes d'action.

Le pharmacien, seul spécialiste du médicament, est le professionnel le mieux formé sur ces points. C'est le professionnel de choix pour prendre en compte l'ensemble des thérapeutiques du patient et repérer ces interactions.

a) Interactions par induction ou inhibition enzymatique

- **Les Cytochromes P450 : (57,59)**

Les cytochromes P450 sont les enzymes ubiquitaires clés de la métabolisation des substrats exogènes, tels que les médicaments ou les HE. Certaines molécules peuvent induire ou inhiber leur activité comme présenté dans le tableau XXX.

- **L'induction enzymatique :**

L'induction enzymatique se traduit par une augmentation de l'activité enzymatique et donc métabolique. Elle aura pour conséquence une diminution du temps de résidence du principe actif dans l'organisme et donc une diminution de son effet en général.

C'est un phénomène lent, résultant souvent d'une exposition à un inducteur d'une 10/15^{aine} de jours. Son effet disparaît de façon progressive à l'arrêt.

Parmi les molécules pouvant induire cet effet, on peut citer : l' α -pinène, le farnésol, le bornéol, le 1,8-cinéole, le géraniol, le d-limonène, la myristicine, le safrole et le terpinéol.

- L'inhibition enzymatique :

L'inhibition enzymatique est le phénomène inverse. Il est plus fréquemment rencontré. Il se traduit par une diminution de l'activité enzymatique et donc métabolique. Il en résulte une augmentation du temps de résidence du principe actif dans l'organisme, induisant une augmentation de son effet, pouvant aller jusqu'à provoquer un surdosage.

C'est un phénomène beaucoup plus rapide que l'induction, qui peut intervenir avec des prises ponctuelles.

Parmi les molécules pouvant induire cet effet, on peut citer : le camphre ++, le chamazulène, l' α -bisabolol, le limonène, l' α -pinène, le citral, le citronnellal, le menthol, le 1,8-cinéole, le safrole.

Une même molécule peut être inhibitrice d'un cytochrome et inductrice d'un autre. Il est complexe de prendre en compte toutes les interactions possibles.

L'attention doit particulièrement se porter sur la prise concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE). Pour les autres traitements, le risque d'interaction aux doses thérapeutiques est minime, mais reste à surveiller, notamment chez les sujets d'âges extrêmes et/ou polymédiqués.

Tableau XXX : Interactions médicamenteuses sur les enzymes du CYP P450 avec les HE par voie orale (listes non exhaustives) (10,57,59,66–70)

HE	Mécanisme	Médicaments Substrats du CYP	Médicaments Inhibiteurs du CYP
HE Ravintsara* (bois) HE Sassafras* HE Thym à géraniol HE Verveine citronnée	Le safrole inhibe le CYP1A2 et potentialise donc ses substrats	CYP1A2 : Clozapine (MTE) Ropirinoles (MTE) Méthadone (MTE) Théophylline (MTE) Caféine	Fluvoxamine Énoxacine Ciprofloxacine
Eugénol HE de Romarin officinal	Induction du CYP1A1/2		
1,8-cinéole	Induction du CYP2B1/2 (d'un facteur 15)		
HE Lemongrass* HE Myrte citronnée*	Inhibition du CYP2B6 Potentialisation des substrats	CYP2B6 : Ac. Valproïque (MTE) Éfavirenz Propofol Clopidogrel Tramadol	
HE Matricaire	Inhibition du CYP2C9 Potentialisation des substrats	CYP2C9 : Phénytoïne Antivitamines K (MTE) : Warfarine, Acénocoumarol, Fluindione	Miconazole
HE Matricaire* HE Tanaisie annuelle*	Inhibition du CYP2D6 Potentialisation des substrats	CYP2D6 : Flécainide (MTE) Propafénone (MTE) Métoprolol (MTE) Tamoxifène (MTE)	Fluoxétine, Paroxétine Bupropion Quinidine Terbinafine Cinacalcet
HE Ravintsara* (bois) HE Sassafras*	Inhibition du CYP2E1 Potentialisation des substrats	CYP2E1 : Paracétamol Éthanol Halotane	
HE Matricaire HE Sassafras HE Tanaisie annuelle HE Menthe poivrée Menthol	Inhibition du CYP3A4 Potentialisation des substrats	CYP3A4 : (MTE pour tous) Rivaroxaban, Apixaban Inhibiteurs de tyrosine kinase Pimozide Immunosuppresseurs (Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) IPDE5 (Sildénafil, Tadalafil, Vardénafil) Ergotamine, Dihydroergotamine Amiodarone Disopyramide Midazolam, Alprazolam Zolpidem, Zopiclone Simvastatine, Atorvastatine Vinca-alcaloïdes cytotoxiques Ifosfamide	Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir Cobicistat Antifongiques azolés (Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Posaconazole) Macrolides (Erythromycine, Clarithromycine, Télithromycine, Josamycine) Amiodarone Diltiazem Vérapamil Pamplemousse (jus ou fruit)

* : interaction possible, quelle que soit la voie d'administration.

- **Inhibition de la Monoamine oxydase (IMAO)**

La myristicine, l'eugénol, la coumarine, les HE de Cannelle et de Giroflier ont tendance à inhiber la MAO. Elles peuvent provoquer une augmentation du taux de sérotonine en cas d'association à des IMAO médicamenteux ou des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS), entraînant un risque de syndrome sérotoninergique. (57)

- **UDP glucuronyltransferase**

L'activité de l'UDP glucuronyltransferase est augmentée par l'eugénol et le 1,8-cinéole. (57)

- **Déplétion du glutathion**

Le glutathion est une molécule indispensable à la détoxification organique de nombreux médicaments.

Le cinnamaldehyde, le *trans*-anéthole, la pulégone, l'eugénol, les coumarines, l'HE de Menthe pouliot entraînent une déplétion en glutathion.

Elle peut être potentialisée par la prise de paracétamol et peut provoquer des intoxications à cette molécule ou à d'autres médicaments. (59)

- **Interactions avec le phénobarbital**

A l'inverse, des médicaments peuvent induire ou augmenter la toxicité de certains constituants d'HE par compétition enzymatique : ainsi, le phénobarbital est un inducteur enzymatique qui va augmenter l'hépatotoxicité de la pulégone de la Menthe pouliot.

b) Antiagrégants plaquettaires / Anticoagulants

Les coumarines sont de puissants anticoagulants par action anti-vitamine K. Toutefois, leur concentration au sein des HE est relativement faible, puisque partiellement détruites pendant la distillation et récoltées en fraction de queue. Leur toxicité est, de ce fait, relativement faible, mais il faudra être prudent chez des patients déjà traités par anticoagulants ou antiagrégants médicamenteux (Aspirine, Clopidogrel, Héparines, Warfarine, NACOs...) qui pourraient fortement augmenter le risque hémorragique par addition d'effet ou synergie.

D'autres molécules peuvent également avoir un impact et entraîner des interactions pharmacodynamiques :

- la β -dicétone de l'Hélichryse italienne (*Helichrysum italicum*) qui présente des propriétés anticoagulantes ;

- les acides ayant une action antiagrégante plaquettaire sont également à prendre en compte.

Le salicylate de méthyle est certainement le plus à risque. Il inhibe directement l'agrégation plaquettaire et est métabolisé en acide salicylique (par des estérases), qui peut entrer en compétition avec la warfarine au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques. Cela aura pour conséquence, l'augmentation de la fraction libre de warfarine sanguine.

- les dérivés soufrés de l'HE d'*Allium sativum* (ail) présentent également des propriétés antiagrégantes plaquettaires. Une exposition à une dose quotidienne de 18 mg d'HE d'ail pendant 4 semaines a montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire de 16,4 % contre placebo chez l'Homme. L'HE d'oignon présenterait les mêmes propriétés. (71)

- le cinnamaldéhyde est à la fois antiagrégant et anticoagulant.

Parmi les HE à effets antiagrégants ou anticoagulants, on retrouve les HE de :
Gaulthéries, Matricaire, Tanaïse annuelle, Ajowan, Badiane de chine, Cannelles, Giroflier, Fenouil, Ail, Oignon, Lavandins, Thyms...
(57) (10)

c) Effet hormone-like

Les HE contiennent de nombreuses molécules qui peuvent se fixer sur des récepteurs hormonaux et avoir une action agoniste.

- **Œstrogène-like**

Les molécules pouvant engendrer un effet œstrogène-like sont principalement des di/sesquiterpénols comme le sclaréol, le viridiflorol, le cédrol ou l'anéthole.

Il faudra les proscrire chez les patients traités pour un cancer hormono-dépendant ou ayant des antécédents.

Ils pourraient entrer en compétition avec les inhibiteurs de l'œstradiol comme le Tamoxifène et pourraient stimuler le développement tumoral.

Sont par exemples concernées les HE d'Anis, d'Estragon, de Fenouil, de Bois d'Inde chémotype anis, de Niaouli, de Sauge officinale, de Sauge sclarée et l'HE de Gattilier.

- **Cortisone-like**

Tous les monoterpènes ont tendance à avoir une activité cortisone-like. Ils seront à prendre en compte chez des patients déjà sous corticoïdes.

L'Épinette noire ou le Pin sylvestre font partie des HE concernées.

- **Antithyroïdienne**

Les HE de Petit calament de montagne et de Myrrhe, ont montré une activité antithyroïdienne dans des cas d'hyperthyroïdie.

De nombreuses HE peuvent avoir une légère activité régulatrice thyroïdienne.

Elles pourraient participer à déstabiliser des patients sous traitement par lévothyroxine, déjà préalablement difficiles à équilibrer. Il sera donc préférable de vérifier la monographie avant de conseiller l'utilisation d'une HE chez une personne sous traitement thyroïdien. (8)

d) Diabète

Les effets antidiabétiques de l'eugénol ont été démontrés par la réduction significative des niveaux de glucose sérique en améliorant la sensibilité à l'insuline et en stimulant l'absorption du glucose dans les muscles squelettiques.

Il aura un effet intéressant chez des patients prédiabétiques ou diabétique, mais il faudra penser à le prendre en compte chez des patients sous traitement, car il pourrait faire varier la glycémie. (72)

TROISIEME PARTIE : Données relatives à la toxicité des huiles essentielles et mesures de prévention à apporter par le pharmacien d'officine.

3.1 Données relatives à la toxicité des huiles essentielles

Afin de mettre en évidence le risque potentiel pour le consommateur que représente la toxicité des HE associée à leur usage croissant, j'ai rassemblé diverses données épidémiologiques issues principalement de centres antipoison internationaux, ainsi que des quelques données disponibles en France, dont les données de nutrivigilance collectées par l'ANSES.

3.1.1 Données épidémiologiques étrangères

a) American Association of Poison Control Center (73–109)

L'American Association of Poison Control Center (AAPCC) est l'équivalent aux Etats-Unis du CapTv en France (Association des Centres Antipoison et de Toxicovigilance). Il se compose de 55 centres d'appels répartis sur l'ensemble du territoire. Les appels sont traités par des médecins, des pharmaciens, des infirmières et d'autres professionnels de la santé ayant une formation spécifique en toxicologie.

Ils publient annuellement leurs rapports d'activité via le National Poison Data System. Je me suis appuyée sur ces documents qui ont l'avantage de répertorier des cas d'exposition aux HE depuis au moins 1983, année jusqu'à laquelle je suis remontée pour obtenir les données épidémiologiques suivantes.

(73–109)

- **Evolution du nombre de cas (1983>2018)**

Comme le démontre la figure 22, depuis 35 ans, le nombre de cas d'exposition aux HE ne cesse d'augmenter aux Etats-Unis.

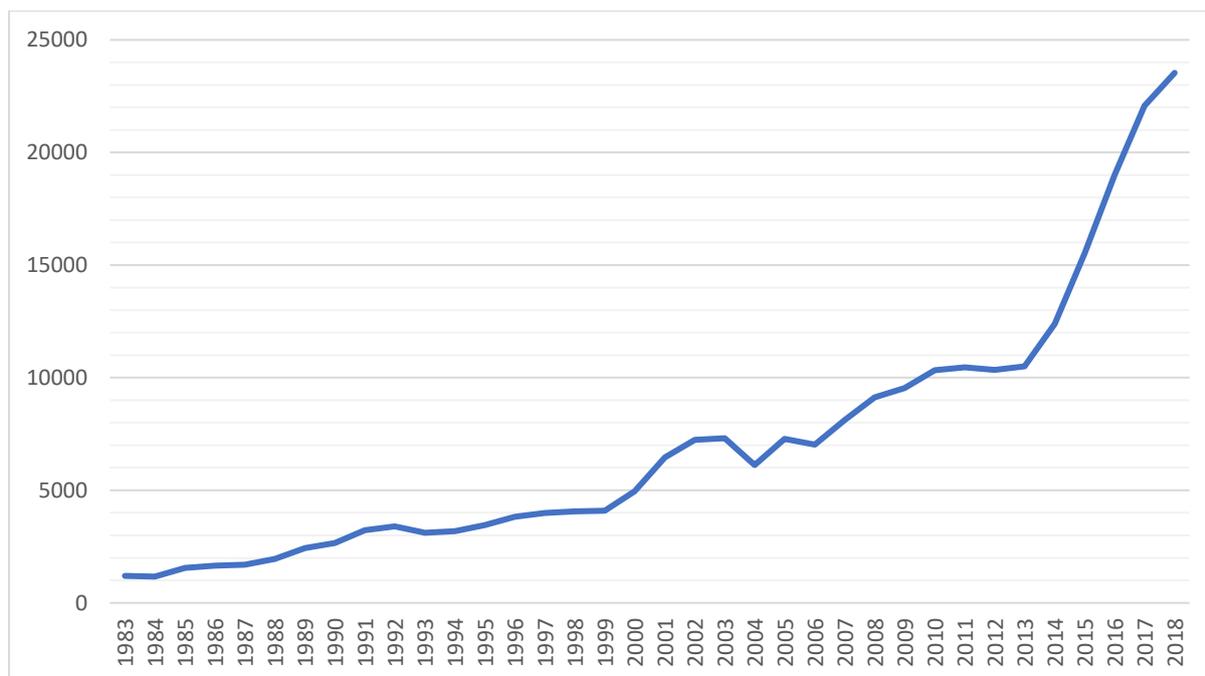


Figure 22 : Courbe d'évolution du nombre de cas au AAPCC impliquant seulement des HE de 1983 à 2018.

En 1983, l'AAPCC comptait 1202 cas d'expositions aux huiles essentielles. En 2018 ce chiffre est passé à 23 535 cas, soit une augmentation de 1858%.

On observe que sur 5 ans, de 2013 à 2018, l'évolution s'est particulièrement accentuée en passant de 10 508 à 23 535 cas.

Il est nécessaire de comparer, en parallèle, l'évolution de la population et des cas totaux d'exposition pris en charge par l'AAPCC. C'est ce qu'illustre la figure 23.

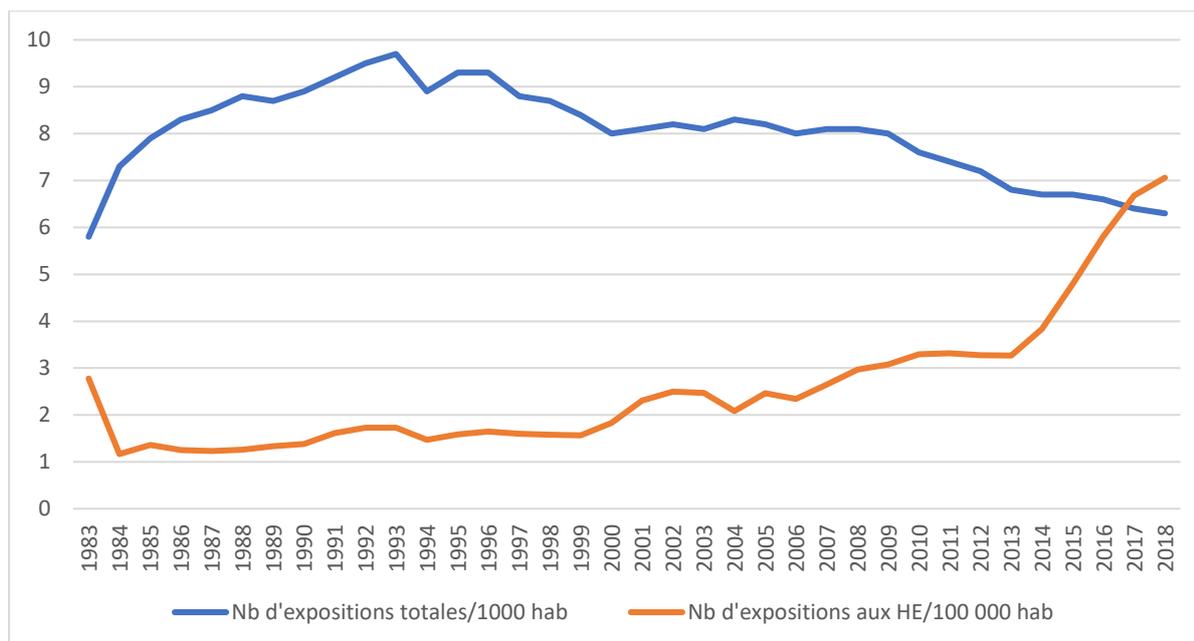


Figure 23 : Courbes d'évolution de 1983 à 2018 du nombre d'expositions totales pour 1000 habitants et du nombre d'expositions aux HE pour 100 000 habitants au AAPCC.

Le nombre d'expositions totales pour 1 000 habitants est en progression de 1983 à 1992, puis s'infléchit progressivement jusqu'en 2018 (dernière année étudiée).

En revanche, le nombre d'expositions aux HE pour 100 000 habitants, plutôt stable de 1983 à 1999, suit une augmentation jusqu'en 2013 qui s'intensifie jusqu'en 2018.

On remarque alors, que l'augmentation des cas d'exposition aux HE n'est pas le reflet d'une augmentation générale du nombre d'exposition par rapport aux nombres d'habitants. Au contraire, alors que les expositions totales ont tendances à diminuer par rapport à la population, les expositions aux HE sont en augmentation constante avec une accélération depuis 2013.

- **Principales HE incriminées**

Depuis 2012, les rapports précisent le nombre de cas spécifiques liés à 5 huiles essentielles souvent incriminées (> de 30% des cas) ou qui posent particulièrement problème. Parmi elles, on retrouve :

- l'Arbre à thé (ou Tea Tree) (19,6%),
- l'Eucalyptus (sans précision) (5,7%),
- la Cannelle (sans précision) (3,7%),
- le Clou de girofle (3,1%),
- la Menthe pouliot (0,15%).

La catégorie « Divers » (67,9%) correspond à l'ensemble des autres huiles essentielles, ainsi qu'aux mélanges.

Les détails de ces données figurent dans le tableau XXXI et sont représentés dans la figure 24.

Tableau XXXI : Données des cas annuels d'exposition au AAPCC en fonction de l'espèce d'HE

ANNEE	NOMBRE DE CAS						
	Total	Cannelle	Clou de Girofle	Eucalyptus	Menthe pouliot	Arbre à thé	Divers
2012	10352	831	451	506	25	1637	6975
2013	10508	598	495	598	35	2039	6743
2014	12392	527	471	693	18	2512	8171
2015	15523	555	521	841	25	3421	10370
2016	18997	546	428	1151	25	3993	12754
2017	22068	575	556	1341	22	4326	15248
2018	23535	543	599	1352	19	4292	16730
Total	113375	4175	3521	6482	169	22220	76991
%	100%	3,68%	3,11%	5,72%	0,15%	19,6%	67,91%

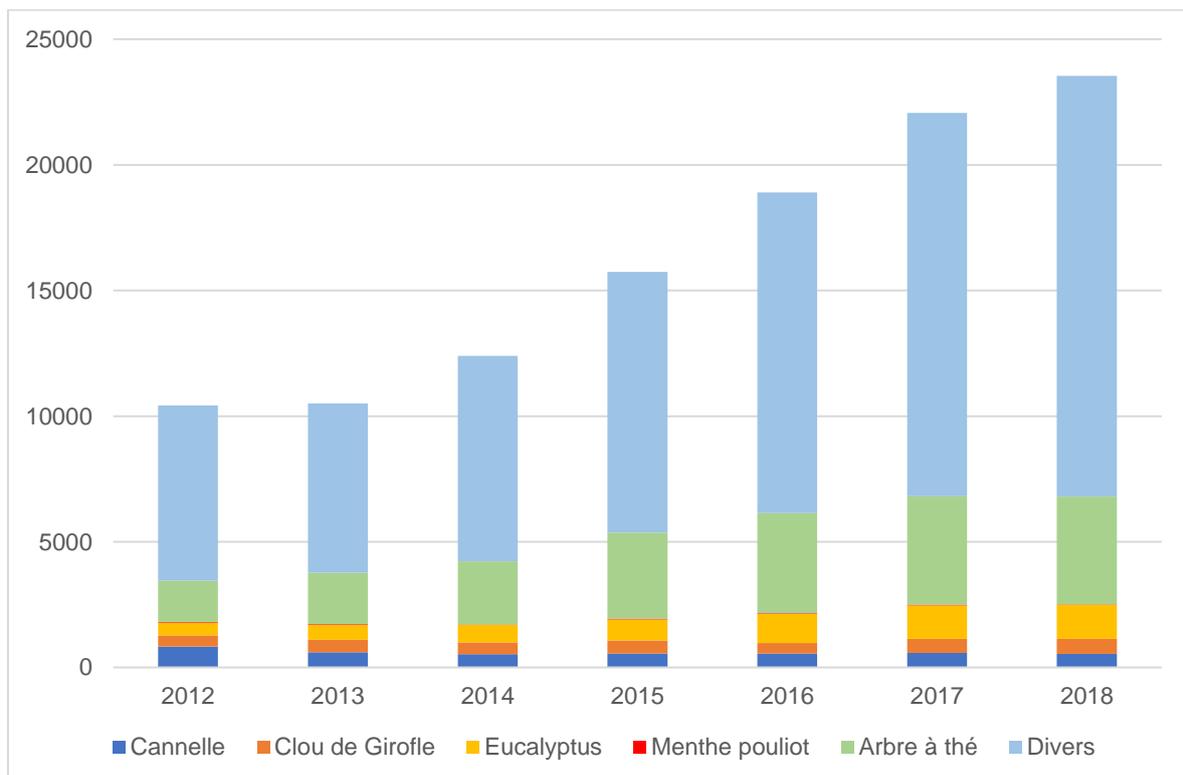


Figure 24 : Histogramme de répartition des cas annuels d'exposition au AAPCC en fonction de l'espèce d'HE

On observe une certaine stabilité du nombre de cas concernant les HE de Cannelle, de Clou de girofle et de Menthe pouliot. En ce qui concerne l'Eucalyptus, l'Arbre à thé et la catégorie « divers », le nombre de cas est en augmentation constante. Mais le plus grand nombre de cas annuels d'exposition concerne la catégorie « divers » qui rassemble de nombreuses HE. L'Arbre à thé constitue une part très importante du nombre de cas déclarés. En effet il représente quasiment 20% d'entre eux, il est donc important d'y prêter une attention particulière au comptoir.

La présence de la menthe pouliot dans ce palmarès est surprenante, celle-ci étant généralement peu utilisée. Elle est le reflet de sa forte toxicité aigüe.

- **Gravité des cas**

Pour les cas dont les conséquences ont été rapportées sur la période 1997-2018, 52,7% étaient sans conséquences (Nulles).

Parmi les 47,3 % de cas ayant eu des répercussions, 93,2% ont été mineures, 6,4% modérées, 0,3% de conséquences majeures. On déplore aussi 0,01% de décès.

Sur la période 2012-2018, 5,22% des cas ont nécessité une hospitalisation.

- **Exposition en fonction de l'âge**

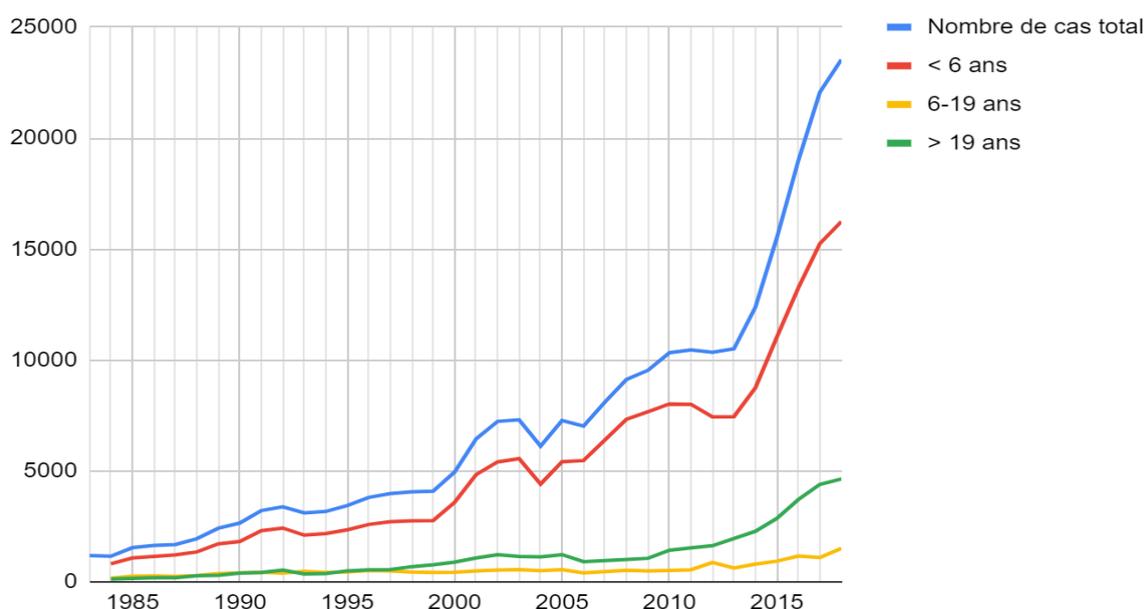


Figure 25 : Courbe d'évolution du nombre de cas d'exposition aux HE au AAPCC en fonction de l'âge de 1983 à 2018.

La figure 25 présente l'évolution des cas d'exposition aux HE recensés au AAPCC en fonction de l'âge des victimes. On observe que la courbe générale suit la cinétique de

la courbe des moins de 6 ans qui est la population la plus représentée dans les déclarations.

Cette catégorie d'âge est plus sensible aux effets néfastes des HE du fait de leur immaturité organique, mais aussi de leur faible surface corporelle.

De plus, ils sont davantage sujets aux expositions accidentelles en raison de leur curiosité et de leur candeur.

C'est donc une population à laquelle il faut être particulièrement attentif. Il convient de donner des conseils aux parents utilisateurs d'HE sur leur potentielle toxicité et la nécessité de les entreposer hors de portée des plus jeunes.

Les adultes de plus de 19 ans représentent, quant à eux, environ 1/5^{ème} des cas d'exposition à risque.

La catégorie des 6-19 ans est la moins exposée au risque d'intoxication.

- **Type d'exposition**

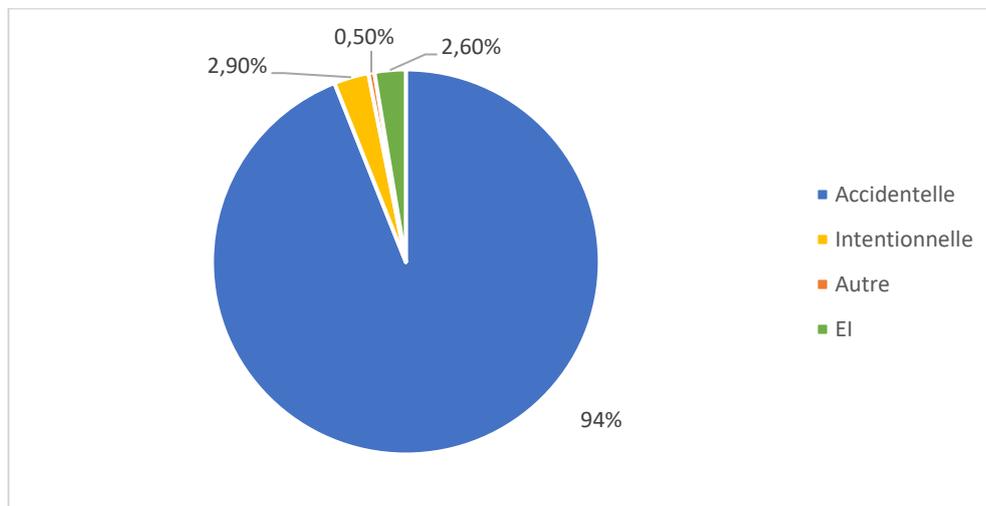


Figure 26 : Diagramme de répartition de cas du AAPCC en fonction du type d'exposition

Comme le représente la figure 26, la grande majorité des cas recensés par l'AAPCC relève d'une exposition accidentelle (94%). Quelques cas sont dus à des expositions intentionnelles (2,9%) et à des effets indésirables (2,6%).

b) New South Wales Poisons Information Centre (110)

Le New South Wales Poisons Information Centre (NSWPIC) est l'équivalent Australien du Centre Antipoison Français.

Il a publié, en Février 2020, un rapport et une analyse rétrospective des 4412 cas d'expositions aux huiles essentielles recensés par l'ensemble des centres de traitement des appels de son territoire, sur la période de Juillet 2014 à Juin 2018. (110)

- **Evolution du nombre de cas**

Le NSWPIC a observé une augmentation des appels concernant des expositions aux HE ces dernières années. Alors qu'en 2014-2015, 1011 appels ont été comptabilisés, 1177 ont été reçus en 2017-2018, soit une augmentation de 16,4%, ce qui représente une progression annuelle de 5,3%.

- **Principales HE incriminées**

Les figures 27 et 28 décrivent les expositions à risque en fonction des HE incriminées. Les 5 huiles essentielles les plus imputées sont les suivantes :

- Eucalyptus (2049 cas – 46,4%)
- Tea tree (749 cas – 17%)
- Lavande (271 cas – 6,1%)
- Clou de girofle (179 cas – 4,1%)
- Menthe poivrée (154 cas – 3,5%)

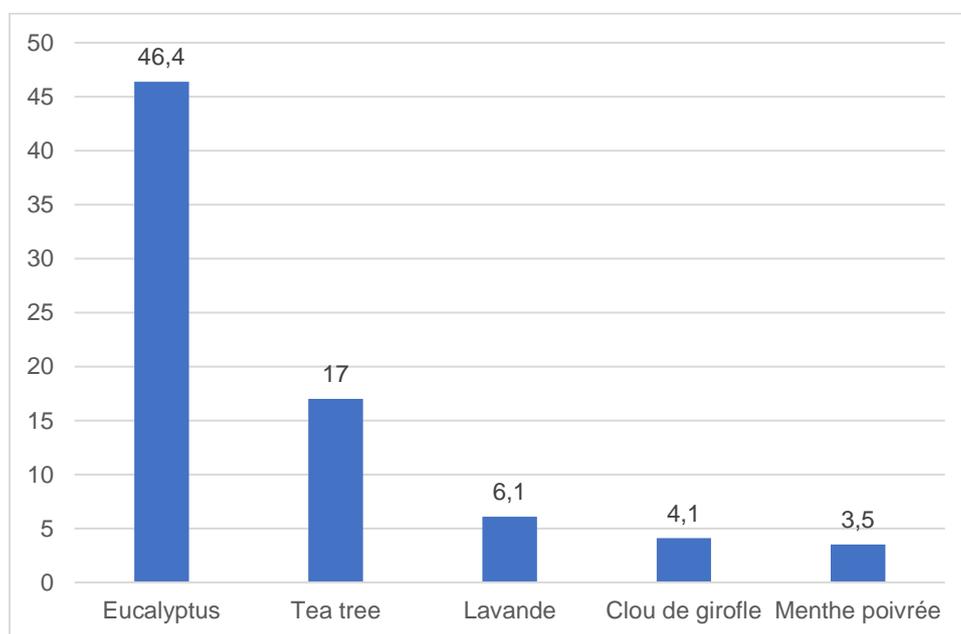


Figure 27 : Histogramme du pourcentage de cas d'exposition du NSWPIC en fonction de l'huile essentielle utilisée

Ces 5 HE représentent à elles seules 77,1% de la totalité des appels. Pour l'Eucalyptus et la Lavande les espèces ne sont pas précisées.

On remarque une corrélation avec les données américaines, puisque les HE de Tea Tree, d'Eucalyptus et de Giroflier sont communes aux deux jeux de données. Cela

peut s'expliquer par une utilisation importante de ces trois types d'HE (ou plus, plusieurs HE d'Eucalyptus existant sur le marché), et une toxicité non négligeable. La Menthe poivrée apparaît ici dans ce « Top 5 », démontrant le niveau de son utilisation en automédication, ainsi que les Lavandes, ce qui peut paraître plus surprenant, l'HE de Lavande fine (*Lavandula angustifolia*) étant une des mieux tolérées. Cependant, il peut s'agir d'autres HE de Lavandes, plus toxiques.

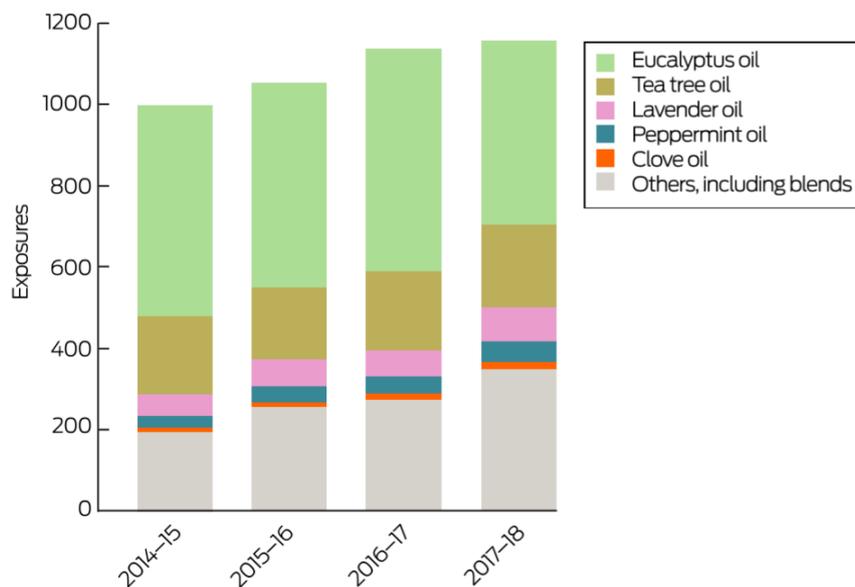


Figure 28 : Expositions annuelles aux HE rapportées au NSWPIC sur la période 2014–2018 (110)

- **Exposition en fonction de l'âge**

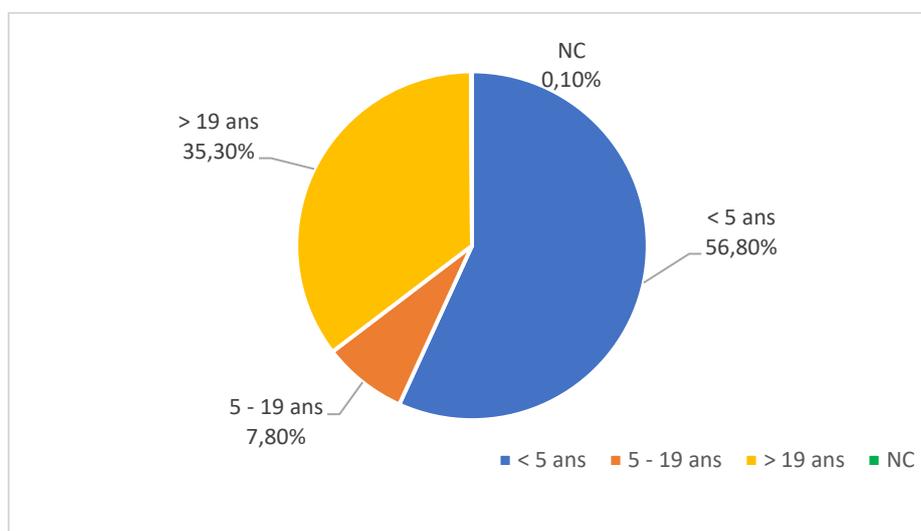


Figure 29 : Pourcentage de cas d'expositions du NSWPIC en fonction de l'âge

Ici encore, la population pédiatrique (0-19 ans) est la plus exposée (64,6% des cas), notamment celle des moins de 5 ans qui représente plus de la moitié des cas (56,8%). Les plus de 19 ans représentent 35,3% des cas. La figure 29 illustre cette répartition.

- **Type d'expositions**

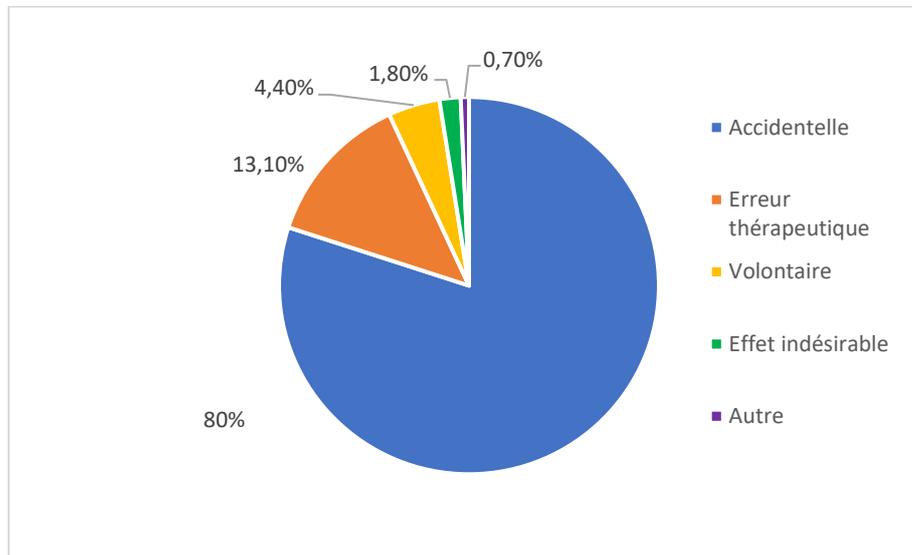


Figure 30 : Diagramme de répartition de cas du NSWPIC en fonction du type d'exposition

La figure 30 décrit des expositions majoritairement accidentelles (80% des cas) mais qui relèvent aussi d'erreurs thérapeutiques (13,1% des cas). Dans ce dernier cas, le pharmacien serait un acteur de choix dans la prévention et le conseil au patient, afin d'éviter ce type d'incident.

Les intoxications volontaires sont minoritaires, mais elles représentent malgré tout 4,4% des cas.

3.1.2 Données épidémiologiques en France

a) Centre antipoison Lille (111)

Dans son « Téléttox2016 », le centre antipoison de Lille a publié, en 2016, un rapport de son activité spécifique aux cas d'expositions aux huiles essentielles entre 2000 et 2015 dans la Région qu'il couvre.

(111)

- **Evolution du nombre de cas (2000>2015)**

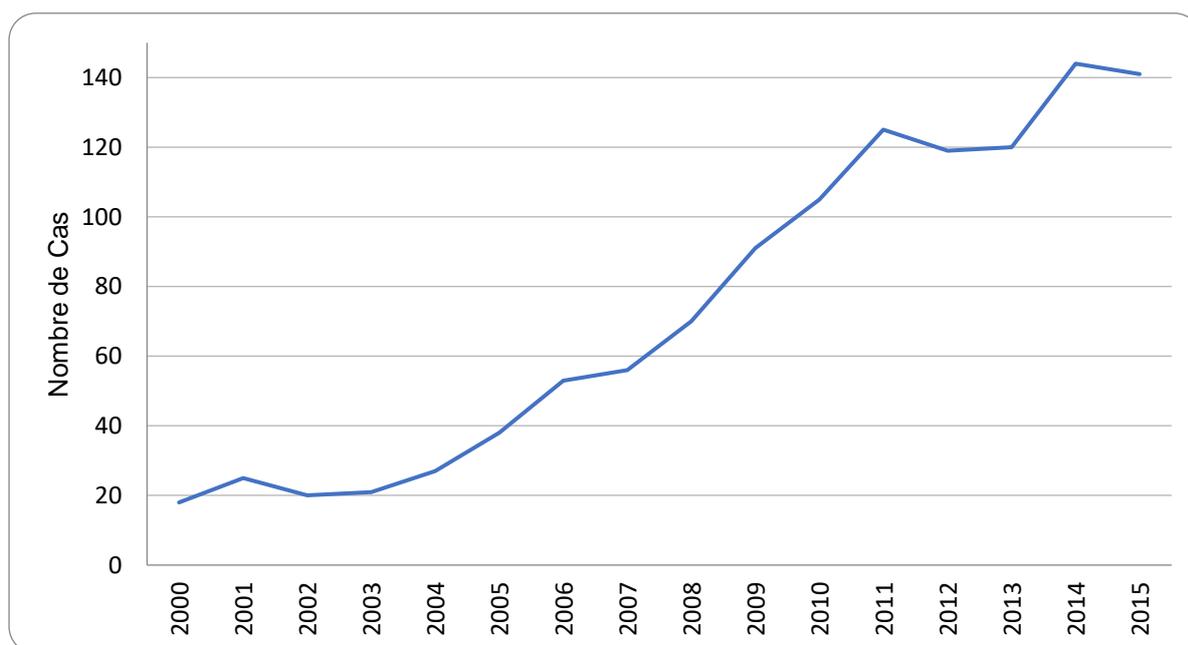


Figure 31 : Courbe d'évolution du nombre de cas d'exposition aux HE de 2000 à 2015 au CAP de Lille.

Depuis 2000, la Figure 31 montre que l'évolution du nombre de cas rapportant une exposition aux HE au CAP de Lille suit l'évolution des pays traités précédemment : elle est aussi en forte augmentation (+680%), avec un nombre de cas rapportés passé respectivement de 18 en 2000 à 141 en 2015.

- **Principales HE incriminées**

Le CAP de Lille a répertorié les 9 HE les plus incriminées dans les cas d'exposition. Elles sont décrites dans la figure 32 et le tableau XXXII.

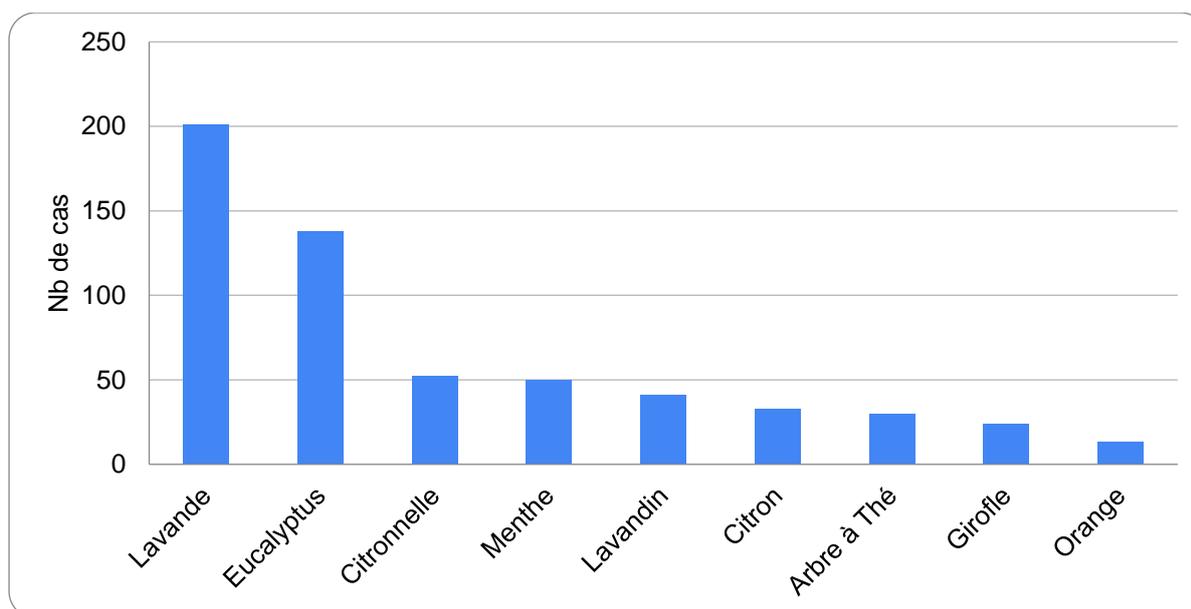


Figure 32 : Histogramme représentant le nombre de cas d'exposition pour les 9 HE les plus incriminées au CAP de Lille

La Lavande et l'Eucalyptus sont les HE qui arrivent en tête et se détachent vraiment en nombre de cas (>10%).

Tableau XXXII : Cas du CAP de Lille en fonction de l'espèce d'HE incriminée et comparaison avec les HE les plus vendues en France

HE	Nb de cas	Pourcentage	10 HE les plus vendues en France
Lavande	201	15.7%	OUI
Eucalyptus	138	10.8%	OUI
Citronnelle	52	4.1%	OUI
Menthe	50	3.9%	OUI
Lavandin	41	3.2%	NON
Citron	33	2.6%	OUI
Arbre à Thé	30	2.35%	OUI
Girofle	24	1.9%	OUI
Orange	13	1%	NON

Il existe un parallèle entre les ventes d'HE en France, décrits par France Agrimer, et les cas d'exposition. Parmi les 9 HE générant le plus de cas d'exposition, 8 font partie des 10 HE les plus vendues en France.

Ainsi, on peut extrapoler de ces chiffres une certaine analogie entre l'accroissement du marché des HE et l'augmentation du nombre d'accidents.

Remarque : on peut noter que l'utilisation de noms vernaculaires pour les HE dans ces rapports induit des imprécisions sur l'analyse des chiffres. En exemple, la composition et la toxicité des HE de Lavandes ou d'Eucalyptus sont extrêmement variables selon l'espèce d'origine.

- **Gravité des cas**

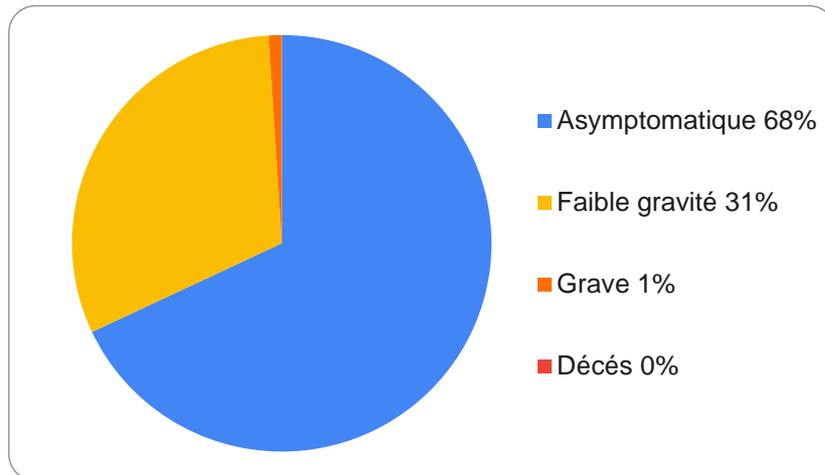


Figure 33 : Répartition des cas d'exposition aux HE en fonction de leur gravité au CAP de Lille

La figure 33 illustre la répartition des cas en fonction de leur gravité. La grande majorité des cas déclarés sont asymptomatiques (68%), mais il y a tout de même une proportion non négligeable d'effets de faible gravité (31%). Les cas graves ne représentent que 1% des cas. Les décès restent heureusement anecdotiques. Il n'y en a eu aucun sur la période 2000-2015 au CAP de Lille.

Cela reflète l'inquiétude que peut susciter *a posteriori* l'usage et le mésusage de ces produits de santé, trop souvent présentés comme anodins vis-à-vis du grand public du fait de leur origine naturelle.

- **Voies d'administration**

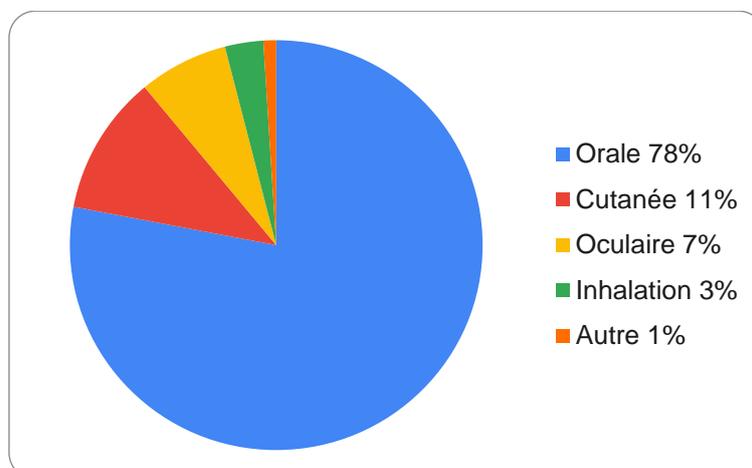


Figure 34 : Répartition des expositions aux HE en fonction des voies d'administration au CAP de Lille

La voie orale est de loin la plus répandue parmi les cas recensés (78%). Elle est souvent utilisée en France et représente la voie la plus encline aux intoxications avec un risque de passage systémique plus rapide et important que pour les autres voies. La voie cutanée arrive en seconde position (11%) suivie de près par la voie oculaire (7%) qui est - on le rappelle - une voie d'administration contre indiquée à l'usage des HE.

La Figure 34 représente cette répartition.

b) Dispositif de nutrivigilance (ANSES) (112)

Le dispositif de nutrivigilance a été mis en place pour améliorer la sécurité des consommateurs en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables liés à la consommation de denrées alimentaires prédéfinies. Parmi elles, on retrouve : les « nouveaux aliments », les aliments enrichis à but nutritionnel ou physiologique, les compléments alimentaires, les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et enfants en bas âge, à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids... (113)

La mise en œuvre de cette vigilance a été confiée à l'ANSES en juillet 2009 par la loi dite « Hôpital, Patients, Santé et Territoires ».

Elle traite toutes les déclarations de veille sanitaire concernant les effets indésirables (EI) liés aux produits enregistrés comme compléments alimentaires (CA), y compris ceux contenant des huiles essentielles. Ces déclarations sont pour la plupart fournies par des professionnels de santé (médecins, pharmaciens...), mais aussi par les fabricants ou les distributeurs et la DGCCRF. Tout consommateur peut faire une déclaration individuelle, mais la consultation préalable d'un professionnel de santé reste préférable, afin de mieux évaluer la situation. (114)

Sur la période allant de 2009 jusqu'au 20 Juillet 2020, 137 signalements impliquant au moins un complément alimentaire contenant des HE ont été répertoriés. Parmi eux, seuls 71 ont fait l'objet d'une étude d'imputabilité. Les autres ont été exclus des critères par manque d'information sur l'identification du produit (absence de nom du laboratoire par exemple) ou sur la chronologie (absence de date de consommation du produit ou d'apparition des effets indésirables). Sur ces 71 cas, 16,9% relevaient d'un mésusage du complément alimentaire.

Les détails de la méthodologie d'évaluation d'imputabilité sont accessibles via le lien suivant : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0026.pdf>

- **Evolution du nombre de cas**

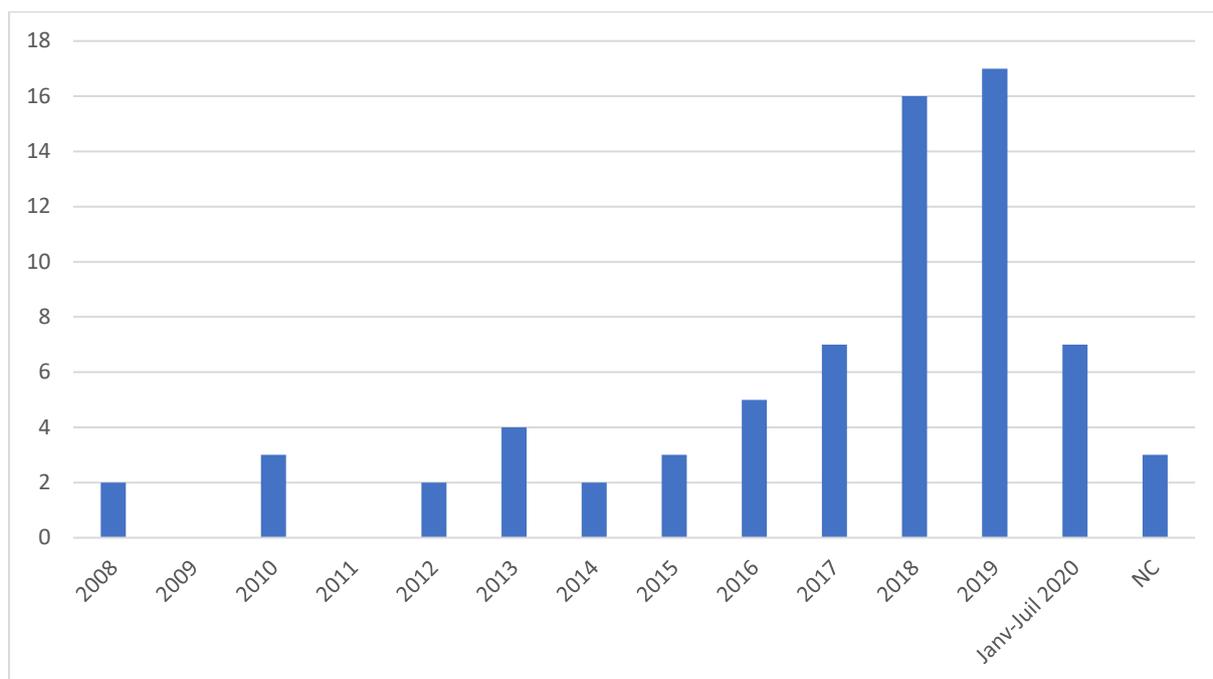


Figure 35 : Evolution du nombre de cas d'EI de nutrivigilance en fonction de la date de survenue (NC = date de survenue non communiquée)

D'après la figure 35, on constate une augmentation importante du nombre de cas depuis 2018. Là où l'on observait entre 0 et 4 cas/an entre 2008 et 2015, les chiffres s'élèvent à plus de 15/an depuis 2018. La tendance relevée sur le 1^{er} semestre 2020 peut nous laisser envisager un nombre de cas similaire à celui des 2 années précédentes.

Cette évolution peut être liée soit à l'utilisation croissante des HE par la population générale, soit à l'augmentation de la sensibilisation à la déclaration d'accidents : les faibles chiffres du début de la période peuvent être dus à une absence de connaissance de la nutrivigilance et représenter une sous-estimation des cas réels.

- **Imputabilité**

L'imputabilité est la probabilité que l'effet indésirable déclaré soit en lien avec la consommation d'un produit. L'imputabilité peut être : exclue, douteuse, possible, vraisemblable ou très vraisemblable. Dans les données fournies par l'Anses, dix cas étaient encore en cours d'évaluation au 20/07/2020.

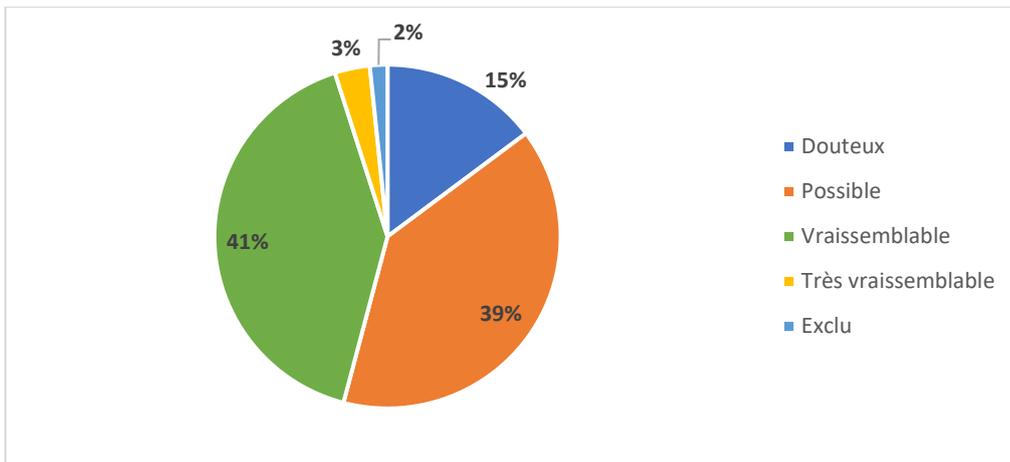


Figure 36 : Diagramme de répartition des cas de nutrivigilance en fonction de leur imputabilité

On observe à travers la figure 36 que 54% des cas sont jugés « possibles » ou « douteux » et ont donc une faible imputabilité. 44% sont jugés « vraisemblables » ou « très vraisemblables » et ont donc une imputabilité élevée.

- **Sévérité des cas**

L'échelle de sévérité s'échelonne du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

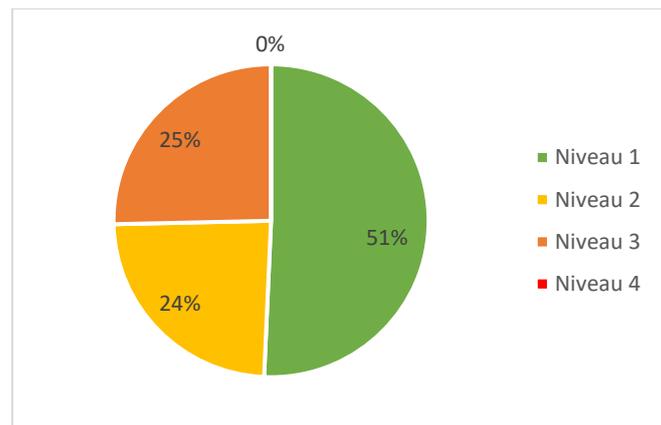


Figure 37 : Diagramme de répartition des cas de nutrivigilance en fonction de leur sévérité.

En ce qui concerne notre échantillon, on ne recense aucun cas de niveau 4. Comme le montre la figure 37, 51% des cas sont de niveau 1 (36 cas), viennent ensuite ceux de niveau 3 (18 cas) représentant 25% des cas et de niveau 2 (17 cas) qui représentent 24% des cas.

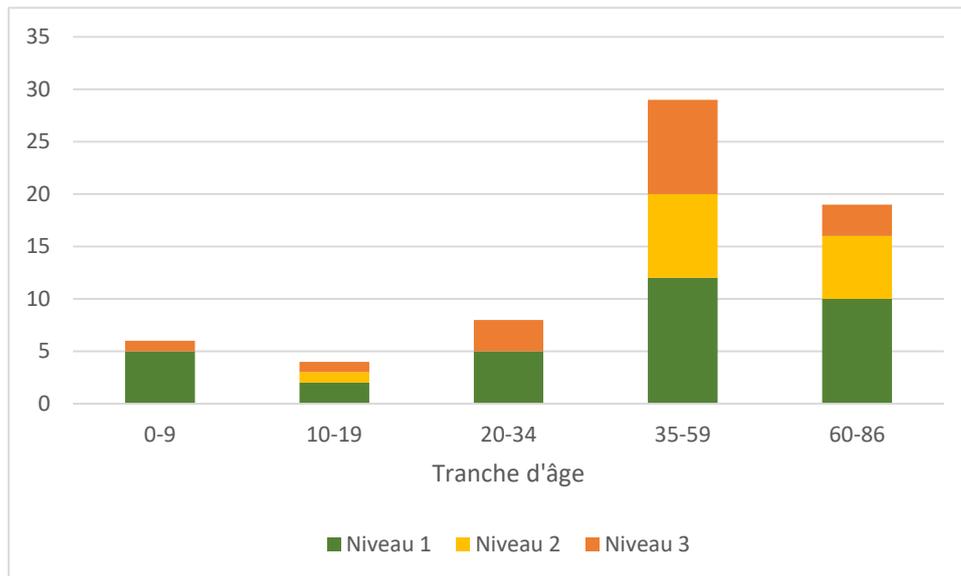


Figure 38 : Nombre et sévérité des cas de nutriviigilance par tranche d'âge

La figure 38 met en évidence le nombre et la sévérité des cas en fonction des tranches d'âge des patients.

Contrairement aux données de toxicovigilance, on remarque que les tranches d'âges pédiatriques sont beaucoup moins représentées. On peut l'expliquer par le fait que les cas déclarés à la nutriviigilance sont plutôt liés à des cas d'EI associés à des expositions volontaires par voie orale, qui concernent rarement cette population. Alors que les centres de toxicovigilance sont eux sollicités pour tous les types d'exposition (volontaire ou non) et toutes les voies d'administration confondues.

Les tranches majoritaires sont les 35 ans et plus. Il s'agit de tranches d'âges particulièrement consommatrices de compléments alimentaires. Cette population est celle où l'on retrouve également le plus de cas sévères (niveau 3), qui peuvent s'expliquer par une catégorie d'âge plus encline à présenter des pathologies associées et qui utilise potentiellement des traitements allopathiques en parallèle de la prise d'HE.

- **Type d'effet**

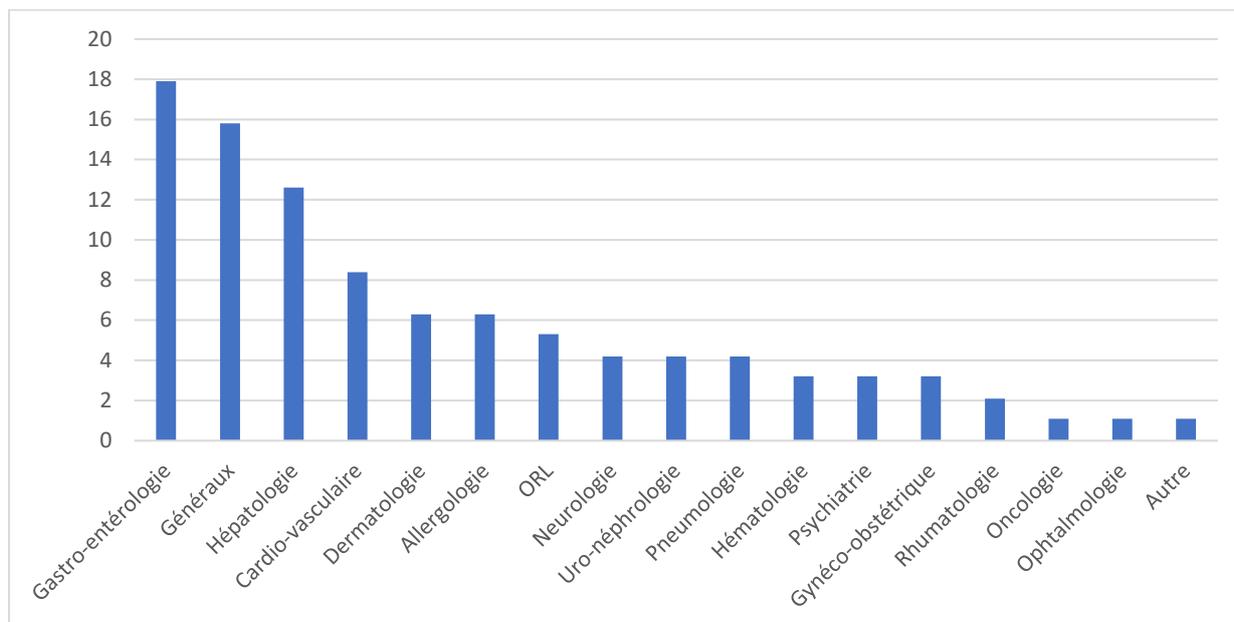


Figure 39 : Histogramme de distribution des différents types d'effets en fonction de leur pourcentage d'apparition au sein des cas étudiés par la nutrivigilance.

La figure 39 représente la distribution des différents types d'EI rapportés. Les 3 effets qui apparaissent le plus fréquemment dans les déclarations sont les troubles :

- gastro-entériques comme les vomissements, nausées, asthénies, douleurs abdominales,
- généraux de type céphalées, asthénies, vertiges,
- hépatiques parmi lesquels beaucoup d'hépatites.

L'utilisation de la voie orale explique vraisemblablement cette majorité d'effets gastro-entériques par action irritante locale et les troubles généraux par le passage systémique important *per os*.

Les EI les plus graves répertoriés dans les données de nutrivigilance sont des anaphylaxies, des céphalées vasculaires, des hépatites fulminantes, des rhabdomyolyses, un avortement spontané, des syndromes DRESS, des pancytopénies... Ce sont donc des atteintes importantes des fonctions physiologiques, qui reflètent la dangerosité réelle des HE lors d'un mésusage.

- **Indications principales des compléments alimentaires imputés**

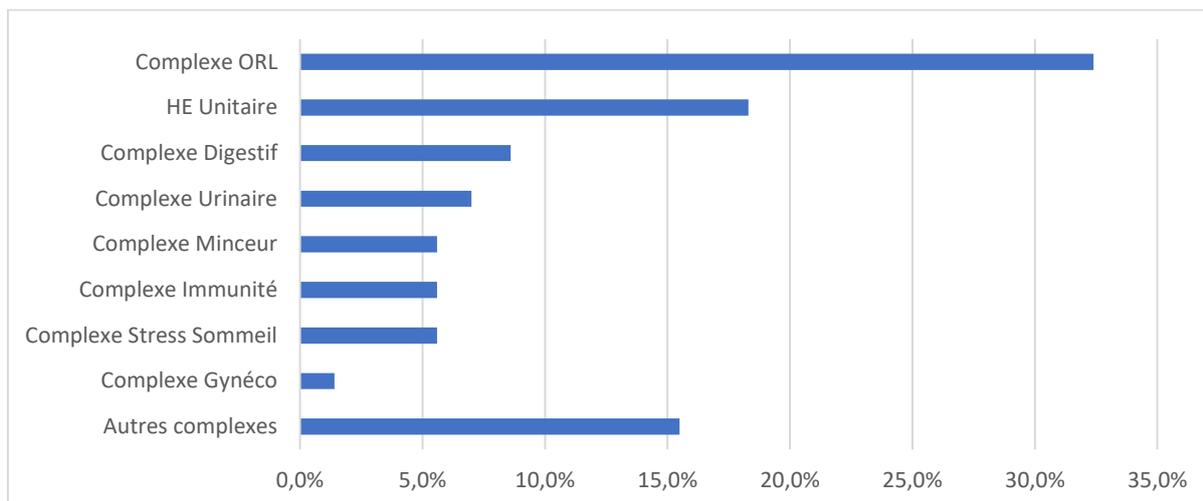


Figure 40 : Distribution des compléments alimentaires, en fonction de leur indication, impliqués dans les déclarations de nutrivi-gilance.

D'après la figure 40, on note que les complexes ciblant la sphère ORL sont de loin les compléments alimentaires les plus retrouvés parmi les cas déclarés. Cela s'explique certainement par le fait qu'ils sont également les plus vendus en France comme le rapportait l'étude France AgriMer. (49)

Parmi les HE unitaires on retrouve :

- le Tea tree dans 3 cas déclarés
- le Ravintsara, la Menthe poivrée, l'Eucalyptus *radiata*, l'Origan compact, la Cannelle de Ceylan : 2 cas déclarés chacune
- le Giroflier, le Thym à thymol, le Niaouli, le Cyprès toujours vert : 1 cas déclaré chacune

Il s'agit, pour la plupart, d'HE qui appartiennent aux familles botaniques des *Myrtaceae*, des *Lauraceae* et des *Lamiaceae*, contenant pour beaucoup des alcools monoterpéniques, des phénols et du 1,8 cinéol.

- **Limites de l'analyse concernant les HE**

Sur les 71 cas, 13 seulement correspondent à des huiles essentielles unitaires (18,3%). Les 58 autres correspondent à des complexes d'HE, c'est-à-dire des mélanges constitués d'1 ou plusieurs HE mais aussi parfois des composants sans rapport.

Les compositions sont parfois complexes (une ou plusieurs HE associées à des extraits secs de plantes, des vitamines, des minéraux, des acides aminés...) et l'étude

d'imputabilité traite le produit dans son ensemble. On ne peut donc pas toujours relier l'EI directement à une HE, mais à d'autres constituants du produit ou à la synergie de plusieurs de ses composants. De même, dans de très nombreux cas, les patients consomment d'autres compléments alimentaires ou sont sous traitement médicamenteux, parfois polymédiqués.

On remarque également que le nombre de déclarations semble particulièrement faible au vu des quantités de compléments alimentaires commercialisés et face à l'augmentation de leur utilisation par le grand public. Cela peut s'expliquer par une sous déclaration des cas. En effet, le consommateur n'a souvent même pas connaissance de l'existence des vigilances. Il ne pense donc pas à faire de déclaration en cas d'EI. De plus, leur statut et leur commercialisation en dehors du circuit pharmaceutique fait oublier au consommateur qu'il s'agit d'un produit actif sur sa santé qui peut provoquer des EI ; il ne pense donc pas toujours à faire le lien entre sa consommation de compléments alimentaires à base d'HE et un éventuel EI, s'il ne consulte pas un professionnel de santé ou s'il n'en fait pas mention.

c) Centre de pharmacovigilance

Les centres de pharmacovigilance répertorient les déclarations d'effets indésirables dus à des HE présentes au sein des médicaments uniquement.

Tous les autres cas sont transférés aux autres vigilances compétentes en fonction du statut des produits incriminés s'ils apparaissent dans les déclarations.

Si un effet indésirable est déclaré suite à la prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments avec une ou plusieurs HE, ce cas sera traité de façon indépendante par les deux veilles. La pharmacovigilance ne s'intéressera donc pas à l'HE dans son étude d'imputabilité malgré les synergies et interactions potentielles. Etant donné l'action pharmacologique non négligeable des HE, leur prise en compte pourrait pourtant se révéler intéressante et faire ressortir des associations déconseillées ou contre indiquées avec certains traitements.

3.1.3 Discussion

Les données issues des 3 centres antipoison étudiés montrent clairement une augmentation des cas d'exposition à risque aux huiles essentielles depuis plusieurs années avec une accélération depuis 5 ans.

Ces expositions sont le plus souvent accidentelles et concernent majoritairement la population pédiatrique et plus particulièrement les moins de 6 ans.

Notons que la plupart des cas se révèlent asymptomatiques ou de faible gravité mais certains ont tout de même nécessité une hospitalisation. Les décès sont extrêmement rares, mais quelques-uns ont toutefois été rapportés.

Les HE de Lavande, d'Arbre à thé et d'Eucalyptus sont celles qui sont le plus sujettes aux expositions à risques. Ces données sont à corréliser avec les ventes d'HE. Car, si l'Arbre à thé et l'Eucalyptus présentent certains risques connus, la Lavande, elle, ne présente pas de nocivité particulière et le nombre de cas relève plus de sa fréquence d'utilisation que de sa toxicité.

La nutrivigilance met, elle aussi, en évidence une augmentation des cas d'EI avec les compléments alimentaires comprenant des HE. Les EI décrits sont majoritairement des troubles généraux, gastro-hépatiques et hépatiques. Ils se révèlent pour la moitié de « sévérité 2 et 3 ». Leur imputabilité se révèle pour 44% « vraisemblable ou très vraisemblable » et montre donc un réel intérêt à surveiller ces produits.

Le faible nombre de cas de nutrivigilance émis, au regard des expositions à risque et des ventes, semble faire ressortir un manque de déclarations.

En ce qui concerne les veilles sanitaires, encore une fois la multiplicité des statuts de commercialisation représente un frein. De ce fait, les vigilances travaillent indépendamment sur les HE en fonction de leur usage et non de leur activité pharmacologique.

3.2 Mesures de préventions à mettre en œuvre à l'officine

3.2.1 Conduite à tenir face à une exposition à risque

Le pharmacien est souvent le premier interlocuteur des patients du fait qu'il propose un service de proximité avec un avis médical gratuit et sans rdv. Beaucoup de patients ont le réflexe de venir à la pharmacie ou d'appeler le pharmacien en cas d'exposition à risque. Il est donc important de savoir comment réagir face à cette situation.

En cas d'exposition à un risque toxique, il convient de contacter le centre antipoison (CAP) de façon systématique, afin d'évaluer les critères de gravité et d'obtenir un avis d'expert sur la conduite à tenir. Numéros de téléphone des CAP français :

ANGERS	02 41 48 21 21	LILLE	08 00 59 59 59
MARSEILLE	04 91 75 25 25	PARIS	01 40 05 48 48
BORDEAUX	05 56 96 40 80	LYON	04 72 11 69 11
NANCY	03 83 22 50 50	TOULOUSE	05 61 77 74 47

Un bon interrogatoire préalable permet d'identifier ces critères et de recueillir les éléments essentiels à la bonne prise en charge du patient et évaluer la nécessité d'une hospitalisation ou non. (115)

a) Recherche des facteurs de risque

Le pharmacien devra rechercher des facteurs de risques associés au profil physiopathologique de son patient, mais aussi liés à l'exposition à la substance à risque.

- **Profil du patient :**

Age,

Grossesse,

Pathologies à risque : asthme, épilepsie,

Symptômes : troubles respiratoires, de la conscience, digestifs...

- **Exposition :**

Identification de(s) HE,

Dose d'exposition,

Délai écoulé depuis l'exposition,

Voie d'administration,
Recherche de prises de médicaments associés.

b) Gestes d'urgence en fonction de la voie d'administration

En fonction de la voie d'administration, quelques gestes de première urgence peuvent être mis en œuvre afin de limiter les séquelles et d'améliorer le pronostic.

- **Voie orale :**

Chez l'enfant, quelle que soit la dose d'exposition, il est préférable de joindre le CAP en cas d'exposition par voie orale.

En cas d'exposition, il est intéressant de rincer abondamment la bouche du patient à l'eau ou à l'huile végétale.

Il faut surtout ne pas faire vomir la victime ni lui donner de lait. Les vomissements pourraient provoquer une fausse route et générer des troubles respiratoires en cas d'aspiration pulmonaire.

En fonction de la composition de l'HE, l'utilisation de charbon actif (50g chez l'adulte, 1g/kg chez l'enfant) peut être intéressante, notamment si la prise en charge est précoce.

- **Voie cutanée :**

Il faudra nettoyer la zone exposée à l'aide d'eau savonneuse en rinçant abondamment pendant une 15^{aine} de minutes.

On peut également procéder, de façon complémentaire (mais non suffisante), aux mêmes gestes de 1^{ère} urgence que pour une brûlure cutanée, en suivant la règle des « 3 fois 15 » : on place la zone exposée sous un filet d'eau à 15 cm pendant 15 min à 15°C environ.

- **Voie oculaire :**

Rincer abondamment l'œil à l'eau ou au sérum physiologique si possible pour retirer mécaniquement l'HE.

Puis rincer avec une huile végétale la plus grasse possible (Huile de ricin) pendant une 15^{aine} de minutes.

En fonction de l'exposition et de l'avis du CAP, le patient pourra ensuite être orienté vers un ophtalmologiste. L'exposition peut entraîner des ulcérations de la cornée qui nécessitent un examen approfondi et parfois la prescription d'antibiotiques et/ou de collyres cicatrisants.

3.2.2 Rôle de prévention du pharmacien dans le bon usage des huiles essentielles

a) Formation

- **Diplôme d'état de Docteur en pharmacie :**

Les études de sciences pharmaceutiques apportent un bagage solide au pharmacien pour aborder l'aromathérapie. Pendant ses 6 années de cursus, il étudie tout un ensemble de matières telles que la botanique, la pharmacognosie, la biochimie, la pharmacologie, la physiopathologie, la biologie, la chimie analytique, la toxicologie... qui lui procurent une expertise sur le sujet.

A l'issue de ses études, un pharmacien est capable d'identifier une plante, extraire son HE, analyser sa composition, l'interpréter et contrôler sa qualité. Il connaît également le fonctionnement physiologique et pathologique du corps humain, ainsi que la pharmacologie et la toxicologie qui lui permettent de comprendre le mode d'action des drogues sur l'organisme, leurs interactions possibles et leur toxicité. Selon les facultés, un enseignement en aromathérapie est plus ou moins approfondi, mais toutes délivrent un enseignement de base.

Tous ces éléments font de lui le professionnel de santé le plus formé sur le sujet. Il est toutefois possible d'approfondir cet enseignement, afin de se spécialiser dans ce domaine via des formations complémentaires.

- **Diplômes universitaires (DU) d'aromathérapie :**

Des Diplômes Universitaires d'aromathérapie sont proposés dans la plupart des Universités de pharmacie françaises. Ils sont assez souvent couplés avec un enseignement de phytothérapie.

Leur accès est payant et souvent conditionné par un niveau universitaire minimum.

Ils ne sont pas reconnus par l'Etat, mais ils constituent une plus-value dans le milieu professionnel en apportant des compétences supplémentaires validées au niveau universitaire.

- **Formations continues**

Les formations continues non universitaires ne sont pas diplômantes, mais elles permettent aux professionnels de santé d'actualiser leurs connaissances et d'approfondir des thèmes particuliers.

Des formations continues concernant les huiles essentielles sont régulièrement proposées. Elles abordent notamment l'utilisation pratique des huiles essentielles pour le conseil au patient.

En général, ce type de formation dure une journée et ne permet pas d'aborder tous les aspects de l'aromathérapie. Il permet de traiter d'un ou plusieurs thèmes spécifiques comme par exemple « les maux de l'hiver », « le conseil ORL », « aromathérapie et oncologie » ...

- **Ouvrages :**

Le pharmacien doit s'appuyer dans son exercice sur des ouvrages de qualité, afin de garantir des sources d'information fiables. La liste (non exhaustive) qui suit propose quelques livres scientifiques documentés sur les HE. Le pharmacien peut s'y référer pour approfondir ses connaissances et argumenter son conseil.

Ouvrages scientifiques sur l'usage médical des huiles essentielles :

- « L'aromathérapie exactement » par Pierre Franchomme, Roger Jollois et Daniel Pénoël (2001) (8)
- « Traité d'aromathérapie scientifique et médicale » par Michel Faucon (2017) (4)
- « Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.) » par Jean Bruneton (2009) (116)

Ouvrage de toxicologie :

- « Essential Oil Safety - A Guide for Health Care Professionals » par Robert Tisserand et Rodney Young (2013) (57)

Ouvrage à visée pratique pour le conseil en officine :

- « Le guide terre vivante des huiles essentielles » par Françoise Couic-Marinier (2017) (9)
- « Le grand guide des huiles essentielles » par Fabienne Millet (63)

b) Choix des produits commercialisés

Afin de garantir une utilisation en toute sécurité, le pharmacien se doit de choisir les produits qu'il conseille en adéquation avec les critères de qualité pharmaceutique. Face au marché éparse et hyperconcurrentiel, les pharmacies doivent s'imposer une rigueur qualitative pour des raisons éthiques d'abord, mais également pour mettre en avant une plus-value face aux autres points de vente. Le choix de gammes vendues exclusivement en pharmacie représente un atout majeur pour se démarquer.

Il est conseillé de choisir des laboratoires qui utilisent des MPUP agréées par l'ANSM et qui sont en mesure de fournir des certificats de qualité complets.

Les huiles essentielles chémotypées sont à privilégier, ainsi que celles issues de l'agriculture biologique.

En ce qui concerne les complexes d'HE, il est recommandé de vérifier leur composition quantitative pour chaque HE et éviter les mélanges contenant un nombre trop important d'HE différentes.

Pour les HE unitaires, un étiquetage précis avec la dénomination botanique, la partie de plante utilisée et le chémotype est également indispensable ainsi qu'un flaconnage protecteur avec bouchon de sécurité. On plébiscitera les HE 100% pures et naturelles.

c) Information du patient

Dans l'intérêt de la santé du patient, le pharmacien doit l'informer sur les risques liés à l'utilisation des HE en lui rappelant les bonnes pratiques d'utilisation. Il doit également, comme pour tout conseil, procéder à un interrogatoire complet, concernant ses allergies, traitements, antécédents et son état de santé.

Au sein des pharmacies, les HE sont souvent proposées en libre accès. Il est donc primordial en cas d'achat spontané, de bien faire le point avec le patient sur l'usage qu'il compte en faire et s'assurer qu'il ne présente pas de contre-indication. C'est, par expérience, souvent dans ce cadre que l'on découvre des mésusages.

Cet échange est aussi, pour le pharmacien, l'occasion de faire valoir son expertise au regard des patients.

A travers son guide dépliant sur les huiles essentielles, la DGCCRF propose 10 précautions d'emploi générales à rappeler aux patients : (117)

« 1. L'usage des huiles essentielles est déconseillé chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante, les personnes âgées et les personnes souffrant de pathologies chroniques.

2. Ne jamais injecter d'huiles essentielles par voie intraveineuse ou intramusculaire.

3. Ne pas laisser les huiles essentielles à la portée des enfants.

4. En cas de doute, prendre l'avis d'un professionnel de santé avant d'ingérer une huile essentielle.

5. Ne jamais appliquer d'huiles essentielles sur les muqueuses, le nez, les yeux, le conduit auditif et les zones anogénitales.

6. Pour les personnes à tendances allergiques, toujours effectuer un test d'allergie avant d'utiliser une huile essentielle.

7. *Après un massage ou une application cutanée, se laver consciencieusement les mains.*
8. *Veiller à la qualité des huiles essentielles, aux garanties annoncées sur leur provenance ainsi qu'au mode de culture dont elles sont issues.*
9. *Naturel ne veut pas dire inoffensif ! se reporter aux notices d'utilisation accompagnant les produits ou aux fiches publiées sur internet.*
10. *Ne jamais chauffer une huile essentielle pour la diffuser. »*

Le CAP de Lille rappelle, quant à lui, sur son site internet, quelques règles pour éviter les expositions accidentelles, notamment pour la population pédiatrique : (115)

- *« Conserver les flacons correctement fermés*
- *Utiliser si possible des flacons avec des bouchons de sécurité*
- *Ranger les flacons immédiatement après utilisation*
- *Eviter de placer les diffuseurs et les flacons à des endroits accessibles aux enfants (table basse du salon par exemple) ; toujours les placer en hauteur, hors de leur portée.*
- *Ne pas conserver d'huiles essentielles dans des flacons autres que ceux d'origine (ne pas déconditionner)*
- *Ne pas retirer les étiquettes des flacons*
- *Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 36 mois »*

d) Tableaux d'aide à la dispensation à destination des officinaux concernant 10 huiles essentielles d'intérêt (9,4,57,48,49,111,30,31,118)

Afin de faciliter le conseil du pharmacien au comptoir et limiter les risques d'intoxication ou de mésusage des huiles essentielles, j'ai souhaité réaliser un outil simple, succinct et facile d'accès, qui met en avant les points critiques à surveiller pour une délivrance éclairée au comptoir. J'y rappelle également les indications principales, sans toutefois insister sur ces parties, qui sont déjà souvent bien documentées et connues des pharmaciens.

Les tableaux XXXIII à XLII reprennent la liste des 10 HE les plus vendues en France, dont 8 figurent parmi les plus incriminées au CAP de Lille.

On y retrouve les principales molécules d'intérêt constituant l'HE, les indications principales, les doses journalières recommandées en fonction de la voie d'administration, les effets indésirables (EI), précautions d'emploi (PE), contre-indications (CI), les traitements à éviter en association et, enfin, le risque de toxicité aiguë.

L'objectif est de les utiliser pour réaliser des fiches d'aide à la dispensation pour les officinaux comme présenté dans l'Annexe C. Il peut également être intéressant pour les pharmaciens de se servir des données pour agrémenter leurs « fiches produit »

dans leur logiciel de gestion officinale, afin d'avoir un rappel sur les précautions d'utilisation d'une HE particulière au moment de chaque délivrance.

Pour les dilutions d'HE, une table est proposée en Annexe B.

Tableau XXXIII : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Melaleuca alternifolia*

HE de <i>Melaleuca alternifolia</i> (Tea tree, Arbre à thé) Feuilles fraîches	
Molécules principales	Indications principales
<p><u>Monoterpènes</u> dont :</p> <p>4-terpinéol (40-45%)</p> <p><u>Monoterpènes</u> dont :</p> <p>γ-terpinène (20-25%)</p> <p>α-terpinène (10%)</p> <p><u>Oxydes</u> (3-5%) dont :</p> <p>1,8 cinéole</p>	<p>Antiinfectieux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antibactérien : génital et buccal + - antifongique - antiparasitaire - antiviral ORL <p>Radioprotecteur</p>
Voies d'administration et doses journalières	
<p>Orale : adulte : 2 gouttes 3 fois/jour (soit 175 mg/jour) enfant > 6 ans : 1 goutte 2 fois/jour</p> <p>Cutanée : diluée dans HV à 15% maximum adulte : 2 à 5 gouttes 3 fois/jour</p> <p>Diffusion : possible</p>	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
<p>Bonne tolérance générale Risque de sensibilisation cutanée en cas de mauvaise dilution et/ou d'utilisation d'HE oxydée (veiller à la bonne conservation de l'HE, respecter les DLU) Pas d'utilisation prolongée > 3 semaines CI : allergie aux oléorésines, utilisation <i>per os</i> pendant la grossesse PE : Voie orale pendant l'allaitement</p>	
Association de traitement à éviter	Toxicité aiguë
<p>Prudence lors de la prise concomitante d'antibiotique ou d'antifongique</p>	<p>DL_{50 per os} 1 à 2 g/kg</p> <p>Symptômes : Convulsions, ataxie, somnolences</p>

Tableau XXXIV : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Lavandula angustifolia*

HE de <i>Lavandula angustifolia</i> (Lavande fine) Fleurs	
Molécules principales	Indications principales
<u>Esters</u> dont : l' acétate de linalyle (50%) <u>Monoterpénols</u> dont : Le linalol (30%)	Spasmolytique Calmant , apaisant (SNC) Cicatrisant et régénérant cellulaire
Voies d'administration et doses journalières	
Orale : adulte : 2 gouttes 3 fois/jour (soit 175 mg/jour) enfant > 6 ans : 1 goutte 2 fois/jour Cutanée : adulte : 2 à 5 gouttes 3 fois/jour pure ou diluée enfant > 6 ans : 1 à 2 gouttes 3 fois/jour pure ou diluée enfant > 30 mois : diluée à 50% dans HV sauf si ATCD convulsion Diffusion : possible	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
Très bonne tolérance Veiller aux bonnes conditions de conservation pour éviter l'oxydation du linalol	
Association de traitement à éviter	Toxicité aigue
	Risque très faible DL _{50 per os} > 5g/kg

Tableau XXXV : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Mentha x piperita*

HE de <i>Mentha x piperita</i> (Menthe poivrée) Parties aériennes fleuries	
Molécules principales	Indications principales
<p><u>Monoterpénols</u> dont :</p> <p>le menthol (42%)</p> <p><u>Cétones</u> dont :</p> <p>le menthone (20-30%)</p> <p><u>Esters</u> (11%) dont :</p> <p>Acétate de menthyle</p> <p><u>Oxydes</u> (9%) dont :</p> <p>le 1,8 cinéole</p>	<p>Antalgie ++ (Céphalées, douleurs musculaires, antiprurigineux d'appoint)</p> <p>Anti-nauséeux Protecteur hépatique par effet cholérétique et cholagogue.</p>
Voies d'administration et doses journalières	
<p>Orale : adulte : 1 gouttes 3 fois/jour (1 semaine max) dose max 150 mg/jour (soit 5 gouttes) enfant > 7 ans : 1 goutte 1 à 3 fois/jour (1 semaine max)</p> <p>Cutanée :</p> <p>adulte : 2 à 3 gouttes 3 fois/jour pure ou diluée enfant > 6ans : 1 goutte 3 fois/jour diluée à 10% max</p> <p>Diffusion : NON</p>	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
<p>Contre indication en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'antécédent d'épilepsie, - d'antécédent de convulsions - d'antécédent de pathologies neurologiques - de grossesse ou d'allaitement - de déficit en G6PD - de troubles hormonodépendant (principe de précaution) - de troubles cardiaques (principe de précaution) - d'asthme <p>Pas d'utilisation prolongée. Pas d'application cutanée sur le visage ou sur une peau lésée, irritée.</p> <p>EI à surveiller :</p> <p>obstruction des voies biliaires (calculs), reflux gastro-oesophagien, troubles hépatopancréatiques</p>	
Association de traitement à éviter	Toxicité aigue
<p>HE de menthe poivrée inhibitrice du CYP3A4 :</p> <p>Rivaroxaban, apixaban</p> <p>Inhibiteurs de tyrosine kinase</p> <p>Pimozide</p> <p>Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsilorimus)</p> <p>Sildénafil, tadalafil, vardénafil</p> <p>Ergotamine et dérivés</p> <p>Amiodarone</p> <p>Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone</p> <p>Simvastatine, atorvastatine</p> <p>Codéine</p> <p>Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène</p> <p>Facilite la pénétration cutanée de la lidocaïne et d'anti-inflammatoires</p>	<p>Symptômes :</p> <p>Nausées, bradycardie, tremblements musculaires, ataxie.</p> <p>Spasmes de glotte avec risque d'étouffement</p>

Tableau XXXVI: Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Cinnamomum camphora*

HE de <i>Cinnamomum camphora</i> (Ravintsara) Feuilles	
Molécules principales	Indications principales
<u>Oxydes</u> dont : 1,8 cinéole (65%) <u>Monoterpènes</u> dont : sabinène (6%) α -pinène (4%) β -pinène (2%) <u>Esters</u> (8%) <u>Monoterpénols</u> (5%)	Antiviral (ORL et herpes virus) Immunostimulant Neurotonique (stimulant) Expectorant
Voies d'administration et doses journalières	
Orale : adulte > 12 ans : 2 gouttes 3 fois/jour Cutanée : adulte : 2 à 5 gouttes 3 fois/jour pure ou diluée enfant > 6 ans : 2 gouttes 3 fois/jour diluée dans HV enfant > 3 ans : diluée à 50% minimum dans HV Diffusion : possible	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
Contre-indication : 1 ^{er} trimestre de la grossesse et allaitement Enfant ayant des ATCD d'épilepsie ou de convulsion Déconseillée : Enfant < 3 ans Pas de voie orale chez l'enfant de < 12 ans	
Association de traitement à éviter	Toxicité aigue
Immunosuppresseurs	Faible à très faible

Tableau XXXVII: Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Citrus limonum*

HE de <i>Citrus limonum</i> (Citron) Zeste	
Molécules principales	Indications principales
<u>Monoterpènes</u> (95%) dont : le limonène (75%) β-pinène <u>Coumarines</u> (traces)	Décongestionnant hépatique Antinauséieux Anti-infectieux
Voies d'administration et doses journalières	
Orale : adulte : 1 à 2 gouttes 3 fois/jour dose max 300 mg/jour soit 10 gouttes enfant 7-12 ans : 1 goutte 3 fois/jour Cutanée : diluée au maximum à 10% (pas d'exposition solaire) Diffusion : Possible (dès 3 mois pour la diffusion humide)	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
Photosensibilisation Ne pas utiliser avant une exposition solaire (12h) Usage prolongé déconseillé Sensibilisation possible avec les HE oxydées, veiller à la bonne conservation	
Association de traitement à éviter	Toxicité aiguë
Antihypertenseurs (peut faire monter la tension chez l'hypertendu)	Faible à très faible

Tableau XXXVIII : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Gaultheria procumbens*

HE de <i>Gaultheria procumbens</i> (Gaulthérie couchée) Feuilles	
Molécules principales	Indications principales
<u>Esters</u> : Salicylate de méthyle >99%	Anti-inflammatoire Antispasmodique Anticoagulant Antiagrégant plaquettaire
Voies d'administration et doses journalières	
Orale : NON Cutanée : à partir de 12 ans, diluée au maximum à 10% dans une HV Diffusion : NON	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
Pas d'utilisation sur des zones étendues Pas d'utilisation prolongée seule Contres indications : <ul style="list-style-type: none"> - voie orale - femme enceinte ou allaitante - personnes présentant des troubles de la coagulation (hémophilie, thrombopénie...) - allergie à l'aspirine ou ses dérivés Précautions d'emploi : <ul style="list-style-type: none"> - ne pas appliquer sur peau lésée ou endommagée - ne pas couvrir avec un bandage compressif - ne pas chauffer sous forme de patch/comresse application 8h max	
Association de traitement à éviter	Toxicité aiguë
Anticoagulants Antiagrégants plaquettaires Héparines	Nocive per os DL _{50 per os} 0,5 g/kg Doses mortelles : Adulte 5mL HE Enfant 4mL HE Symptômes : Convulsions, vomissements, fièvre, tachypnée, cyanose, tachycardie, alcalose respiratoire, acouphènes, surdité

Tableau XXXIX : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Eucalyptus radiata*

HE <i>Eucalyptus radiata</i> (Eucalyptus radié) Feuilles	
Molécules principales	Indications principales
<p><u>Oxydes</u> dont :</p> <p>1,8 cinéole (60-80%)</p> <p><u>Monoterpénols</u> (10-13%) dont :</p> <p>α-terpinéol</p> <p><u>Monoterpènes</u> (5-10%) dont :</p> <p>α-pinène</p> <p>sabinène</p>	<p>Affections ORL :</p> <p>expectorant</p> <p>décongestionnant</p> <p>antiseptique</p> <p>Immunostimulant</p> <p>Antiviral</p>
Voies d'administration et doses journalières	
<p>Orale : adulte > 12 ans : 2 gouttes 3 fois/jour Maximum 300 mg/jour (soit 10 gouttes) Si dose : <150 mg/jour (5 gouttes) utilisation pdt 1 mois maximum 150-300 mg/jour pdt 15 jours maximum</p> <p>Cutanée : adulte > 12 ans : 2 à 5 gouttes 3 fois/jour pures ou diluées 6-12 ans : 2 gouttes 3 fois/jour diluées dans HV > 3 ans : 1 à 2 gouttes 2 fois/jour diluées à 50% min dans HV</p> <p>Diffusion : adulte 10 min > 6 ans 5 min < 6 ans 5 min en absence de l'enfant</p>	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
<p>CI : > 3 ans ayant des ATCD de convulsions Voie nasale chez l'enfant</p> <p>Déconseillé chez les moins de 12 ans Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante Diffusion et inhalations déconseillées en cas d'asthme ou de dessèchement de la cornée. Pas d'application au niveau du visage, cou, poitrine haute chez les < 6 ans</p>	
Association de traitement à éviter	Toxicité aigue
<p>Antiépileptique</p> <p>Prudence avec les immunosuppresseurs</p>	<p>Symptômes :</p> <p>Dépression SNC (somnolences, coma), respiration superficielle et difficile, ataxie, vertiges, Douleurs épigastriques, vomissements, faiblesses dans les jambes, sueurs froides, céphalées.</p>

Tableau XL : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Eucalyptus globulus*

HE <i>Eucalyptus globulus</i> (<i>Eucalyptus globuleux</i>) Feuilles	
Molécules principales	Indications principales
<p><u>Oxydes</u> (65-80%) dont : 1,8 cinéole</p> <p><u>Monoterpènes</u> (18%) dont : α-pinène β-pinène</p> <p><u>Sesquiterpénols</u> (5%) dont : globulol (2%)</p>	<p>Affections ORL : mucolytique expectorant décongestionnant antiseptique antiviral</p>
Voies d'administration et doses journalières	
<p>Orale : adulte : 2 gouttes 3 fois/jour > 12 ans : 1 à 2 gouttes 3 fois par jour Maximum 300 mg/jour (soit 10 gouttes) Si dose : <150 mg/jour (5 gouttes) utilisation pdt 1 mois maximum 150-300 mg/jour pdt 15 jours maximum</p> <p>Cutanée : Dilution au max à 10 dans une HV adulte > 12 ans : 3 à 5 gouttes 2 à 3 fois/jour diluées 6-12 ans : 2 à 3 gouttes 2 à 3 fois/jour diluées</p> <p>Diffusion : Possible mais préférer <i>Eucalyptus radiata</i></p>	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
<p>CI : > 3 ans ayant des ATCD de convulsions Voie nasale chez l'enfant</p> <p>Déconseillé chez les moins de 12 ans Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante Diffusion et inhalations déconseillées en cas d'asthme ou de dessèchement de la cornée. Pas d'application au niveau du visage, cou, poitrine haute chez les < 6 ans Déconseillé en cas de RGO ou brûlures gastriques</p>	
Association de traitement à éviter	Toxicité aiguë
Antiépileptique	<p>Symptômes : Dépression SNC (somnolences, coma), respiration superficielle et difficile, ataxie, vertiges, Douleurs épigastriques, vomissements, faiblesses dans les jambes, sueurs froides, céphalées.</p>

Tableau XLI : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE de *Cymbopogon winterianus*

HE de <i>Cymbopogon winterianus</i> (Citronnelle de Java) Parties aériennes	
Molécules principales	Indications principales
<p><u>Aldéhydes</u> (44%) dont :</p> <p>Le citronellal</p> <p>Le citral</p> <p><u>Monoterpénols</u> dont :</p> <p>le géraniol (18%)</p> <p><u>Esters</u> (10%) dont :</p> <p>L'acétate de géranyle</p>	<p>Anti-infectieux</p> <p>Anti-inflammatoire rhumato</p> <p>Insectifuge</p> <p>Acné</p>
Voies d'administration et doses journalières	
<p>Orale : adulte : 1 à 2 gouttes 3 fois/jour 5 jours/7 (150 mg/jour soit 5 gouttes)</p> <p>Cutanée : diluée à 10% dans une HV</p> <p>Diffusion : oui max 20 min/heure (5 min pour l'enfant de > 6ans)</p>	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
<p>Risque d'irritation et de sensibilisation, à diluer</p> <p>PE : Personnes hypotendues ou sujettes à hypotension orthostatique</p> <p>CI : 3 premiers mois de grossesse</p>	
Association de traitement à éviter	Toxicité aigue
<p>Géraniol inhibe Cyt 2B6 :</p> <p>Antipaludéens</p> <p>Antidouleurs</p> <p>Antitumoraux</p> <p>Efavirenz, bupropion, cyclophosphamide, ifosfamide, kétamine, méthadone, névirapine, sélégiline, sorafénib</p>	<p>Symptômes :</p> <p>Vomissements, état de choc, spume, fièvre, respiration profonde et rapide, cyanose, convulsions</p>

Tableau XLII : Tableau de données pour fiche d'aide à la dispensation pour l'HE d'*Eugenia caryophyllata*

HE d' <i>Eugenia caryophyllata</i> (clou de Girofle) Boutons floraux	
Molécules principales	Indications principales
<p><u>Phénols</u> (83%) dont : l'eugénol</p> <p><u>Esters</u> (10%) dont : l'acétate d'eugényle</p>	<p>Anti-infectieux :</p> <p>Antibactérien à spectre large Antiviral Antifongique Anesthésique local</p>
Voies d'administration et doses journalières	
<p>Orale : adulte : 1 goutte 3 fois/jour pendant 5 jours > 12 ans : 1 goutte 2 fois /jour pendant 5 jours</p> <p>Cutanée : diluée à 10%, maximum 20% pour éviter tout risque d'irritation</p> <p>Diffusion : NON</p>	
Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi	
<p>HE phénolée : potentiellement hépatotoxique à hautes doses. Eviter en cas de troubles hépatiques et/ou gastriques Dermocaustique non diluée Réservé à l'adulte Déconseillé en cas d'allergie au baume du Pérou CI : femme enceinte ou allaitante</p>	
Association de traitement à éviter	Toxicité aigue
<p>Anticoagulant Antiagrégant plaquettaire IRSS I-MAO Sympathomimétiques indirects</p>	<p>Dose létale <i>per os</i> estimée à 10mL soit 300 gouttes chez l'Homme</p> <p>Symptômes : Acidose, détérioration de la fonction hépatique, dépression SNC, coma profond, convulsions, cétonurie, hypoglycémie</p> <p>Antidote hépatique : N-acétylcystéine</p>

On peut également rappeler les précautions majeures à prendre en compte par le pharmacien avant de conseiller un produit à base d'HE, d'après « l'aromathérapie exactement » (8) :

« - Ne jamais injecter d'huiles essentielles (pures ou en complexes) par voies intra-veineuse ou intramusculaire ;

- N'utiliser que des produits obéissant à des critères qualitatifs rigoureux : huiles essentielles 100 % pures et naturelles ;

- Une grande attention doit toujours être portée aux patients présentant un terrain allergique connu (personnel ou familial) ; tout particulièrement dans le cadre de l'utilisation des interfaces respiratoire et cutanée ;

- Les allergies respiratoires, et en particulier les états asthmatiques, constituent des contre-indications à la prescription d'aérosols d'huiles essentielles.

Seuls les aérosols d'hydrosols sont autorisés en respectant les précautions d'usage ;

- Garder présent à l'esprit la neurotoxicité des huiles essentielles riches en cétones et en lactones, et l'effet cumulatif des absorptions toutes voies confondues ;

- Tenir compte de l'agressivité des phénols pour la peau et les muqueuses, et choisir les excipients adaptés et les concentrations adéquates, il en va de même pour les aldéhydes ;

- Ne jamais verser d'huiles essentielles dans l'eau, mais les solubiliser dans un excipient approprié. N'étant pas hydrosolubles, les huiles essentielles utilisées de cette manière entraînent une irritation des tissus ;

- Eviter toute exposition aux rayons solaires dans les heures qui suivent l'application ou la prise per os d'une huile essentielle photosensibilisante ;

- Ne jamais laisser les flacons d'huiles essentielles à la portée des enfants ;

- En cas d'absorption accidentelle, faire ingérer [...] de l'huile végétale (1 à 3 cuillères à soupe), olive, tournesol, etc. Ne jamais faire boire d'eau. Les projections oculaires imposent d'urgence d'essuyer l'œil avec un coton largement imbibé d'huile végétale pure, ou de répandre une ou plusieurs gouttes de cette dernière sur le globe oculaire.

Il est d'ailleurs souhaitable de joindre systématiquement un flacon d'huile végétale à la trousse d'huiles essentielles afin de disposer d'une parade immédiate ;

- L'huile essentielle de menthe poivrée ne doit jamais être appliquée sur une zone cutanée étendue (réaction glacée).

Attention ! Au-dessous de trente mois : un risque de spasme laryngé existe avec l'utilisation de cette huile essentielle ;

- Les zones ano-génitales, les yeux, et le conduit auditif, ne doivent jamais faire l'objet d'applications d'huiles essentielles pures.

Les creux axillaires, les plis inguinaux, le visage exigent une prudence particulière ;

- Pour toutes les voies d'absorption, et tout particulièrement pour la voie orale, employer des excipients appropriés. Ne prendre les huiles essentielles pures (ou sur un morceau de sucre qui ne disperse pas les huiles essentielles) per os qu'exceptionnellement et sur de très courtes durées ; éviter cette forme d'absorption sur estomac vide et chez les patients atteints d'affections inflammatoires des voies digestives hautes »

e) Déclarations de veille sanitaire

La veille sanitaire concerne l'exposition à un produit d'usage médical, de consommation courante ou de l'environnement, quel que soit son lieu d'achat (acheté en pharmacie, dans le commerce ou sur Internet). Le pharmacien a un rôle primordial à jouer concernant la veille sanitaire des produits de santé. Si un incident ou un effet indésirable est porté à sa connaissance, il doit faire une déclaration au système de vigilance en vigueur. Pour certains produits, c'est une obligation qui lui incombe, il risque donc des sanctions s'il ne la respecte pas.

Les systèmes de vigilance sont multiples en fonction du statut du produit mis en cause. Ils dépendent de l'ANSM, à l'exception de la nutrivigilance qui dépend de l'ANSES. Leur rôle est de surveiller et d'évaluer les incidents et les effets indésirables, afin d'éviter qu'ils ne se reproduisent. L'objectif premier est la sécurité sanitaire du consommateur.

Dans le but de protéger les consommateurs, ils peuvent prendre des mesures adaptées aux statuts des produits qu'ils surveillent.

Pour les produits à usage médical, ils peuvent faire modifier la notice, ajouter des précautions d'emploi ou encore retirer un produit ou un lot du marché.

Pour les produits de la vie courante, ils pourront alerter les consommateurs, modifier le conditionnement, rappeler des lots ou retirer le produit du marché.

Ces veilles s'appliquent aux huiles essentielles. (119)

Les déclarations obligatoires pour le pharmacien concernent :

- les médicaments (pharmacovigilance) : (120)

Les pharmaciens doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté être dû à un médicament destiné à l'homme (y compris les médicaments homéopathiques, de phytothérapie, ainsi que les préparations magistrales et hospitalières...) porté à leur connaissance.

- les produits ou substances psychoactifs (addictovigilance) : (121)

« Le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave, ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt »

- les dispositifs médicaux (matéiovigilance) : (122)

Les pharmaciens *« ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers doivent le signaler sans délai »*.

- les produits cosmétiques (cosmétovigilance) : (123)

« Tout professionnel de santé ayant connaissance d'un effet indésirable grave, [...], susceptible de résulter de l'utilisation d'un produit cosmétique le déclare, sans délai »

« Il peut déclarer, en outre, les autres effets indésirables dont il a connaissance. Il peut, d'autre part, déclarer les effets susceptibles de résulter d'un mésusage. »

Les déclarations non obligatoires, mais fortement recommandées concernent :

- les compléments alimentaires (nutrivigilance) : (124)

« La nutrivigilance, a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention du risque d'effet indésirable lié à l'absorption des denrées et aliments ». Les pharmaciens peuvent participer à cette surveillance en déclarant les effets indésirables susceptibles d'être liés à leur consommation.

La diversité des statuts de commercialisation des HE peut se révéler être un frein à la synthèse d'informations sur les risques d'utilisation, étant donné que les alertes concernant des produits différents contenant une même huile essentielle seront traitées par des veilles différentes.

Comment déclarer ?

Les procédures de déclaration sont simplifiées avec des formulaires en ligne accessibles facilement sur le site de l'ANSM dans la rubrique « Déclarer un effet indésirable » ou sur le site de l'ANSES (<https://pro.anses.fr/nutrivigilance/>)

Les informations concernant le produit mis en cause doivent être le plus précises possible et, de préférence, comporter le numéro de lot et le nom du laboratoire fabriquant.

La déclaration est anonymisée pour le patient afin de respecter le secret professionnel, mais aussi pour améliorer la transparence vis à vis des utilisations à type de mésusage.

f) Suivi de l'actualité

En écho à l'augmentation de l'utilisation des huiles essentielles, la connaissance sur leurs propriétés et leur toxicité évolue. Le pharmacien doit s'informer des dernières actualités concernant ces produits, afin d'assurer le meilleur conseil à ses patients et d'appréhender les risques associés.

L'actualité peut concerner des mésusages comme on l'a vu par exemple pour le Vicks vapoRub® qui est de plus en plus détourné de son usage déposé en AMM et impose une vigilance particulière du pharmacien, lors de toute délivrance.

Elle peut aussi concerner une augmentation du nombre d'intoxications face à des produits particuliers, comme l'a rapporté récemment l'ANSES vis-à-vis des sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles. (125,126) :

« L'analyse des cas d'intoxication signalés aux Centres antipoison et de Toxicovigilance (CapTv) révèle des effets indésirables en conditions normales d'utilisation, notamment des symptômes irritatifs des yeux, de la gorge et du nez, et des effets respiratoires. Par ailleurs, ces produits émettent des composés organiques volatils qui peuvent constituer une source de pollution de l'air intérieur. L'Anses appelle l'attention des pouvoirs publics sur la nécessité de mieux informer les consommateurs sur les précautions d'utilisation, en particulier à l'égard des personnes atteintes de maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme, en raison des substances irritantes potentiellement émises par ces produits. »

Le pharmacien est l'interlocuteur privilégié, capable de transmettre cette information aux patients en leur rappelant des éléments de base tels que :

- l'utilisation de la diffusion seulement 10min/heure,
- la nécessité d'aérer après l'utilisation de diffuseurs et/ou sprays,
- les sprays assainissants doivent être utilisés avec parcimonie et ne doivent pas être respirés directement,
- l'utilisation est à proscrire pour les personnes présentant des pathologies respiratoires...

Dernièrement, l'ANSES a également émis une alerte relative à l'utilisation des huiles essentielles dans le cadre particulier de l'épidémie de Covid-19 : (127)

« Plusieurs circonstances particulières à risque ont été identifiées : auto-médication par utilisation d'huiles essentielles par voie orale pour « renforcer les défenses naturelles » et « lutter contre le coronavirus », pulvérisation d'huiles essentielles pour « assainir un espace clos » par une personne à risque (personne asthmatique), ou encore utilisation inappropriée pour désinfecter un masque chirurgical, par exemple.

L'Anses rappelle que les huiles essentielles ne constituent pas un moyen de lutte contre le coronavirus. Il est important de respecter les conditions d'utilisations de ces huiles (voie d'administration, dose, zone d'application...). Les personnes souffrant d'affections respiratoires (notamment les personnes asthmatiques) et les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas utiliser les huiles essentielles. Avant tout usage, et en cas de question sur l'usage des huiles essentielles, demander conseil à un pharmacien »

CONCLUSION

Le marché des huiles essentielles est en pleine expansion au niveau mondial. Elles sont plébiscitées par les patients à la recherche de produits naturels actifs, mais il ne faut pas omettre qu'elles représentent un risque potentiel pour la santé des consommateurs.

La multiplicité des statuts réglementaires complique l'encadrement des huiles essentielles. Ils sont définis par destination et ne sont, pour la plupart, pas adaptés à leurs propriétés pharmacologiques. Certaines huiles essentielles se retrouvent commercialisées sous des statuts inappropriés, parce qu'aucun ne correspond à leurs usages et propriétés. Une réflexion, autour d'une réglementation propre aux huiles essentielles, serait nécessaire et permettrait une meilleure sécurisation pour la santé du consommateur.

L'utilisation d'huiles essentielles répondant à des critères de qualité strictes participe également à la sécurisation du consommateur. En effet, les huiles de mauvaise qualité représentent, par la présence de molécules potentiellement nocives ou par des traitements déséquilibrant l'équilibre moléculaire naturel des HE, un risque pour le consommateur.

Les huiles essentielles, du fait de leur composition chimique, ont clairement une activité pharmacologique qui présente un intérêt dans le traitement d'appoint de certaines pathologies ou de maux du quotidien. Mais, comme toute substance pharmacologiquement active, elles présentent également un risque toxicologique en cas d'utilisation inadaptée et peuvent interagir de manière néfaste avec des traitements allopathiques. Les données sur le sujet sont encore peu nombreuses, en partie à cause des investigations toxicologiques approfondies difficiles à mettre en œuvre sur des molécules volatiles. Les interactions médicamenteuses sont, elles aussi, peu documentées, bien que la forte métabolisation hépatique et les effets additifs HE laissent penser qu'elles pourraient être bien plus nombreuses que ce qui est rapporté à ce jour. Le pharmacien doit, par prévention, se montrer particulièrement vigilant avec ses patients polymédiqués.

L'étude des cas d'expositions à risque aux huiles essentielles au sein des différents centres antipoisons internationaux montre une nette augmentation des cas, en corrélation avec l'augmentation de leur utilisation. Bien que la plupart des cas se révèlent avoir peu de répercussions sur l'état de santé des patients, il existe tout de même des cas graves qui ont nécessité une hospitalisation, voire provoqué des décès. Ils montrent que ce ne sont pas des produits à négliger, notamment pour la population

pédiatrique des moins de 6 ans, la plus exposée et la plus fragile face aux huiles essentielles.

La nutrivigilance, veille sanitaire des compléments alimentaires, voit, elle aussi, le nombre de déclarations d'effets indésirables augmenter pour les produits contenant des huiles essentielles. Toutefois, elles semblent rester minimales face à l'amplitude du marché et du nombre de cas d'intoxications en France. Il est possible qu'il y ait une sous déclaration. Il apparaît donc primordial pour continuer à évaluer les risques de ces produits, de faire remonter tout cas rencontré à l'officine aux veilles sanitaires correspondantes via une déclaration.

Face à cette situation, le pharmacien d'officine apparaît comme le professionnel de santé le plus qualifié, au regard de sa formation, pour pouvoir prendre en compte tous les facteurs liés à une délivrance sécurisée. Il a les connaissances nécessaires pour choisir de commercialiser des huiles essentielles de qualité. Ses connaissances approfondies lui permettent d'adapter l'usage des huiles essentielles en fonction des besoins et des facteurs de risques de chaque patient. La profession doit être réactive face à cet engouement et porter une attention particulière à dispenser des conseils de qualité, repérer tout mésusage et déclarer tout effet indésirable, quel que soit le statut du produit. Elle ne doit pas hésiter à poursuivre sa formation et revendiquer cette qualification auprès du grand public qui méconnaît encore, trop souvent, l'envergure de ses compétences.

LISTE DES ABREVIATIONS

A

AAPCC : American Association of Poison Control Center (Centre antipoison américain)

AFNOR : Association Française de Normalisation symbolisé par le sigle NF.

AGI : Acide gras insaturé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ATCD : Antécédant

B

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

C

CAP : Centre Anti-Poisons

CAS : Chemical Abstract Service

CE : Conformité Européenne ou Commission Européenne

CI : Contre-indication

COVID-19 : Nouveau Coronavirus SARS-CoV-2

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

CSP : Code de Santé Publique

ct. : Chémotype

D

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DL50 : Dose létale médiane

DLU : Date limite d'utilisation

DM : Dispositif médical

E

EI : Effet indésirable

F

FAM : France AgriMer

G

GACP : Guideline on good Agricultural and Collection Practice

GHA : Gel hydroalcoolique

GMS : Grandes et moyennes surfaces

H

HE : Huile Essentielle

HV : Huile Végétale

I

Ig : Immunoglobuline

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

ISO : Organisation internationale de normalisation

M

ME : Methyl-Ether

MPUP : Matière première à usage pharmaceutique

N

NSWPIC : New South Wales Poisons Information Centre (Centre Antipoison Australien)

O

OMS : Organisation mondiale de la santé

P

PE : Précaution d'emploi

R

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RCP : résumé des caractéristiques du produit

S

Sb. : Spécificité biochimique

SHA : Solution hydroalcoolique

SN : Système nerveux

SNC : Système nerveux central

SYNADIET : Syndicat National des Compléments Alimentaires

V

VPC : Vente par correspondance

ANNEXES

Annexe A : Tableau approximatif de conversion des quantités d' HE (57)

mg	mL	Gouttes
30		1
60		2
90	0,1	3
120		4
150		5
210		7
300		10
450	0,5	15
600		20
750		25
900	1	30

Annexe B : Table de dilution des huiles essentielles

Pourcentage de dilution	Volume du mélange			
	5 mL		10 mL	
	Volume HV	Gouttes HE	Volume HV	Gouttes HE
1%	4,95 mL	1	9,9 mL	2
3%	4,85 mL	3	9,7 mL	7
5%	4,75 mL	6	9,5 mL	12
7%	4,65 mL	8	9,3 mL	17
10%	4,5 mL	12	9 mL	25
15%	4,25 mL	18	8,5 mL	37
20%	4 mL	25	8 mL	50
50%	2,5 mL	62	5 mL	125

Annexe C : Exemple de fiche d'aide à la dispensation proposée aux officinaux

Mentha x piperita (Parties aériennes fleuries)

Fiche d'aide à la dispensation
2020

HE de Menthe poivrée

	 VOIE ORALE	 VOIE CUTANEE	 DIFFUSION
	<p>adulte : 1 gouttes 3 fois/jour (1 semaine max)</p> <p>dose max 150 mg/jour (soit 5 gouttes)</p> <p>enfant > 7 ans : 1 goutte 1 à 3 fois/jour (1 semaine max)</p>	<p>adulte : 2 à 3 gouttes 3 fois/jour pure ou diluée</p> <p>enfant > 6ans : 1 goutte 3 fois/jour diluée à 10% max</p>	<p>NON</p>

MOLECULES PRINCIPALES :

Monoterpénols dont :

le **menthol** (42%)

Cétones dont :

le **menthone** (20-30%)

Esters (11%) dont :

Acétate de menthylé

Oxydes (9%) dont :

le 1,8 cinéole

INDICATIONS PRINCIPALES :

Antalgie ++

(Céphalées, douleurs musculaires, anti-prurigineux d'appoint)

Anti-nauséux

Protecteur hépatique par effet cholérétique et cholagogue.

TOXICITE AIGUE :

Symptômes :

Nausées, bradycardie, tremblements musculaires, ataxie.

Spasmes de glotte avec risque d'étouffement

EFFETS INDESIRABLES, PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS :

Contre indication en cas :

- d'antécédent d'épilepsie,
- d'antécédent de convulsions
- d'antécédent de pathologies neurologiques
- de grossesse ou d'allaitement
- de déficit en G6PD
- de troubles hormonodépendant (principe de précaution)
- de troubles cardiaques (principe de précaution)
- d'asthme

Pas d'utilisation prolongée.

Pas d'application cutanée sur le visage ou sur une peau lésée, irritée.

EI à surveiller :

- obstruction des voies biliaires (calculs),
- reflux gastro-oesophagien,
- troubles hépatopancréatiques

ASSOCIATIONS DE TRAITEMENTS A EVITER :

HE de menthe poivrée inhibitrice du **CYP3A4** :

- Rivaroxaban, apixaban
- Inhibiteurs de tyrosine kinase
- Pimozide
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus)
- Sildénafil, tadalafil, vardenafil
- Ergotamine et dérivés
- Amiodarone
- Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone
- Simvastatine, atorvastatine

Codéine

Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène

Facilite la pénétration cutanée de la lidocaïne et d'anti-inflammatoires

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3)
2. CSP. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
3. AFNOR. ISO 9235:2013(fr), Matières premières aromatiques naturelles — Vocabulaire [Internet]. 2013 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9235:ed-2:v1:fr>
4. Faucon M, Lobstein A, Malaquin-Pavan É. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale, les huiles essentielles: fondements et aide à la prescription. Paris, France: Éditions Sang de la terre; 2017.
5. Gélis-Imbert P, Baqué P. Mon grand manuel des huiles essentielles: L'aromathérapie pratique pour soigner 122 maux. Saint-Julien-en-Genevois, France: Editions Jouvence; 2018.
6. Samuels L, McFarlane H. Photographie par microscope électronique à cryo-balayage d'une feuille de *Mentha piperita* et de ses structures sécrétrices [Internet]. 2009 [cité 4 août 2020]. Disponible sur: https://botanyphoto.botanicalgarden.ubc.ca/2009/03/mentha_piperita/
7. Köhler FE. *Citrus aurantium* [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: https://war.wikipedia.org/w/index.php?title=Citrus_aurantium&oldid=6026038
8. Franchomme P, Jollois R, Pénoël D. L'aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles : fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle. 2001.
9. Couic Marinier F. Le guide Terre vivante des huiles essentielles. Mens, France: Terre vivante; 2017.
10. Poirot T. Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2016 [cité 12 mars 2020]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732166>
11. Afssaps. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. mai 2008;
12. Laurain-Mattar D. Critères de qualité des huiles essentielles. Actual Pharm. 2018;57(580):18-20.
13. Teruin M. Qualité des huiles essentielles en fonction des réseaux de distribution : focus sur la menthe poivrée et la lavande fine [Thèse d'exercice]. Nantes; 2018.
14. ISO - Normes [Internet]. ISO. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standards.html>

15. ANSM. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/0)
16. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
17. L'agriculture biologique (AB) [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/lagriculture-biologique-ab>
18. Absorption [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>
19. Franchomme P. La science des huiles essentielles médicinales. Vol. 1. Paris: Guy Trédaniel; 2015.
20. MARANINCHI D, Afssaps. Contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile. nov 2011;
21. Biotransformations [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
22. CSP. Code de la santé publique - Article D4211-13 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913469>
23. CSP. Code de la santé publique - Article L3322-5. Code de la santé publique.
24. DGCCRF. DGCCRF : Liste des plantes dont les huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles. 2019.
25. Guerriaud M. Réglementation des huiles essentielles, un besoin de sécurité. Actual Pharm. 1 nov 2018;57(580):21-5.
26. CSP. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
27. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication - Médicaments à base de plantes - Annexe 7 [Internet]. 2013 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d2bc90138061292c232410552c677d3a.pdf
28. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
29. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. juin 24, 2014.

30. Synadiet. Synadiet : 1ère Liste de 35 Huiles essentielles, avec les doses conseillées et les précautions d'emploi associées (élaborée par le Sous-GP Huiles Essentielles Synadiet et validée par le Dr Morel). 2018.
31. Synadiet. Synadiet : 2nde Liste de 32 Huiles essentielles, avec les doses maximales et les précautions d'emploi associées (Liste élaborée par le Sous-GP Huiles Essentielles Synadiet et validée par le Dr Morel). 2018.
32. CSP. Code de la santé publique - Article L5211-1. Code de la santé publique.
33. Hebert F. Décision du 05/02/2016 portant suspension de la fabrication, de l'exportation, de la distribution en gros, de la mise sur le marché à titre ou onéreux, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, de la publicité des produits - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2016 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-du-05-02-2016-portant-suspension-de-la-fabrication-de-l-exportation-de-la-distribution-en-gros-de-la-mise-sur-le-marche-a-titre-ou-onereux-de-la-detention-en-vue-de-la-vente-ou-de-la-distribution-a-titre-gratuit-de-la-publicite-des-produits-denommes-Olioseptil-inhalation-huile-de-soin-Oleo-K-et-Baume-Secours-de-la-societe-Laboratoires-Ineldea>
34. ANSM. Sprays destinés au lavage du nez et contenant des huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2016 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-contrôle-du-marche/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-contrôle/Sprays-destines-au-lavage-du-nez-et-contenant-des-huiles-essentielles>
35. CSP. Code de la santé publique - Article L5131-1. Code de la santé publique.
36. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. nov 30, 2009 p. 151.
37. Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques - Article Annexe (partie 1). févr 6, 2001.
38. Arrêté du 28 novembre 2005 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques. nov 28, 2005.
39. Bulletin Officiel n°2003-6 : Arrêté du 22 janvier 2003 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques (NOR : SANP0320204A).
40. Directive 2003/15/CE fixant liste des 26 substances issu des HE devant apparaître dans la composition des cosmétiques. févr 27, 2003.

41. Règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. p. 123.
42. Règlement (CE) no 1334/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) n o 1601/91 du Conseil, les règlements (CE) n o 2232/96 et (CE) n o 110/2008 et la directive 2000/13/CE. OJ L, 32008R1334 déc 31, 2008.
43. RÈGLEMENT (CE) No 648/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 relatif aux détergents. mars 31, 2004.
44. Synadiet. Observatoire 2019 : les influenceurs pour synadiet. 2019 mars.
45. Krausz M. Huiles essentielles : un marché mondial en croissance. Jard Fr [Internet]. 2015 [cité 27 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.jardinsdefrance.org/huiles-essentielles-un-marche-mondial-en-croissance/>
46. Bessah R, Benyoussef E-H. La filière des huiles essentielles Etat de l'art, impacts et enjeux socioéconomiques. Rev Energ Renouvelables. 2015;18(3).
47. FranceAgriMer. Approche économique de la filière des plantes aromatiques, à parfum et médicinales (PPAM). 2019 sept 28; Cornimont.
48. FranceAgriMer. Etude FranceAgriMer, Plantes à parfum, aromatiques et médicinales, Le marché de l'aromathérapie en pharmacie. [Internet]. 2018 janv. Disponible sur: https://www.xerfi.com/presentationetude/La-fabrication-d-aromes-et-huiles-essentielles_20CHE07
49. FranceAgriMer. Etude France AgriMer, Plantes à parfum, aromatiques et médicinales, La vente de plantes médicinales et pharmacie et parapharmacie. Années 2015-2016-2017 [Internet]. 2019 janv. Disponible sur: <https://www.franceagrimer.fr/Bibliotheque/INFORMATIONS-ECONOMIQUES/PPAM/ETUDES-ET-SYNTHESES/2019/Etude-vente-plantes-medicinales-en-pharmacie-et-parapharmacie-Janvier-2019>
50. Pharmacien manager Mars 2019 : Données Ospharm sur le marché des HE.jpg. Pharm Manag. mars 2019;(185).
51. Gaborieau B. Etat des lieux sur l'aromathérapie dans les officines : enquête sectorielle dans le département de la Vienne [Internet]. Poitiers; 2015. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/f9d0911d-6bd1-4bc1-8acc-c67f338f2936>
52. Le Quotidien du Pharmacien. Gare au mésusage sexuel du Vicks VapoRub [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien.fr. 2017 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/gare-au-mesusage-sexuel-du-vicks-vaporub>

53. 10 utilisations surprenantes du Vicks VapoRub [Internet]. Améliore ta Santé. 2018 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://amelioresetasante.com/10-manieres-surprenantes-de-tirer-profit-du-vicks-vaporub/>
54. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VICKS VAPORUB, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64072763&typedoc=R>
55. Nath. 6 Recettes maison de gels désinfectants pour les mains – Passion Huiles Essentielles [Internet]. Passion huiles essentielles. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://blog.passion-huiles-essentielles.fr/6-recettes-maison-de-gels-desinfectants-pour-les-mains/>
56. Universalis E. Définition de « Toxicologie » [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/toxicologie/>
57. Tisserand R, Young R. Essential Oil Safety - A Guide for Health Care Professionals. Elsevier Health Sciences; 2013.
58. LAURENT J. Conseils et utilisations des huiles essentielles les plus courantes en officine. [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2095/1/2017TOU32090.pdf>
59. Lobstein A, Malaquin-Pavan E, Anton R, BOUTEFNOUCHET sabrina, CHEVALLIER V, Faucon M, et al. Aromathérapie scientifique : préconisations pour la pratique clinique, l'enseignement et la recherche. avr 2018;
60. Millar RJ, Bowman J. Oil of Wintergreen (Methyl Salicylate) Poisoning Treated by Exchange Transfusion. *Can Med Assoc J.* 1961;84(17):956-7.
61. Magyar J, Szentandrassy N, Bányász T, Fülöp L, Varró A, Nánási PP. Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* 2004;487(1):29-36.
62. Harada M, Yano S. Pharmacological studies on Chinese cinammon. II. Effects of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive systems. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1975;23(5):941-7.
63. Millet F. Le guide Marabout des huiles essentielles: se soigner par l'aromathérapie au quotidien. Paris: Marabout; 2010.
64. Wilson JG. Present status of drugs as teratogens in man. *Teratology.* 1973;7(1):3-15.
65. Le Bouffant R, Guerquin MJ, Duquenne C, Frydman N, Coffigny H, Rouiller-Fabre V, et al. Meiosis initiation in the human ovary requires intrinsic retinoic acid synthesis. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2579-90.
66. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#)

67. Debersac P, Heydel J-M, Amiot M-J, Goudonnet H, Artur Y, Suschetet M, et al. Induction of cytochrome P450 and/or detoxication enzymes by various extracts of rosemary: description of specific patterns. *Food Chem Toxicol.* sept 2001;39(9):907-18.
68. Dresser GK, Wachter V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo*. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2002;72(3):247-55.
69. Hiroi T, Miyazaki Y, Kobayashi Y, Imaoka S, Funae Y. Induction of hepatic P450s in rat by essential wood and leaf oils. *Xenobiotica.* 1995;25(5):457-67.
70. Rompelberg CJM, Verhagen H, van Bladeren PJ. Effects of the naturally occurring alkenylbenzenes eugenol and trans-anethole on drug-metabolizing enzymes in the rat liver. *Food Chem Toxicol.* 1993;31(9):637-45.
71. Barrie SA, Wright J, Pizzorno. Effects of Garlic Oil on Platelet Aggregation, Serum Lipids and Blood Pressure in Humans¹². *J Orthomol Med.* 1987;2(1).
72. Al-Trad B, Alkhateeb H, Alsmadi W, Al-Zoubi M. Eugenol ameliorates insulin resistance, oxidative stress and inflammation in high fat-diet/streptozotocin-induced diabetic rat. *Life Sci.* 2019;216:183-8.
73. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2005;23(5):589-666.
74. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, et al. 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2004;22(5):335-404.
75. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003;21(5):353-421.
76. Veltri JC, Litovitz TL. 1983 Annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1984;2(5):420-43.
77. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol.* 2014;52(10):1032-283.
78. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2013;51(10):949-1229.
79. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol.* 2016;54(10):924-1109.
80. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol.* 2015;53(10):962-1147.

81. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, et al. 2000 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2001;19(5):337-95.
82. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Drab A, et al. 1999 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2000;18(5):517-74.
83. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, et al. 2001 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2002;20(5):391-452.
84. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, Youniss J, Crouch B, Lee S. 1998 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med.* 1999;17(5):435-87.
85. Litovitz T, Veltri JC. 1984 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1985;3(5):423-50.
86. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, Klein-Schwartz W, Berlin R, Morgan JL. 1996 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1997;15(5):447-500.
87. Litovitz TL, Schmitz BF, Matyunas N, Martin TG. 1987 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1988;6(5):479-515.
88. Litovitz TL, Schmitz BF, Holm KC. 1988 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1989;7(5):495-545.
89. Litovitz TL, Schmitz BF, Bailey KM. 1989 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1990;8(5):394-442.
90. Litovitz TL, Normann SA, Veltri JC. 1985 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1986;4(5):427-58.
91. Litovitz TL, Martin TG, Schmitz B. 1986 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1987;5(5):405-45.
92. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, Shannon M, Lee S, Powers M. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1998;16(5):443-97.
93. Litovitz TL, Holm KC, Clancy C, Schmitz BF, Clark LR, Oderda GM. 1992 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1993;11(5):494-555.

94. Litovitz TL, Holm KC, Bailey KM, Schmitz BF. 1991 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1992;10(5):452-505.
95. Litovitz TL, Felberg L, White S, Klein-Schwartz W. 1995 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1996;14(5):487-537.
96. Litovitz TL, Felberg L, Soloway RA, Ford M, Geller R. 1994 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1995;13(5):551-97.
97. Litovitz TL, Clark LR, Soloway RA. 1993 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 1994;12(5):546-84.
98. Litovitz TL, Bailey KM, Schmitz BF, Holm KC, Klein-Schwartz W. 1990 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* 1991;9(5):461-509.
99. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poisoning and Exposure Database. *Clin Toxicol.* 2006;44(6-7):803-932.
100. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2 déc 2019;57(12):1220-413.
101. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2018;56(12):1213-415.
102. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2017;55(10):1072-254.
103. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol Phila Pa.* déc 2012;50(10):911-1164.
104. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol Phila Pa.* déc 2011;49(10):910-41.
105. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol Phila Pa.* déc 2010;48(10):979-1178.
106. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol Phila Pa.* déc 2009;47(10):911-1084.

107. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE, et al. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. Clin Toxicol Phila Pa. déc 2008;46(10):927-1057.
108. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green J, Rumack BH, Heard SE. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). Clin Toxicol Phila Pa. déc 2007;45(8):815-917.
109. AAPCC. Association américaine des centres antipoison (AAPCC) - Rapport annuel [Internet]. [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: <https://aapcc.org/annual-reports>
110. Lee KA, Harnett JE, Cairns R. Essential oil exposures in Australia: analysis of cases reported to the NSW Poisons Information Centre. Med J Aust. 2020;212(3):132-3.
111. CAP Lille, Mathieu-Nolf M, Peucelle D. Teletox 2016 - Centre antipoison CHRU Lille - Alerte : Intoxications aux huiles essentielles. Lille; 2016 p. 3.
112. ANSES. Extraction de données de la Nutrivigilance (ANSES) concernant les signalements impliquant au moins un complément alimentaire contenant des HE. 2020.
113. CSP. Articles R1323-1 à R1323-3 - Légifrance [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000034686898/2018-05-29/>
114. ANSES. Qu'est-ce que la nutrivigilance ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/qu%E2%80%99est-ce-que-la-nutrivigilance>
115. CAP Lille. CAP lille : Les huiles essentielles [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/111380.html>
116. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009.
117. DGCCRF. Dépliant DGCCRF : huiles-essentielles, conseils pour les utiliser en toute sécurité [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/documentation/publications/depliants/huiles-essentielles-depliant.pdf
118. DGCCRF. DGCCRF : Recommandations sanitaires pour l'emploi d'huiles essentielles dans les compléments alimentaires. 2019.
119. CNOP. Cahier n°11 de l'Ordre national des pharmaciens: La responsabilité du pharmacien [Internet]. 2017 [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/346605/1695126/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+11+-+Responsabilit%C3%A9+du+pharmacien-interactif.pdf>
120. CSP. Code de la santé publique - Article R5121-161. Code de la santé publique 2012.
121. CSP. Code de la santé publique - Article R5132-114. Code de la santé publique mai 9, 2017.
122. CSP. Code de la santé publique - Article L5212-2. Code de la santé publique mai, 2012.

123. CSP. Code de la santé publique - Article L5131-5. Code de la santé publique Fevrier, 2014.
124. CSP. Code de la santé publique - Article R1323-1. Code de la santé publique mai, 2017.
125. ANSES. Sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles : l'Anses appelle à la vigilance | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/sprays-et-diffuseurs-%C3%A0-base-d%E2%80%99huiles-essentielles-1%E2%80%99anses-appelle-%C3%A0-la-vigilance-0>
126. ANSES. Sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles à usage domestique Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective [Internet]. 2020 mars. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2018SA0145Ra.pdf>
127. ANSES. COVID-19 : attention aux intoxications liées à la désinfection et aux autres situations à risque | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/covid-19-attention-aux-intoxications-li%C3%A9es-%C3%A0-la-d%C3%A9sinfection-et-aux-autres-situations-%C3%A0>
128. Fleurentin JA, Hayon J-C. Du bon usage de l'aromathérapie. Rennes, France: Editions Ouest-France; 2016.
129. Chaumont J-P, Cieur-Tranquard C, Millet-Clerc J, Morel J-M, Tallec D. Conseil en aromathérapie. Roux D, éditeur. Puteaux, France: Les éditions Le Moniteur des pharmacies; 2017.
130. Zahalka J-P. Les huiles essentielles: dictionnaire complet d'aromathérapie : 255 Huiles Essentielles, 32 hydrolats, 34 huiles végétales, 309 pathologies traitées. Paris, France: Éditions du Dauphin; 2017.
131. Goëb P, Pesoni D. Huiles essentielles: guide d'utilisation : 170 conseils pratiques, 50 huiles essentielles, 10 huiles végétales. Issy-les-Moulineaux, France: Éditions Ravintsara; 2010.
132. DGCCRF. DGCCRF : Les huiles essentielles [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publication/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>
133. Couic-Marinier F. Malgré des vertus thérapeutiques reconnues, la prudence reste de règle. *Actual Pharm.* 1 nov 2018;57(580):17.
134. Couic-Marinier F. Les huiles essentielles en pratique, administration et précautions d'emploi. *Actual Pharm.* 1 nov 2018;57(580):26-9.
135. Occhio L. Aromathérapie, vigilance au comptoir. *Actual Pharm.* 2018;57(580):30-4.
136. Pharmacopée Européenne. Pharmacopée Européenne : EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines | [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/>

137. Lehmann H. Le médicament à base de plantes en Europe: statut, enregistrement, contrôles. Strasbourg; 2013.
138. Conseil de l'ordre des Pharmaciens : Le pharmacien et les plantes [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005_WEB_OK.pdf
139. FranceAgriMer. Rapport France AgriMer sur l'Helichryse , immortelle [Internet]. 2017 mars p. 20. Disponible sur: https://www.franceagrimer.fr/content/download/50389/document/focus_immortelle_HELICHRYSE.pdf
140. Additifs alimentaires : annexe II du règlement (CE) no 1333/2008. déc 16, 2008.
141. ECOCERT. Référentiel Bougies et parfums d'ambiance d'origine naturelle et biologique....pdf | Avec la technologie Box [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://ecocert.app.box.com/v/Referentiel-BPA>
142. Asteka. Réglementations huiles essentielles [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <http://asteka.biz/wp-content/uploads/HUILE-ESSENTIELLE.pdf>
143. ISO - ISO/TC 54 - Huiles essentielles [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/committee/48956/x/catalogue/>
144. Christophe. Neurotoxicité des huiles essentielles. Etude de cas: les cétones [Internet]. Alma Consult Paris. 2018 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://almaconsult-paris.com/aromatherapie/neurotoxicite-des-huiles-essentielles-etude-de-cas-les-cetones.html>
145. Christophe. Hépatotoxicité des huiles essentielles. Une étude de cas: les phénols [Internet]. Alma Consult Paris. 2018 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://almaconsult-paris.com/aromatherapie/hepatotoxicite-des-huiles-essentielles-une-etude-de-cas-les-phenols.html>
146. Lis-Balchin M. Aromatherapy Science: A Guide for Healthcare Professionals. Pharmaceutical Press; 2006.
147. Tisserand R. Essential oils and hypertension - is there a problem? 2010;10.

Nom - Prénoms : MONTI Ophélie, Delphine, Elvina

Titre de la thèse : Le pharmacien face à l'engouement des patients pour les huiles essentielles, un usage avec des risques associés nécessitant une vigilance au comptoir et un conseil adapté.

Résumé de la thèse :

Les huiles essentielles sont de plus en plus employées par les patients parmi les nombreux produits de santé ou de consommation courante. Ces dernières années, le marché mondial a connu une croissance exponentielle ce qui soulève des problématiques relatives aux risques de toxicité associés à leur usage.

L'objectif de cette thèse est d'étudier la toxicité des huiles essentielles et d'analyser des données épidémiologiques liées à des expositions à risque, afin de mieux appréhender les dangers liés à leur utilisation.

Le pharmacien apparaît comme le professionnel de santé de choix pour la prise en charge du patient souhaitant utiliser l'aromathérapie en toute sécurité. Cette thèse devrait lui apporter des clés pour agrémenter le conseil au comptoir lors de la délivrance des produits à base d'huiles essentielles, et ainsi prévenir les intoxications et effets indésirables.

MOTS CLÉS HUILES ESSENTIELLES, MARCHE, TOXICITE, EPIDEMIOLOGIE, PHARMACIEN, PREVENTION

JURY

PRÉSIDENT : M. Yves-François POUCHUS, PU de Cryptogamie et Botanique.
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Olivier GROVEL, PU de pharmacognosie.
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Perrine MACHEVIN, Pharmacien adjoint d'officine.
25 Boulevard Georges Pompidou 44200 NANTES
M. Christophe SAMAMA, Pharmacien titulaire d'officine.
16 Place Rosa Parks, Boulevard de Berlin, 44000 Nantes

Adresse de l'auteur : 29 Boulevard Victor Hugo 44200 NANTES