

La connaissance des huiles essentielles : qualitologie et aromathérapie

*Entre science et tradition
pour une application médicale raisonnée*

Springer

*Berlin
Heidelberg
New York
Hong Kong
Londres
Milan
Tokyo*

Jacques Kaloustian
Francis Hadji-Minaglou

La connaissance des huiles essentielles : qualitologie et aromathérapie

*Entre science et tradition
pour une application
médicale raisonnée*



Springer

Jacques Kaloustian

jacques.kaloustian@sfr.fr

Francis Hadji-Minaglou

francishadjiminaglou@yahoo.fr

ISBN 978-2-8178-0308-1 Springer Paris Berlin Heidelberg New York
© Springer-Verlag France, Paris, 2012

Springer-Verlag est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionné par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'usager de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Illustrations de couverture :

- *Photographie 1 (cueilleurs de lavandin) d'Antoine et Marta Konopka - Office de Tourisme de Grasse*
- *Photographie 2 (alambic) de Paul Goetz*
- *Photographie 3 (flacons d'huiles essentielles sur les étagères) d'Antoine et Marta Konopka - Office de Tourisme de Grasse*

Maquette de couverture : Bloc Images

Mise en page : Desk (53) www.desk53.com.fr



Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tout particulièrement le professeur Patrice Vanelle, doyen de la faculté de pharmacie de Marseille, pour avoir lu le manuscrit et pour avoir écrit la préface.

Remerciements de Jacques Kaloustian

Au professeur Henri Portugal, aux docteurs Alain Nicolay et Youcef Hadef, pour leur aide et les discussions sur la qualitologie et sur les huiles essentielles.
À Céline Mikail, Lydia Abbou, Marie-France Vergnes, Pasquine Battestini, Denis Benoit, et également Karine Fattarsi, Leila Bezza, Sophie Benza, pour leur implication dans ce travail.

À ma femme avec toute ma tendresse et mon amour.

Remerciements de Francis Hadji-Minaglou

À mes amis Claude Monin et Pierre Roos pour m'avoir autorisé à puiser largement dans les encyclopédies de la société Acphytaroma (acphytaroma.online.fr).

À mon ami Philippe Racine pour ses connaissances et sa présence.

À mon amie et épouse Kuniko Maeda pour ses connaissances, sa présence et son soutien.

Préface

Le docteur Jacques Kaloustian est scientifique de formation, mais il est également un pédagogue hors pair et un chercheur qui a su diversifier son activité vers de multiples thématiques de recherche au moyen de techniques modernes, notamment dans le dosage des allergènes dans les produits cosmétiques et l'analyse des huiles essentielles. Expert auprès de l'Afssaps dans plusieurs groupes de travail et en particulier dans la commission de cosmétologie, il a toujours conduit ses analyses avec professionnalisme et rigueur.

Le docteur Hadji-Minaglou est un spécialiste reconnu de la phyto-aromathérapie, qu'il pratique au quotidien auprès de ses patients dans son officine. Ancien étudiant de la faculté de pharmacie de Marseille, il accompagne dans cet ouvrage, l'un de ses maîtres.

Avec l'engouement croissant pour les produits d'origine naturelle, la volonté d'adopter des attitudes vertes, les consommateurs sont en forte demande de produits naturels, dont la popularité est surtout véhiculée par une tradition orale majoritairement héritée du passé. Les professionnels de leur côté se doivent de répondre à cette demande dans les meilleures conditions.

Dans ce contexte, traiter des huiles essentielles n'était pas chose facile, d'autant que les références scientifiques en la matière sont peu nombreuses et la réglementation très nouvelle et succincte, se limitant à un recensement restreint des produits qui peuvent être utilisés, de ceux qui font l'objet de restrictions de délivrance ou d'autorisation de vente, et des recommandations. Plus généralement, le statut des huiles essentielles n'est pas défini de façon uniforme au niveau européen.

Les auteurs rappellent bien ici la définition de ces produits, leurs procédés d'extraction, leurs utilisations, principalement dans le domaine de la cosmétique et de la parfumerie et procèdent à une approche encadrée de leur utilisation en pharmacologie, dans la droite ligne de la législation.

La complexité des huiles essentielles n'a pas facilité leur tâche.

Ils se sont cependant attachés à une étude minutieuse de tout le processus, depuis la connaissance de plantes et de leur principe actif, en passant par les méthodes d'extraction, qu'elles soient traditionnelles ou modernes, pour terminer par l'utilisation potentielle que l'on peut en faire en aromathérapie ou en phytothérapie, tout en gardant à l'esprit que ces produits ne sont pas des médicaments et que le terme « médecine douce » relève davantage de la croyance populaire.

L'ouvrage, très documenté, n'est pas un ouvrage de vulgarisation, mais bien un véritable outil pédagogique mis à la disposition de tous les professionnels du monde de la santé, qu'ils soient médecins, pharmaciens, dentistes, chercheurs, ou de l'industrie cosmétique. Il est à ma connaissance le seul recueil qui s'appuie sur un argumentaire sérieux et documenté, démontrant s'il cela était nécessaire que même si la nature nous offre une grande diversité de produits, naturel ne signifie pas inoffensif.

VIII La connaissance des huiles essentielles : qualitologie et aromathérapie

Ce livre que nous propose aujourd’hui le docteur Jacques Kaloustian, écrit en collaboration avec le docteur Hadji-Minaglou, est le parfait reflet de sa personnalité empreinte d’éthique, de savoir et de sérieux, mais également de sa volonté constante de transmettre des savoirs.

Professeur Patrice Vanelle
Doyen de la faculté de pharmacie de Marseille

Sommaire

Introduction	1
Historique	1
Définitions	2
Huile essentielle	2
Parfum	3
Fragrance	3
Cosmétique	3
Médicament	4
Concrète	4
Pommade florale	4
Résinoïde	4
Absolue	4
Épices	5
Arômes	5
Applications	5
En parfumerie	5
En pharmacie	6
En cosmétologie	6
En agroalimentaire	6
Dans l'industrie chimique	6
Références	7
Obtention à partir de la plante	11
Identification botanique	11
Partie de la plante utilisée	12
Conditions optimales de cueillette	13
Composition chimique générale	13
Biogénèse	13
Groupe des terpénoïdes	14
Groupe des phénylpropanoïdes	16
Groupe des lipides issus de la dégradation d'acides gras et de terpènes	16
Modes d'obtention des huiles essentielles	16
Entraînement par la vapeur	17
Distillation sèche	20
Expression mécanique	20

Cas des extraits	20
Techniques	21
– Extraction solide-liquide	21
– Extraction liquide-liquide	22
Extraction hydroalcoolique	22
Extraction par un solvant organique	23
Extractions successives par deux solvants organiques	23
– Enfleurage à froid	23
– Enfleurage à chaud	24
Extraction par un fluide en phase super critique	24
Caractères physiques	25
Conservation	26
Références	26
Contrôles physicochimiques	27
Introduction	27
Détermination des huiles essentielles	27
Densité relative	28
Indice de réfraction	29
Pouvoir rotatoire	30
Point de solidification et dosage du 1,8-cinéole	32
Indice d'acide	32
Indice de peroxyde	34
Dosage de l'eau	34
Dosage de l'eau par la méthode de Karl Fisher	35
Résidu d'évaporation	36
Esters étrangers, huiles grasses et huiles essentielles résinifiées	36
Solubilité dans l'éthanol	37
Odeur et saveur des huiles essentielles	37
Contrôles chromatographiques	39
Historique	39
Principes généraux de la chromatographie	39
Principe de la chromatographie par élution	40
La chromatographie en phase gazeuse	44
Appareillage	44
– Gaz vecteur	44
– Injecteur	45
– Colonne	46
– DéTECTEUR	48
Principes de l'identification	52
– CPG-FID	52
– CPG-SM	53
Les différentes méthodes de quantification	56
– Méthode à la normalisation interne	56

– Méthode à l'étalonnage externe	56
– Méthode de dosage avec un étalon interne	57
– Méthode des ajouts dosés	57
Applications à l'étude des huiles essentielles	58
Applications à la recherche et au dosage des allergènes en Cosmétique	60
– Généralités sur les allergènes	60
– Analyse CPG des allergènes	63
La chromatographie sur couche mince (CCM)	66
Appareillage	67
Applications	68
Évolution récente : la chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP)	70
La chromatographie liquide haute performance (CLHP)	71
Appareillage	73
Principe de la séparation	76
Applications	77
Références	77
 Pharmacologie	83
Propriétés pharmacologiques générales des huiles essentielles et de leurs constituants	83
Étude sur les potentialités anticarcinogéniques des huiles essentielles	83
– Le <i>d</i> -limonène et ses métabolites, l'alcool périllique, l'acide périllique et son ester méthylique	83
– Le géraniol	85
– La thymoquinone	86
– Compendium de phyto-aromathérapie sur la chémoprévention	86
Étude sur les potentialités antinociceptives des huiles essentielles et de leurs constituants	87
– La nociception	87
– Lemon-grass, citral et citronella	88
– (-)- α -bisabolol, candeia, matricaire	89
– (-)-linalol	90
– Cas particulier des TRP « <i>transient receptor potential</i> » – HE et molécules aromatiques agonistes et antagonistes	91
– Compendium d'aromathérapie pour le traitement de la douleur	92
Étude sur les potentialités anti-inflammatoires des huiles essentielles et de leurs constituants	92
– L'inflammation : médiateurs chimiques	92
– Aldéhydes monoterpéniques aliphatiques, HE de lemon-grass, citral	93

– L'eucalyptol (1,8-cinéole) et HE à eucalyptol	93
– L'eugénol et l'HE à eugénol	94
– Carbures mono- et sesquiterpéniques	95
– Ester terpéniques et leurs HE	95
– Compendium d'aromathérapie sur les traitements de la douleur et de l'inflammation	96
Étude sur les potentialités anti-infectieuses des HE	101
– Phénols terpéniques (C10) : thymol, carvacrol et HE en contenant	101
– Phénols phénylpropaniques (C9) : eugénol et HE en contenant	103
– Aldéhydes aromatiques, trans-cinnamaldéhyde et HE de cannelle, cuminaldéhyde et HE de cumin	103
– Alcools mono- et sesquiterpéniques et leurs HE	105
– Aldéhydes monoterpéniques aliphatiques et leurs HE	107
– Compendium d'aromathérapie sur les traitements anti-infectieux	108
Possibilité d'action des HE sur le SNC et le SNV	111
– Effet de l'inhalation des huiles essentielles sur le SNC et le SNV	111
– HE et molécules aromatiques à effet central (SNC) hors inhalation	113
– Compendium d'aromathérapie sur l'apport des HE et extraits de plante sur les déséquilibres nerveux	114
Possibilité d'action des HE sur la musculature lisse (autre que voie respiratoire)	115
Possibilité d'action des HE sur les voies respiratoires	116
Conclusion	116
Références	117
Pour en savoir plus	128
Pharmacie galénique	129
Étude des voies (interfaces) d'administration	129
Voie orale ou <i>per os</i>	129
– Facteurs influençant la biodisponibilité après administration <i>per os</i>	130
– Indications en aromathérapie de l'interface digestive	131
Voie pulmonaire et nasale, interface respiratoire	131
Voie transdermique - interface cutanée	132
– Facteurs influençant la biodisponibilité après application cutanée	132
– Cas particulier des terpènes utilisés comme promoteurs d'absorption	133
– Indications en aromathérapie de l'interface cutanée	134

Voies transmuqueuses : auriculaire, vaginale et oculaire	
dans une certaine mesure	134
– Indications en aromathérapie de l'interface muqueuse	134
Préparations galéniques – Toutes les voies d'administration –	
Procédures de réalisation	135
Principales formes galéniques orales	135
– Gélule	135
– Poudres et granulés	136
– Formes orales liquides	137
Principales formes galéniques pour application locale	139
– Crèmes dermiques	139
– Gels dermiques	139
– Liniment	140
– Pommades	140
– Patchs	142
Principales formes galéniques pour application muqueuse	143
– Suppositoires	143
– Ovules	144
Technique de prescription à l'usage des médecins et de conseil à l'usage des pharmaciens. Dosage, posologie recommandée en fonction du type de molécules retrouvées	144
Cétones et lactones terpéniques	144
– Toxicité générale de la famille chimique	144
– Prescription	145
Voie orale	145
Voie rectale et vaginale	145
Voie cutanée	146
Voie aérienne	146
Phénols	147
– Toxicité générale des phénols terpéniques et/ou aromatiques	147
– Voie orale	147
– Voie rectale et vaginale	147
– Voie cutanée	147
– Voie aérienne	148
Oxydes terpéniques	148
– Toxicité générale des oxydes	148
– Voie orale	148
– Voie rectale et vaginale	148
– Voie cutanée	149
– Voie aérienne	149
Esters	149
– Toxicité générale des esters	149
– Voie orale	149
– Voie rectale et vaginale	149

– Voie cutanée.....	150
– Voie aérienne.....	150
Carbures terpéniques.....	150
– Toxicité générale des carbures terpéniques.....	150
– Voie orale.....	150
– Voie rectale et vaginale.....	151
– Voie cutanée.....	151
– Voie aérienne.....	151
Alcools terpéniques.....	152
– Toxicité générale des alcools terpéniques.....	152
– Voie orale.....	152
– Voie rectale et vaginale.....	152
Références.....	153
Pour en savoir plus	153
Toxicologie	155
Biotransformation	155
Métabolisme de phase I.....	155
– Cytochrome P-450	155
– Métabolisme des dérivés terpéniques chez l'homme et l'animal	157
Métabolisme de phase II, conjugaison	158
Cas particulier du système glutathion réduit.....	158
Distribution	158
Fixation aux protéines	159
Distribution tissulaire	159
Excrétion.....	160
Élimination rénale	160
– Mécanismes d'élimination urinaire.....	160
– Problème de l'insuffisance rénale	161
– Étude de l'élimination rénale de certaines molécules aromatiques	161
Élimination pulmonaire.....	161
Élimination biliaire.....	161
Toxicité des molécules aromatiques.....	162
Toxicité orale aiguë.....	162
– La dose létale varie avec le poids corporel	162
– DL ₅₀ d'HE communément utilisées	162
– DL ₅₀ d'HE reconnues comme toxiques	162
Toxicité dermique aiguë.....	162
Toxicité chronique	163
Toxicités générales des huiles essentielles et substances aromatiques.....	164
– Toxicité du camphre et des HE à camphre	164

– Toxicité du salicylate de méthyle et des HE le contenant	165
– Toxicité du menthol et des HE en contenant	167
– Toxicité de la thujone	168
– Toxicité de la pulégone et du menthofurane	169
Toxicité des substances aromatiques sur les muqueuses.	170
Toxicité spécifique sur la peau.	170
– Irritation.	170
– Sensibilisation	171
– Phototoxicité	172
Références.	173
Pour en savoir plus	174
Formulaire	175
Application dans des cas pratiques – Associations conseillées avec la phytothérapie	175
Clé des activités générales de chaque famille phytochimique étudiée au hasard des lignes	176
Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs des sphères ORL et bronchopulmonaires	176
– Principales HE utilisées dans les traitements des pathologies des sphères ORL et bronchopulmonaires	177
– Principes de traitement.	182
Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs en gastroentérologie	184
– Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs en gastroentérologie	185
– Principes de traitement.	189
Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs en rhumatologie et traumatologie <i>per os</i> et topique sur peau intègre	190
– Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs en rhumatologie et traumatologie	190
– Principes de traitement.	194
Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs locaux en dermatologie.	196
– Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs en dermatologie	196
– Principes de traitement.	199
Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs en neurologie	201
– Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs en neurologie	201
– Principes de traitement.	204
Pour en savoir plus	206

Huiles essentielles inscrites dans les pharmacopées	209
Pharmacopée européenne.....	209
Pharmacopée française	210
Huiles essentielles délivrées en pharmacie	210

Introduction

Historique

Les végétaux furent pendant des millénaires utilisés pour combattre les maladies. L'un des premiers « ouvrages », traitant de leurs propriétés, a été rédigé en Chine, environ 1 500 ans avant J.-C., intitulé *Pen Tsao*. Les plantes aromatiques étaient brûlées, ou mises à infuser ou à macérer dans des huiles végétales [1].

Les huiles essentielles, issues de ces plantes, servaient depuis très longtemps, aussi bien pour honorer les dieux en Égypte à l'époque des pharaons que pour parfumer le corps au temps où les salles de bains et l'eau courante n'existaient pas encore, dans le but de camoufler les mauvaises odeurs corporelles, surtout à la cour du roi Louis XIV.

Pendant la période où la peste fit des ravages à Marseille (1720), le fameux « vinaigre des quatre voleurs », constitué d'un mélange de vinaigre de cidre et de plusieurs plantes aromatiques (ail, camphre, cannelle, clous de girofle, lavande, menthe, romarin, sauge, thym) permit à quatre voleurs, après s'être enduits le corps de cette préparation, d'entrer dans les maisons, pour cambrioler, sans être inquiétés par l'épidémie. Ils étaient immunisés contre ce fléau [2].

Le thym commun (*Thymus vulgaris*) a été utilisé avec d'autres plantes pour embaumer les morts. Il était utilisé dans la Grèce antique pour stimuler le courage et l'élégance. Au Moyen Âge, il était cultivé dans les jardins des monastères. Aujourd'hui, dans la garrigue provençale, le thym constitue la friandise des lapins, il les accompagne aussi, délicieusement dans les civets.

En médecine traditionnelle, les huiles essentielles ont permis la réalisation de soins. À partir du xix^e siècle, plusieurs principes actifs odorants des huiles essentielles furent isolés, d'où leur utilisation spécifique. C'est dans les années 1930 que le chimiste français René Maurice Gattefosse utilisa le terme d'« aromathérapie » pour désigner les pratiques médicales utilisant les huiles essentielles. Faisant des recherches en parfumerie, il constata sur lui-même, après un accident de laboratoire, que l'huile essentielle de lavande avait des propriétés antiseptiques et cicatrisantes [3].

Les huiles essentielles sont de plus en plus utilisées, aussi bien dans les parfums que dans les produits cosmétiques ou dans les spécialités pharmaceutiques, mais également en alimentaire comme agents de saveur. En Provence, les marchés paysans proposent de nombreux produits provenant de producteurs locaux mais aussi de producteurs étrangers.

Les huiles essentielles sont issues de la sécrétion naturelle élaborée dans les différentes parties de la plante : la fleur, la feuille, le fruit, l'écorce... La composition chimique des huiles essentielles est très complexe, les principaux constituants sont les terpènes.

Mais pourquoi un tel engouement ? Les consommateurs sont d'abord attirés par leur odeur agréable, avant de tester leur bienfait sur le corps humain. Le terme de « médecine douce », trop souvent galvaudée, ne met pas suffisamment la lumière sur la toxicité potentielle de certaines huiles essentielles. La principale recommandation sera donc de les utiliser diluées et de se fier aux conseils de professionnels de la santé.

Aujourd'hui, le pharmacien délivre, principalement, des molécules appelées « actives » pour guérir de telle ou telle pathologie. Mais, le retour à la nature, ou à la « naturalité », pousse le consommateur à utiliser davantage les produits végétaux naturels, sans pesticide de préférence. Il faut cependant le mettre en garde sur l'affirmation populaire que « le produit naturel ne peut pas faire de mal car il est naturel, à l'opposé du produit de synthèse, où la chimie caractérise le toxique ». Le produit naturel n'est pas toujours dénué de danger. Tout ce qui présente une bonne odeur n'est pas forcément un produit naturel, il peut être aussi de synthèse.

Cet ouvrage permettra au lecteur de mieux connaître les huiles essentielles. Mais tout d'abord qu'est ce qu'une huile essentielle ?

Définitions

Les définitions suivantes proviennent des pharmacopées (française et européenne), des normes (françaises AFNOR et internationales ISO), ainsi que de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et du Code de la santé publique.

Huile essentielle

L'huile essentielle est un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir de matière première végétale botaniquement défini :

- soit par entraînement à la vapeur (le plus fréquent) ;
- soit par distillation sèche, (quelques cas, dont l'huile essentielle de cade utilisée en dermatologie) ;
- soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage des agrumes (uniquement pour le genre *Citrus*).

La matière première végétale utilisée peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, pulvérisée ou contusée (pulvérisée grossièrement), à l'exception des fruits du genre *Citrus* qui sont traités à l'état frais.

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.

Différents types d'huiles essentielles existent :

- huile essentielle déterpénée. C'est une huile essentielle partiellement ou totalement privée des hydrocarbures monoterpéniques ;
- huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée. C'est une huile essentielle partiellement ou totalement privée des hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques ;

- huile essentielle rectifiée. C'est une huile essentielle qui a subi une distillation fractionnée, dans le but de supprimer des composants toxiques ou inintéressants ;
 - huile essentielle privée de « X ». C'est une huile essentielle qui a subi une séparation partielle ou totale d'un composant « X », par un moyen physique (par exemple, la cristallisation ou la distillation). Ainsi, l'huile essentielle de menthe (*Mentha arvensis*) riche en menthol peut être partiellement démentholée, après un refroidissement entraînant la cristallisation, puis la filtration du menthol lévogyre. Ce dernier a de nombreuses applications.
- Des méthodes par extraction existent mais, dans ce cas, on parlera d'« extraits » et non d'huiles essentielles.

Parfum

Le parfum est un mélange odorant de composition complexe. Il est généralement composé d'huiles essentielles et/ou éventuellement de molécules de synthèse, puis dilué dans un alcool. Des milliers de combinaisons sont possibles, parmi lesquelles seules quelques-unes deviendront de grands succès internationaux en parfumerie.

Fragrance

Le terme fragrance est un terme très général qui caractérise tout composé volatil odorant. Souvent, ce terme est synonyme de « bonne odeur ». Les fragrances sont des additifs pour les médicaments, les cosmétiques, les savons, les détergents, les produits d'hygiène, les papiers de toilette, les bougies parfumées... Ils servent souvent à masquer une odeur désagréable.

Cosmétique

D'après le Code de la santé publique (Articles L. 5131 et L. 658.1), « *on entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, 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* ». Le cosmétique est un produit du bien-être, avec des substances (huiles essentielles, molécules de synthèse) ou des solutions parfumantes (aqueuses, solvants hydrophiles, solvants hydrophobes).

Les produits cosmétiques mis sur le marché ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation compte tenu, notamment, de la présentation du produit, des mentions portées sur l'étiquetage ainsi que de toutes autres

informations destinées aux consommateurs. Les incidents observés le plus souvent proviennent de mésusage, c'est-à-dire d'une mauvaise utilisation. Le produit cosmétique n'est pas un médicament.

Médicament

D'après le Code de la santé publique (Article L. 5111-1), « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ». Le médicament doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par les autorités sanitaires, après consultation d'un dossier très complet sur le produit.

Concrète

La concrète est un extrait végétal solide ou semi-solide, à odeur caractéristique, obtenu à partir de la matière première fraîche par extraction au moyen de solvant non aqueux (par exemple, l'hexane), suivie de l'élimination du solvant par un procédé physique, le plus souvent par volatilisation. Elle a l'aspect d'une cire opaque ou d'une pâte à modeler parfumée.

Pommade florale

C'est un corps gras parfumé, obtenu à partir des fleurs, soit par enfleurage à froid (diffusion des constituants odorants des fleurs dans les corps gras), soit par enfleurage à chaud (immersion des fleurs dans le corps gras fondu). À chaud, l'extraction est plus rapide, mais certains constituants thermolabiles peuvent se dégrader et des constituants non souhaités peuvent être extraits.

Résinoïde

C'est un extrait à odeur caractéristique, obtenu à partir de la matière sèche végétale (baumes, gommes...), par extraction au moyen de solvant non aqueux, suivie de l'élimination du solvant par un procédé physique. L'aspect physique est semblable à la concrète, il contient aussi bien des composés volatils que des composés peu ou pas volatils (cires, résines).

Absolue

L'absolue est le produit obtenu à partir d'une concrète, d'une pommade florale ou d'un résinoïde par extraction à l'éthanol, à température ambiante. L'alcool est éliminé par distillation.

Tous les termes définis, plus haut, correspondent à des produits qui entrent dans les domaines de la parfumerie, de la cosmétique et de la pharmacie. Pour l'agroalimentaire, on utilisera les termes d'épices et d'arômes qui sont des drogues à huiles essentielles utilisées pour leurs caractères organoleptiques.

Épices

Ce sont des produits végétaux naturels (ou leurs mélanges), utilisés pour donner de la saveur et de l'arôme et pour assaisonner les aliments (par exemple, le poivre et la cannelle). Les produits végétaux sont entiers ou en poudre.

Arômes

Les arômes sont des produits odorants qui émanent de substances naturelles, ou qui sont engendrés par un processus physique, chimique ou enzymatique. L'odeur caractéristique est due à la volatilisation de molécules spécifiques, par exemple à partir du fromage, du café au cours de sa torréfaction, de la viande et du poisson au cours de leur cuisson... Ces odeurs très agréables favorisent l'appétence et donc la consommation des produits alimentaires en renfermant. Le terme arôme est une notion plus large que l'huile essentielle. Mais l'arôme peut être d'origine purement synthétique. Rajouté à des produits manufacturés, il sera libéré lors du chauffage ultérieur des aliments.

Applications

En parfumerie

Les huiles essentielles, à l'état dilué, sont utilisées dans les parfums et les eaux de toilettes. Actuellement, ce sont davantage les molécules de synthèse qui entrent dans la composition très complexe et confidentielle mise au point par les grands parfumeurs. Les premières synthèses organiques des arômes utilisés en parfumerie remontent à la première moitié du XIX^e siècle [4] : 1833 - aldéhyde cinnamique (odeur caractéristique de la cannelle) ; 1866 - benzaldéhyde (imite l'odeur de l'amande amère) ; 1868 - coumarine, fougère ; 1869 - héliotropine ; 1876 - vanilline (pour les parfums chauds, doux et ambrés) ; 1890-1900 - ionones, salicylate d'amyle, méthylionones, quinoléines ; 1903-1912 - aldéhydes et cétones spécifiques ; 1959 - cis-3-hexénol ; 1962 - dihydrojasmonate de méthyle (odeur caractéristique du jasmin) ; 1970 - damascones, dérivés de l'essence de cèdre et de la rose de Damas. L'avantage des matières premières de synthèse est qu'elles sont toujours disponibles, en n'importe quelle quantité et à des prix stables. En revanche, les matières premières d'origine naturelle restent onéreuses à cause, principalement, du prix élevé de la main-d'œuvre. Par ailleurs, la composition chimique des huiles essentielles dépend principalement de leurs conditions d'obtention et des variations de culture environnementales et climatiques.

En pharmacie

Le lecteur découvrira plus loin les propriétés pharmacologiques de quelques huiles essentielles utilisées en thérapeutique. Ce sont principalement les propriétés antiseptiques et antifongiques qui sont reconnues par les autorités sanitaires. Différentes spécialités pharmaceutiques sont sur le marché. La tendance actuelle serait l'utilisation bénéfique de cette activité antiseptique, notamment, pour purifier l'air atmosphérique dans les centres de soins (hôpitaux, clinique) et aussi dans les maisons individuelles par diffusion d'huiles essentielles dans l'air. Des travaux récents soulignent l'apport bénéfique des huiles essentielles face aux infections nosocomiales bactériennes dont les souches sont résistantes aux antibiotiques utilisés traditionnellement. Souvent, les huiles essentielles sont rajoutées dans la formulation des spécialités pharmaceutiques, pour masquer le mauvais goût des médicaments et pour donner un caractère plus agréable à leur consommation.

En cosmétologie

Les cosmétiques sont des produits du bien-être et non des médicaments. Ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché. Cependant, on peut constater des allégations excessives sur les bienfaits thérapeutiques des produits cosmétiques par la présence d'huiles essentielles incorporées. L'Afssaps reste très vigilante sur cette pratique.

En agroalimentaire

Les huiles essentielles sont utilisées ici comme rehausseurs de goût et pour améliorer la saveur des produits alimentaires élaborés. Depuis peu, les industriels ont souhaité l'utilisation d'huiles essentielles comme conservateurs, au détriment des molécules de synthèse classiques couramment utilisées, telles que les parabènes.

Dans l'industrie chimique

L'huile essentielle est un mélange très complexe. Il est possible d'isoler des molécules d'intérêt, soit pour un usage ultérieur en tant que produit naturel présent sous une seule forme énantiomorphe, soit pour la réalisation d'hémi-synthèses avec l'obtention finale de nouvelles molécules, économiquement plus rentables que la synthèse chimique classique qui présente des rendements faibles au bout de nombreuses étapes réactionnelles.

Références

1. Guitard Eugène-Humbert (1962) Les « Pen-ts'ao » source de la science pharmaceutique de l'Extrême-Orient : Dr Nguyen Tran huan, Archives intern, d'histoire des sciences, 1961, Revue d'histoire de la pharmacie, 50(172): 254 url: http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1962_num_50_172_9092_t1_0254_0000_2
2. Codex, Pharmacopée française (1837) chapitre 32, n° 350 « Vinaigre anti-sceptique (vinaigre des quatre voleurs) », Bechet Jeune Librairie – Éditeur, Paris
3. René Maurice Gattefossé (1937) « Aromathérapie – Les Huiles Essentielles hormones végétales », Librairie des Sciences, Girardot & Compagnie, Paris
4. « Grasse, invitation au voyage », office de tourisme de Grasse, http://www.grasse-riviera.com/IMG/pdf/DP2011_OTGRASSE.pdf

Après avoir évoqué quelques généralités dans le premier chapitre, les suivants (2 à 4) traiteront respectivement de l'obtention des huiles essentielles à partir de la plante, puis des contrôles physico-chimiques et ensuite chromatographiques.

Puis, l'aromathérapie sera évoquée dans les chapitres 5 à 8 : les propriétés pharmaco-logiques, la pharmacie galénique, la toxicologie et enfin des formulations pour quelques huiles essentielles utilisées en aromathérapie.

Enfin, dans le dernier chapitre, figureront les huiles essentielles faisant l'objet de monographies dans les pharmacopées.

Obtention à partir de la plante

Identification botanique

La connaissance de l'origine botanique de la plante destinée à l'obtention de son huile essentielle est nécessaire aussi bien pour les applications futures, en parfumerie, en cosmétique, en pharmacie et même en agroalimentaire. L'identité de la matière première initiale (plante ou partie de plante) est indispensable pour la traçabilité et pour éviter les éventuelles fraudes. L'identification est effectuée par le fournisseur qui doit présenter un certificat d'analyse. L'acheteur, quant à lui, devrait aussi faire les tests de confirmation.

Grâce à une étude rigoureuse de ses caractères macro- et microscopiques, on signalera, pour la plante étudiée, d'abord le nom de la famille, puis son genre et enfin son espèce. Il ne faudra pas oublier de noter, à la suite, le nom du premier botaniste descripteur de cette plante.

Par exemple, la lavande vraie appartient à la famille des Lamiacées, au genre *Lavandula* et à l'espèce *angustifolia* ; le premier descripteur a été Miller ; les noms latins seront présentés en italique. Exemple de la lavande vraie ou officinale : famille des Lamiacées, *Lavandula angustifolia* Miller. L'utilisation courante de nombreux synonymes peut être quelquefois source de confusion. Les plantes cultivées peuvent aussi se retrouver sous forme d'hybride.

Pour la même espèce, on pourra observer, une composition chimique en huile essentielle différente, selon l'échantillon sélectionné. Il s'agit de chimiotypes ou de chémotypes ou de races chimiques ou même de variétés différentes. La variabilité chimique est d'ordre génétique, mais peut aussi dépendre de la période de récolte, des conditions climatiques, de la localisation géographique, de la nature du sol et des méthodes d'obtention. La différenciation botanique ne peut pas toujours être réalisée visuellement, aussi des techniques analytiques complémentaires seront nécessaires. Par exemple, pour le thym (*Thymus vulgaris*), au minimum sept chémotypes ont été formellement décrits en France. On précisera le nom du chémotype en fonction du constituant principal de l'huile essentielle. Sept chémotypes du thym vulgaire sont présents dans la garrigue provençale [1, 2] : thymol, carvacrol, géraniol, linalol, para-cymène, α -terpinol et trans-4-thuyanol accompagné de terpinol-4. On peut retrouver simultanément, plusieurs chémotypes de thym sauvage sur une surface d'environ 100 m². Un huitième (1,8-cinéole ou eucalyptol) est rencontré le plus souvent en Espagne. Le thym est reconnu pour ses activités antiseptiques, principalement par la présence de thymol et/ou de carvacrol (deux isomères de position de la fonction phénol). Le *Thymus vulgaris*, à l'état sauvage, correspond à un mélange de plusieurs chémotypes avec des teneurs aléatoires et non constantes en thymol. En revanche, le thym à thymol cultivé présente une teneur en thymol dépassant les 50 % dans l'huile essentielle. Le *Thymus zygis* d'Espagne est riche en thymol et existe sous un chémotype

unique. Les principaux constituants des chémotypes du thym présentent l'une des fonctions suivantes : phénol, alcool, éther oxyde (ou époxyde). On retrouve les groupements isopropyle ($[CH_3]_2 CH -$) et isopropényle ($[CH_3]_2 C =$) dans les différentes molécules qui comportent un ou plusieurs cycles, ou une chaîne carbonée aliphatique.

Les trois chémotypes du romarin (*Rosmarinus officinalis*) présentent des propriétés thérapeutiques différentes : camphre (anti-inflammatoire), 1,8-cinéole ou eucalyptol (antiseptique pulmonaire et mucolytique), verbénone (cholagogue et hépatoprotectrice).

Les familles botaniques décrites ci-après sont les plus courantes qui produisent des huiles essentielles :

- Abétacées : pins, sapins, épicéa, cèdres...
- Apiacées : anis, fenouil, angeliques, coriandre...
- Astéracées : camomille, absinthe...
- Cupressacées : cyprès, genévrier...
- Lamiacées : lavandes, thym, romarin, menthes, origans, marjolaines, sarriettes...
- Lauracées : cannelles, lauriers, ravensaras...
- Myrtacées : eucalyptus, girofliers, myrtes, tea tree, niaouli, cajeput...
- Poacées : citronnelles, palmarosa, vétivers...
- Rutacées : citron, citron vert, mandarine, pamplemousse, orange amère, orange douce, bergamote...

Partie de la plante utilisée

L'huile essentielle se trouve dans des cellules sécrétrices spécifiques. Ce sont des structures histologiques spécialisées servant à leur synthèse et à leur stockage. Les cellules sécrétrices sont rarement à l'état isolé, mais le plus souvent regroupées dans des poches (Myrtacées, Rutacées), dans des canaux sécréteurs (Apiacées, Composées) ou dans des poils sécréteurs (Lamiacées). Ces cellules sont le plus souvent à la périphérie des organes extérieurs de la plante.

Les huiles essentielles permettent, entre autres, à la plante de se défendre contre les agressions extérieures. Elles ont des propriétés répulsives ou attractives vis-à-vis des insectes. La pollinisation des fleurs est, économiquement, très importante pour les arbres fruitiers. Elles présentent aussi des propriétés antiseptiques dirigées contre les parasites du sol et des propriétés inhibitrices sur la germination des graines sur le sol.

La partie de la plante utilisée pour obtenir l'huile essentielle doit être précisée, soit pour des questions de rendement (par exemple, la fleur de lavande contient beaucoup plus d'huile essentielle que la tige), soit parce que la composition chimique de la partie considérée conduira à une application spécifique très intéressante.

Nous présentons quelques exemples de parties de plantes, utilisées en vue de l'obtention d'huiles essentielles : fleurs (oranger, lavande, rose), feuilles

(eucalyptus, citronnelle, menthe), écorces (cannelier), bois (rose, camphrier, santal), rhizomes (curcuma, gingembre), fruits secs (badiane, anis, persil), graines (muscade).

Conditions optimales de cueillette

Les différents paramètres suivants doivent être considérés :

- la période de l'année. Par exemple pour les labiées, le plus souvent, pendant la période de floraison. Les sommités fleuries (feuilles et fleurs en début de floraison) du thym (*Thymus vulgaris*) sont cueillies à la fin du printemps ou au début de l'été car elles sont riches en thymol et en carvacrol (phénols) doués d'une acticité antiseptique ; en hiver, les feuilles seules sont riches en précurseurs des phénols (γ -terpinène et *p*-cymène) qui présentent une activité anti-inflammatoire [3] ;
- la plante doit contenir le moins d'impureté possible. Par exemple, la terre, la poussière, les pesticides et les herbicides doivent être éliminés. Le DDT et le lindane sont entraînés avec l'huile essentielle lors de la distillation de la plante. Les huiles essentielles des agrumes sont obtenues par expression à froid ; les pesticides, présents à la surface des fruits non lavés, sont facilement récupérés avec l'huile essentielle. D'autres contaminants sont observés : déjections animales, souillures diverses, infections fongiques ;
- il faut éviter les proliférations microbiennes et fongiques au cours de la conservation, et ainsi éviter les activités enzymatiques non souhaitées. Souvent, la plante fraîche est distillée dès la cueillette. D'autres végétaux seront conservés et séchés à l'air, quelques jours avant la distillation. Par exemple, pour la lavande et la menthe, cette opération permet d'améliorer le rendement avec un temps de distillation raccourci ;
- enfin, les conditions climatiques, géographiques et agronomiques pourront intervenir sur la composition chimique de l'huile essentielle.

Composition chimique générale

Il est généralement admis que les constituants des huiles essentielles sont répartis en trois groupes provenant de trois voies de biosynthèse :

- le groupe des terpénoïdes ;
- le groupe des phénylpropanoïdes ;
- le groupe des lipides, issus de la dégradation d'acides gras et de terpènes.

Biogénèse

La biosynthèse des végétaux fait intervenir l'eau et le dioxyde de carbone pour la formation de glycéraldéhyde $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CHO}$ et de l'acide

pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, qui à leur tour donneront, après réaction avec l'acétylcoenzyme A (méthyl thio ester de l'acide acétique), le méthyl-2 érythritol $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}(\text{OH}) - \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3) - \text{CHO}$ et l'acide mévalonique $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{COOH}$, qui est le véritable précurseur universel de tous les terpènes. Le produit final de cette série est l'isoprène (ou méthyl-2-butadiène) $\text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CH} = \text{CH}_2$.

Groupe des terpénoïdes

C'est le groupe le plus important. Il comprend des monoterpènes (10 atomes de carbone dans la molécule), des sesquiterpènes (15 atomes de carbone), des diterpènes (20 atomes de carbone)... Les terpènes sont des molécules organiques constituées par un multiple de 5 atomes de carbone de formule générale $[\text{C}_5\text{H}_8]_n$. La molécule de base est l'isoprène. Ce dernier, sous sa forme réactive est l'isoprénoylpyrophosphate (ou IPP), qui se transforme partiellement en diméthylallylpyrophosphate (ou DMAPP). Les composés IPP et DMAPP réagissent ensemble pour former le géranylpyrophosphate (ou GPP), précurseur des monoterpènes en C10. Une deuxième molécule d'IPP, réagissant sur le GPP, fournit le farnésylpyrophosphate (ou FPP), précurseur des sesquiterpènes en C15 ; puis une troisième molécule d'IPP, réagissant sur le FPP, fournit le géranylgeranylpyrophosphate (ou GGPP), précurseur des diterpènes en C20 ; et ainsi de suite, pour la formation des sesterpènes en C25, des triterpènes en C30, des carotènes en C40.

Le point d'ébullition des terpènes augmente avec le nombre d'atomes de carbone dans la molécule ; les molécules de masse plus élevée sont moins volatiles. Nous verrons plus loin que le mode d'obtention des huiles essentielles se fait le plus souvent par entraînement à la vapeur ou hydrodistillation. Aussi, les huiles essentielles seront très riches en monoterpènes, beaucoup moins en diterpènes et encore moins en triterpènes. Pour illustrer ceci, on considérera les températures d'ébullition (Teb) à la pression atmosphérique pour les trois composés suivants :

- limonène, monoterpène en C10 (deux molécules d'isoprène) présent principalement dans le citron (Teb = 176 °C) ;
- copaène, sesquiterpène en C15 (trois molécules d'isoprène) présent dans de nombreuses huiles essentielles (Teb = 250 °C) ;
- sclaréol, diterpène en C20 (quatre molécules d'isoprène), présent dans la sauge sclarée (Teb = 398 °C). Le sclaréol, peu abondant dans l'huile essentielle, est obtenu, de préférence, par extraction. Après biotransformation, le produit résultant, ambrox (ou oxyde d'ambre), est utilisé en parfumerie comme fixateur.

Les monoterpènes sont des hydrocarbures aliphatiques, saturés ou insaturés. Ils peuvent être non cycliques (myrcène, ocimène) ou cycliques (pinènes, camphène) et même aromatiques (*p*-cymène). Bien que les terpènes, au sens strict, ne soient que des hydrocarbures, il existe de nombreux dérivés possédant

une ou plusieurs fonctions. Ils sont considérés comme des composés terpéniques ou terpénoïdes :

- alcools acycliques (linalol), monocycliques (menthol), bicycliques (bornéol) ;
- aldéhydes (citral ou mélange de néral et de géranial) ;
- cétones (menthone, camphre) ;
- esters (acétate de linalyle) ;
- éthers ou oxydes (1,8-cinéole ou eucalyptol) ;
- phénols (thymol, carvacrol) ;
- peroxydes (ascaridole).

Le GPP est isomérisé successivement en linalylpyrophosphate (ou LPP) puis en nérylpyrophosphate (ou NPP). Ces trois composés perdent leur groupe-ment pyrophosphate (ou PP) pour donner respectivement les cations géranyle, linalyle et néryle. Ces derniers, par hydroxylation, conduiront respectivement aux alcools monoterpènes acycliques correspondants : le géraniol, le linalol et le nérol. Ces alcools fourniront ensuite, par déshydratation, notamment les ocimènes (isomères : cis Z et trans E) et le myrcène.

Le cation néryle est à l'origine du phénomène de cyclisation pour former ultérieurement les cations α -terpényle, pinyle, bornyle, 4-terpényle, sabinyle... qui à leur tour conduiront respectivement aux alcools cycliques : l' α -terpinéol, le pinol, le bornéol, le terpinène-4-ol, le thuyanol-4... qui fourniront, après déshydratation, les monoterpènes cycliques insaturés : le limonène, les pinènes, le camphène, le sabinène, le thuyène, le terpinolène, l' α -terpinène, le γ -terpinène...

Les réactions d'oxydation ou de réduction sont fréquentes pour la formation des monoterpènes fonctionnalisés. Par exemple, l'oxydation de la fonction alcool du géraniol conduit d'abord à l'aldéhyde géranial, puis par réductions successives au citronellal et enfin au citronellol. Dans le cas des monoterpènes cycliques, par exemple le limonène, l'oxydation du carbone, selon sa position sur le cycle, favorise la formation de plusieurs composés :

- position 1 : l'oxyde de limonène conduisant, en milieu acide, au mentha-diénol ;
- position 3 : les cétones pipériténone, pulégone et menthone ; ce dernier, par réduction, conduira au menthol caractéristique chez *Mentha piperata* ;
- position 6 : le carvénol puis la carvone ;
- position 7 (au niveau du méthyle) : l'alcool et l'aldéhyde de Périlla.

Le γ -terpinène fournit par oxydations successives, le *p*-cymène (aromatique), puis les deux phénols isomères (carvacrol et thymol), et enfin la thymoquinone. Le cation thuyle se réarrange en sabinène et en thuyène dont l'oxydation aboutit au cis-sabinol, aux thuyanols et surtout aux thuyones α - et β - (isomères très toxiques) que l'on retrouve notamment dans l'absinthe (*Artemisia absinthium*). La liqueur d'absinthe a été interdite en France, au début du xx^e siècle, à cause de la présence des thuyones neurotoxiques. En fait, on s'est rendu compte, beaucoup d'années plus tard, que l'un des principaux responsables de la toxicité était l'alcool éthylique, présent en grande quantité dans la liqueur.

Souvent les composés terpéniques sont optiquement actifs. La proportion des deux énantiomères varie énormément en fonction de l'espèce de la plante considérée.

On retrouve dans les sesquiterpènes et les autres terpènes les mêmes fonctions chimiques que celles décrites précédemment.

Groupe des phénylpropanoïdes

Ce groupe des dérivés du phénylpropane ($C_6H_5 - CH_2 - CH_2 - CH_3$) est moins fréquent. La biosynthèse concerne le précurseur de cette série qui est l'acide shikimique (ou acide trihydroxy-3,4,5-cyclohexène-1 carboxylique) qui conduira aux dérivés de l'acide cinnamique $C_6H_5 - CH = CH - COOH$. Ce deuxième groupe est constitué par : des aldéhydes (par exemple, le cinnamaldéhyde) et des dérivés méthoxylés, ainsi que des allylphénols (par exemple, l'eugénol), des propénylphénols (par exemple, l'anéthole). Il existe aussi des lactones ou esters cycliques (par exemple, la coumarine) formés à partir de dérivés de l'acide cinnamique. Parfois, la chaîne aliphatique est réduite à un seul atome de carbone (par exemple, la vanilline).

Groupe des lipides issus de la dégradation d'acides gras et de terpènes

Ces composés proviennent le plus souvent de la dégradation de molécules peu ou pas volatiles. Par exemple, l'oxydation des acides linoléique et linolénique conduit à des peroxydes instables qui, à leur tour, après dégradation, vont donner des alcools, des aldéhydes et des acides de masse moléculaire plus petite. Les acides organiques sont rarement présents dans les huiles essentielles, ils réagissent avec les alcools pour former des esters. Les carotènes se décomposent en ionones. Les composés azoté ou soufré sont rares dans les huiles essentielles ; on les retrouve à l'état naturel dans les aliments torréfiés, grillés ou rôtis. Les concrètes renferment des molécules de masse moléculaire élevée.

Modes d'obtention des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont obtenues selon trois techniques. Les deux premières utilisent la chaleur (entraînement par la vapeur ou hydrodistillation, et la distillation sèche). La troisième est l'expression mécanique réalisée à la température ambiante et ne concerne que les agrumes (fruits du genre *Citrus*) à l'état frais.

Dans le domaine alimentaire, une distillation peut être réalisée, par exemple à partir de fruits conservés dans l'alcool. Cette distillation « après macération » ne sera pas évoquée ici.

Enfin, de plus en plus d'industriels utilisent les méthodes d'extraction à partir de solvants organiques, suivies de l'évaporation de ces derniers. Le résidu d'extraction après volatilisation du solvant est appelé « extrait » et non « huile essentielle ». On recommandera au lecteur de bien distinguer les termes « huiles

essentielles » et « extraits ». Les différents modes d'extraction seront présentés à la fin du chapitre.

Entraînement par la vapeur

Tout d'abord, on évoquera la distillation simple qui consiste à transformer un composé de l'état liquide à l'état vapeur, sous l'action de la chaleur. Il y a ébullition lorsque la tension de vapeur du liquide transformé en gaz correspond à la pression atmosphérique. L'eau bout à 100 °C à la pression atmosphérique ; l'eau distillée se retrouve dans le distillat. En revanche, si l'on met de l'eau dans une coupelle et qu'on laisse à la température ambiante pendant un certain temps, cette opération n'est pas une distillation, mais une simple évaporation. Pour caractériser le pouvoir d'un liquide à se volatiliser plus ou moins facilement au cours de la distillation, on définit K, la constante de volatilité :

$$K = Y / X$$

Y = concentration de la substance volatile dans la phase vapeur lors de la distillation et qui correspond aussi à la concentration de la substance volatile dans le distillat.

X = concentration de la substance volatile dans le liquide restant dans le ballon à la fin de la distillation.

K ne varie pas au cours de la distillation, il est spécifique de chaque substance et n'a pas d'unité. K est d'autant plus grand que la substance est plus volatile. Par exemple, si K = 10, la substance est très volatile, car Y = 10 X.

Après avoir évoqué le cas simple d'une substance pure telle que l'eau, on envisage maintenant le cas de l'huile essentielle ; cette dernière est constituée par de nombreux composés de faible volatilité (K < 1) présentant des températures d'ébullition élevées. Si l'on réalisait une distillation simple, certains composés thermolabiles se dégraderaient très facilement pour une température élevée. La technique la plus adaptée, au laboratoire, est l'entraînement par la vapeur. L'appareillage de l'entraînement par la vapeur est constitué par un ballon contenant de l'eau (ou chaudière à vapeur), un deuxième ballon contenant l'échantillon à partir duquel on veut obtenir l'huile essentielle, un réfrigérant avec une circulation d'eau froide et enfin un erlenmeyer pour récupérer le distillat refroidi composé des deux phases : aqueuse et huileuse. Dans le cas de l'entraînement par la vapeur, la distillation a lieu lorsque la tension de vapeur du mélange (c'est-à-dire l'eau et les différents constituants de l'huile essentielle) correspond à la somme des tensions de vapeur de l'eau (en majorité) et des terpénoïdes de l'huile essentielle (en minorité). Cette tension de vapeur du mélange est égale à la pression atmosphérique, au moment de la distillation.

Les formules mathématiques suivantes caractérisent cet état :

$$Q = q * (1 - e^{-K \cdot N / M}) \quad \rho = (Q/q) * 100$$

Q = quantité de substance volatile entraînée (g ou mole) ; q = quantité de substance volatile au départ (g ou mole) ; N = quantité d'eau sous forme de vapeur (mL ou g) ; M = prise d'essai (mL ou g) ; K = constante de volatilité ; ρ = rendement (%).

L'intérêt de cette distillation est d'obtenir le meilleur rendement en huile essentielle. Pour cela, Q et q doivent être aussi proches que possible. Il faut que le terme $e^{-K.N/M}$ soit le plus petit possible ou $K.N/M$ le plus grand possible. Plusieurs cas peuvent se présenter :

- M , la prise d'essai est très petite. Ceci n'a aucun intérêt, donc non réalisable ;
- K , la constante de volatilité est très grande. Ceci n'est pas non plus envisageable car on retomberait dans le cas de la distillation simple ; l'intérêt de l'entraînement par la vapeur est de purifier les composés peu volatils (K très inférieur à 1) ;
- N , la quantité de vapeur est très grande. Pour cela, il suffit d'augmenter la durée de la distillation. C'est en réalité le temps de distillation qui sera plus ou moins grand en fonction de la nature des terpènes présents dans l'huile essentielle. Un temps de distillation raccourci sera utilisé pour une huile essentielle riche en monoterpènes. Il sera plus long dans le cas de sesquiterpènes et de diterpènes. Le distillat recueilli est en réalité un mélange hétérogène formé de deux phases :
- la phase organique (huile essentielle) surnageant, de densité souvent inférieure à 1 ;
- la phase aqueuse inférieure est appelée hydrolat ou eau aromatique ou eau distillée florale lorsque la matière première est constituée de fleurs (par exemple, eau de rose, eau de fleur d'oranger). Il ne faut pas confondre l'hydrolat avec une eau aromatisée (boisson alimentaire) obtenue à partir d'une suspension d'eau purifiée avec une huile essentielle ou un arôme.

Le principe, décrit ci-dessus, est illustré dans la figure 1 pour une installation industrielle (alambic). La plante est placée sur une grille perforée au-dessus

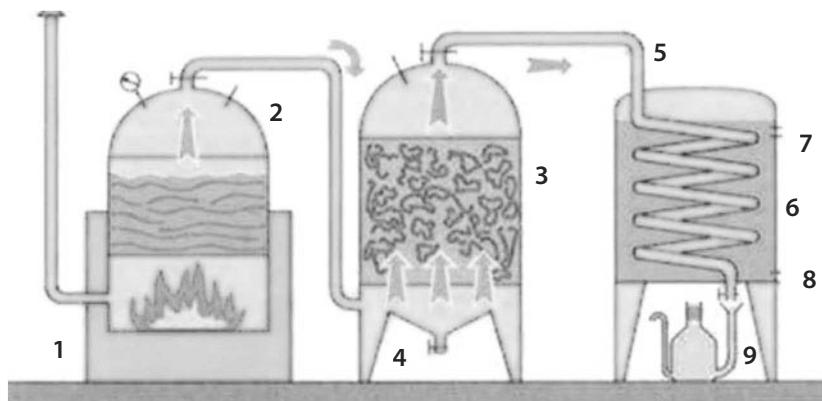


Fig. 1 – Obtention de l'huile essentielle par entraînement à la vapeur dans un appareil industriel alambic (avec l'aimable autorisation de William Erb) [4]. 1 – Chauffage. 2 – Chaudière produisant de la vapeur. 3 – Cuve contenant les plantes à distiller, 4 – Vidange, 5 – Chapiteau (ou col de cygne) permettant le passage de la vapeur chargée en Huile Essentielle, 6 – Réfrigérant (ou serpentin), 7 – Sortie de l'eau chaude, 8 – Entrée de l'eau froide, 9 – Essencier (ou vase florentin) permettant la séparation de l'huile essentielle et de l'hydrolat.

de la base de la cuve. L'échantillon peut être sous forme divisée, mais pas trop finement, car une perte de charge s'établirait à l'intérieur de la cuve, augmentant ainsi la pression à l'intérieur du système. L'eau utilisée doit être très pure. Une eau calcaire nécessite un détartrage fréquent des cuves. Ces dernières étaient, à l'origine, en cuivre. Ce matériau pouvait rendre les huiles essentielles plus ou moins colorées. L'acier inoxydable est préféré, actuellement. Le temps de distillation peut être court ou au contraire très long. Par exemple, pour l'ylang-ylang, la distillation peut durer 14 heures ; au fur et à mesure du déroulement de la distillation, quatre fractions sont récupérées : extra, première, deuxième et troisième, dont les prix de ventes sont dégressifs et auront des applications spécifiques en parfumerie ou en thérapeutique.

L'hydrolat peut renfermer moins de 1 % de terpènes dissous. La séparation avec l'huile essentielle sera délicate lorsque l'hydrolat et l'huile essentielle présentent des densités proches ; le mélange, d'aspect laiteux, ressemble à une émulsion stable. Il faudra, dans ce cas, laisser un temps plus long pour la décantation.

Le terme « hydrodistillation » est employé lorsque les plantes sont immergées dans environ cinq fois leur volume d'eau dans une cuve, puis portées à ébullition. La figure 2 illustre une représentation ancienne de l'hydrodistillation.

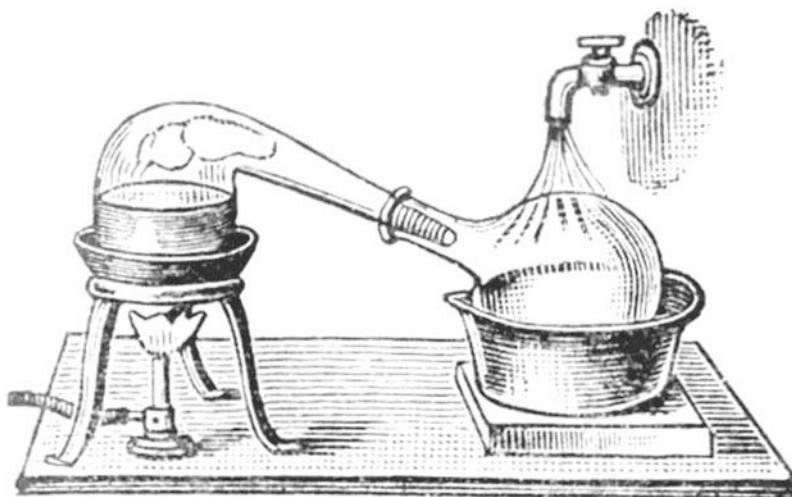


Fig. 2 – Représentation de l'hydrodistillation utilisant un alambic en 1910 (avec l'aimable autorisation de Wikipédia) [5].

La méthode par entraînement à la vapeur ou l'hydrodistillation est traditionnellement la plus couramment utilisée (environ 80 % des cas) car elle est la plus économique. Des variantes à cette méthode se développent, par l'utilisation de distillation sous pression réduite (température d'ébullition diminuée) ou sous pression (température d'ébullition augmentée) afin de diminuer le temps de chauffage et/ou d'améliorer le rendement. Le chauffage par micro-ondes présente l'avantage d'obtenir de meilleurs rendements pour un temps de chauffage réduit.

Certaines huiles essentielles sont obtenues avec un rendement très faible (par exemple pour la mélisse officinale, le rendement est de l'ordre de 0,01 %). Pour améliorer le rendement et afin de pouvoir utiliser par la suite l'huile essentielle pour un usage médical, l'entraînement peut se faire par ajout d'une autre plante en mélange. L'huile essentielle, résultant du mélange, aurait des propriétés atténuées, ou voisines, ou mêmes complémentaires, par la présence de cette deuxième huile essentielle.

Distillation sèche

Cette distillation est réalisée, de préférence, sur le bois ou les écorces. Elle n'utilise pas l'eau ou la vapeur d'eau ajoutée au végétal, contrairement à l'entraînement par la vapeur ou l'hydrodistillation. La distillation sèche conduit à un distillat ayant souvent l'apparence d'un goudron (liquide visqueux noirâtre). Ce mode de distillation est très peu utilisé. Des critiques sur l'éventuelle cancérogénicité de ce goudron ont conduit les industriels à raffiner l'huile, par des distillations fractionnées, afin d'éliminer les produits toxiques. L'huile essentielle de cade et celle d'écorce de bouleau sont utilisées en dermatopharmacie, principalement sur le cuir chevelu.

Expression mécanique

Ce mode d'obtention particulier est réalisé uniquement pour les agrumes du genre *Citrus* (par exemple : bigaradier *C. aurantium*, citronnier *C. limonum*, oranger doux *C. sinensis*). Les poches sécrétrices d'huile essentielle se trouvent dans le péricarpe (la peau colorée des fruits ou zeste). Les fruits, entiers et lavés au départ, sont soumis à une action abrasive sur la peau grâce à des râpes ou des micro-pics métalliques (picots) de manière à faire éclater les cellules contenant l'huile essentielle. La pulpe est récupérée ; elle est constituée par des déchets solides et un liquide hétérogène constitué par une phase aqueuse (le jus de fruit, qui sera ultérieurement conditionné comme boisson dans l'industrie agroalimentaire) et une phase hydrophobe non miscible (l'huile essentielle). Après centrifugation, les déchets solides sont éliminés, la phase liquide est récupérée. L'huile essentielle est séparée du jus de fruit par un procédé mécanique de décantation à froid. Les industriels de l'agroalimentaire récupèrent successivement le jus de fruit et l'huile essentielle pour des applications différentes.

Nous évoquerons maintenant l'extraction par solvant. Parfois, ces extraits seront utilisés à la place des huiles essentielles, en parfumerie et en cosmétique.

Cas des extraits

Les plantes sont épuisées, soit par une solution aqueuse, soit par un solvant organique. Le solvant est ensuite distillé laissant la place à un extrait. Cette dernière méthode est utile lorsque les huiles essentielles présentent une densité

voisine de celle de l'eau. Selon la nature physique de l'échantillon de départ, les extractions solide-liquide et liquide-liquide seront envisagées.

Techniques

Extraction solide-liquide

La méthode d'extraction en discontinu consiste à mettre l'échantillon solide, sous une forme très finement divisée, en présence du solvant à température ambiante ou à la température d'ébullition du solvant, pendant un temps plus ou moins long, et sous agitation. Le principal inconvénient est qu'il faut, à la fin de l'essai, séparer les parties solide et liquide, soit par centrifugation, soit par filtration. Sur le plan industriel ou au laboratoire, les méthodes en continu avec les appareils de Soxhlet et de Kumagawa seront privilégiées, car l'échantillon solide est renfermé dans une cartouche poreuse cartonnée.

L'appareil de Soxhlet (fig. 3) se compose de trois parties : le solvant en 1 contenu dans le ballon en 2, l'extracteur en 4 et le réfrigérant en 9, avec une entrée en 10 et une sortie en 11 de l'eau de refroidissement. La cartouche en papier-filtre

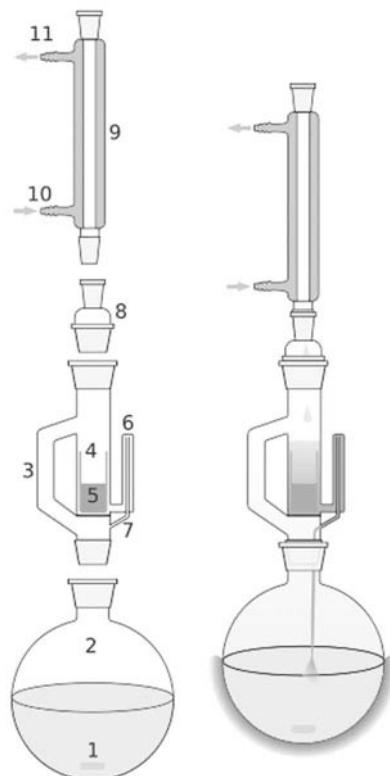


Fig. 3 – Appareil de Soxhlet (avec l'aimable autorisation de Wikipédia) [6].

épais (ou carton), contenant l'échantillon de plante finement divisé (le plus souvent en poudre) en 5, est placé dans l'extracteur en verre muni d'un tube capillaire en 7 (surmonté d'un siphon en 6) et d'un tube de dérivation en 3. Le ballon est chauffé grâce à un chauffe-ballon. Pour favoriser l'ébullition régulière du solvant, il est nécessaire d'introduire des fragments de pierre ponce ou des billes de verre. Lors de l'ébullition, les vapeurs passent par le tube de dérivation en 3 et se condensent dans le réfrigérant en 9. Le solvant liquide arrive ensuite dans la cartouche et extrait peu à peu les composés solubles. Le niveau de liquide s'élève, aussi bien dans l'extracteur en 4 que dans le tube capillaire en 7, pour arriver au niveau du siphon en 6. Lorsqu'une partie du solvant, enrichie par les composés extraits, commence à retourner dans le ballon par le tube en 3, une dépression se crée au niveau du tube capillaire en 7, puis tout le liquide contenu dans l'extracteur revient dans le ballon. À nouveau, le solvant bout et contribue à une deuxième extraction suivie par un deuxième siphonage, et ainsi de suite. Cette manipulation est menée en continu pendant suffisamment de temps pour que tous les composés à extraire se retrouvent dans le ballon. Il suffit, alors, de récupérer le contenu du ballon, puis d'évaporer le solvant, soit dans un Rotavapor® (système en rotation sous vide permettant de diminuer la température d'ébullition du solvant), soit dans une capsule anti grimpante (ou capsule d'évaporation) en verre Pyrex placée sur un épiradiateur ou sur un bain-marie bouillant, et sous une hotte ventilée.

L'appareil de Kumagawa ressemble à celui de Soxhlet. L'extracteur contenant la cartouche est chauffé par les vapeurs du solvant en ébullition. L'extraction par la méthode de Kumagawa se fait à chaud à la température d'ébullition du solvant, par opposition à celle de Soxhlet qui se fait à froid à la température ambiante. L'extraction par la méthode de Kumagawa est plus rapide, car elle est réalisée à une température très supérieure à celle de Soxhlet, mais avec l'inconvénient que certaines molécules thermolabiles de l'extrait peuvent se dégrader à la chaleur, notamment lorsque le solvant présente un point d'ébullition élevé.

Extraction liquide-liquide

Ce type d'extraction est peu utilisé car l'échantillon de plante est toujours sous forme solide. Le principal intérêt sera de purifier les composés respectivement en solution organique ou aqueuse, en utilisant des solvants antagonistes : l'eau pour le premier cas ou un solvant organique hydrophobe pour le deuxième cas.

Extraction hydroalcoolique

Cette technique est réalisée de plus en plus pour l'obtention de matières premières d'origine végétale destinées à l'industrie de la cosmétique. L'eau pure n'étant pas un bon solvant des terpènes, les industriels lui rajoutent des solvants organiques appropriés (alcools, diols ou polyols) pour améliorer le rendement d'extraction.

Extraction par un solvant organique

La technique générale a été développée précédemment où la plante est utilisée sous la forme divisée : contusée, hachée, concassée ou réduite en copeaux, ou en poudre dans le cas de plantes séchées. Le choix du solvant dépend des paramètres techniques et économiques ainsi que de sa toxicité.

Un solvant polaire extraira plus facilement des molécules présentant un caractère polaire important (fonctions chimiques : alcools, aldéhydes, cétones). En revanche, un solvant apolaire favorise l'extraction de molécules peu polaires (carbures cycliques et acycliques). Il faudra tenir compte de la constante diélectrique du solvant. Par exemple, le N-méthylformamide, présentant une constante diélectrique de 182, favorise l'extraction des molécules très polaires, de même que l'eau à 78,5. À l'inverse, l'hexane et le chloroforme, avec respectivement une constante diélectrique de 1,9 et de 5, sont réservés pour l'extraction des molécules apolaires. Le butanol à 17 est intermédiaire entre polaire et apolaire.

Les solvants à bas point d'ébullition (éther de pétrole, hexane, solvants chlorés, propane et butane sous pression) sont souvent recommandés. Le benzène est un bon solvant, mais toxique. L'éthanol est souvent utilisé pour l'obtention d'absolues. Sa présence résiduaire dans les extraits de matières premières végétales est déconseillée pour l'application dans les produits cosmétiques. L'aspect économique intervient par le prix du solvant d'extraction, mais également par la présence de solvant résiduaire dans l'extrait final, qu'il faudra forcément éliminer pour éviter, d'une part une odeur désagréable du produit final, et d'autre part à cause de sa toxicité, lorsque ce produit est destiné à la pharmacie ou à l'industrie agroalimentaire.

Extractions successives par deux solvants organiques

Cette technique concerne principalement l'enfleurage, à froid ou à chaud.

Enfleurage à froid

Cette technique a été, au départ, utilisée par les Égyptiens puis a été développée à Grasse au XIX^e siècle. Il semblerait que l'application majeure soit en parfumerie, et ne concerne que les fleurs fragiles, qui gardent l'odeur après la cueillette, mais dont l'hydrodistillation risque de dégrader les molécules odorantes présentes. Cette technique consiste à mettre les fleurs en contact avec un corps gras inodore. Le mélange est ensuite épuisé par un solvant organique, puis ce dernier est évaporé. Cette délicate et coûteuse opération (à cause du prix de la main-d'œuvre) est remplacée souvent par une simple extraction. Dans la technique traditionnelle, les fleurs sont rangées sur une plaque de verre (50 à 60 cm de côté) recouverte de matière grasse, le tout est placé dans un cadre en bois. Après quelques jours, l'odeur florale diffuse dans la graisse, au lieu de s'échapper dans l'air. Une variante à ce procédé consiste à placer de nombreux châssis (avec une seule plaque de verre mais recouverte de matière grasse sur les deux faces) les uns sur les autres, avec les fleurs disposées sur une seule face. Après un temps de contact plus ou moins

long entre la graisse et les fleurs, on rajoute à nouveau des fleurs. L'opération est renouvelée plusieurs fois (tous les jours pour les fleurs de jasmin, tous les trois jours pour les tubéreuses) jusqu'à ce que la graisse soit saturée du parfum des fleurs. Après environ un mois, cette pommade florale est récupérée puis traitée à l'hexane. La partie solide est éliminée par filtration. La solution hexanique est évaporée ; le résidu d'extraction, après volatilisation du solvant, est la « concrète », à l'aspect de pâte mole, utilisée principalement en cosmétique. Si l'on désire la purifier au maximum, on la traitera à l'éthanol, à froid. La partie solide, constituée par des cires végétales, est éliminée par filtration. Finalement, le résidu provenant de cette deuxième extraction, après évaporation du solvant, est l'« absolue », liquide fluide, ayant les mêmes caractéristiques qu'une huile essentielle. Cette technique a été mise en œuvre pour les fleurs de rose, de jasmin, de violette, de jonquille, de tubéreuse. Dans le cas du jasmin, les fleurs sont cueillies, avant l'aube, par crainte que la chaleur et la rosée matinale ne viennent dégrader le produit. Un bon cueilleur récolte environ 700 g de fleurs par heure. Il faut 750 kg de jasmin (soit environ huit millions de fleurs) pour obtenir 1 kg d'absolue de jasmin. Le coût de la main-d'œuvre importante va imposer le prix à environ 20 000 euros pour le kilogramme d'absolue de jasmin. La technique de l'enfleurage, a été, de ce fait, utilisée davantage dans les pays où le tarif horaire était très faible par rapport à la France. L'absolue de jasmin est incorporée dans plusieurs parfums de renom : N° 5 de Coco Chanel, Arpège de Jeanne Lanvin, Joy de Jean Patou, L'air du temps de Nina Ricci.

Enfleurage à chaud

Lorsque les fleurs sont peu fragiles à la chaleur (par exemple, les fleurs d'oranger, d'acacia, de mimosa), l'enfleurage à chaud est réalisé vers 60-70 °C, par leur infusion dans des graisses fondues ou des huiles. Cette méthode est plus rapide que celle à température ambiante. Les traitements ultérieurs sont les mêmes que précédemment ; il en sera de même pour les applications.

Les extractions avec des solvants organiques, conduisant aux concrètes et aux absolues, peuvent présenter une toxicité pour l'Homme, aussi elles seront déconseillées en médecine. Les solvants courants, tels que l'hexane, le benzène, le toluène, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, peuvent entraîner des intoxications chroniques, voire aiguës, si des traces de ces solvants résiduaires sont présentes dans les produits finis.

Extraction par un fluide en phase super critique

Cette méthode a été développée au départ dans l'industrie agroalimentaire, par exemple, pour le houblon afin d'améliorer les rendements d'extraction, pour la préparation du café décaféiné. En pharmacie, la molécule de paclitaxel (commercialisé sous le nom de Taxol®) provient de l'écorce de l'If du Pacifique ; cette molécule est un anticancéreux notoire. Une autre molécule, le docétaxel (commercialisé sous le nom de Taxotère®), provenant des aiguilles de l'If d'Europe, est encore plus active sur certaines formes de cancer du sein et de l'ovaire.

Pour un corps pur, la représentation graphique de la pression (P) en fonction de la température (T) est appelée « diagramme de phases ». Si l'on prend l'exemple du dioxyde de carbone, gazeux à la température et à la pression ambiantes, il présente un point triple où les trois états physiques (solide, liquide, gaz) de la matière cohabitent. Un autre point caractéristique existe ; il est appelé « point critique », à la température $T_c = 31\text{ }^{\circ}\text{C}$ et à la pression $P_c = 74$ bars. Au-delà de ce point critique, le dioxyde de carbone (ou anhydride carbonique) est un « fluide en phase super critique ». Dans cet état, il présente la particularité de dissoudre de nombreux composés organiques exactement comme un solvant organique classique ; il est sous une forme intermédiaire entre l'état gazeux, caractérisé par une faible viscosité, et l'état liquide dont la densité élevée à cause de la compressibilité lui confère une grande diffusibilité.

Un deuxième avantage concerne tout particulièrement le dioxyde de carbone, le plus souvent utilisé en phase supercritique, car en s'évaporant complètement à la fin de la manipulation, il ne laisse aucun résidu toxique dans l'extrait final obtenu.

D'autres fluides supercritiques sont utilisés dans l'industrie : l'ammoniac ($T_c = 132\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_c = 115$ bars) ; le méthanol ($T_c = 240\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_c = 79$ bars) ; l'éther éthylique ($T_c = 194\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_c = 36$ bars)... Actuellement, de grands espoirs sont fondés sur l'utilisation de l'eau en phase supercritique ($T_c = 374\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_c = 227$ bars) pour l'extraction sélective de composés végétaux apolaires ; de plus, l'eau est non toxique.

Ce type d'extraction permettra l'obtention sélective d'une molécule isolée ou d'un ensemble de molécules, douées de propriétés pharmacologiques intéressantes. Il serait également possible d'utiliser ces dernières dans des réactions chimiques d'hémi-synthèses pour l'obtention de molécules encore plus performantes.

Caractères physiques

Les huiles essentielles sont généralement liquides et volatiles à température ambiante. La volatilité dépendra de la composition chimique. Une huile essentielle riche en monoterpènes sera plus volatile qu'une huile essentielle riche en sesquiterpènes. Si l'on dépose une goutte d'huile végétale (par exemple de tournesol) sur une feuille de papier, la tache de gras reste indélébile ; on parle dans ce cas d'huile « fixe ». Dans les mêmes conditions, pour une huile essentielle, riche en monoterpènes, la tache disparaîtra plus ou moins lentement.

Elles sont plus ou moins colorées. Elles peuvent être incolores lors de leur obtention (ou légèrement colorées en jaune) pour la majorité d'entre elles, et foncent au cours de la conservation à l'air et à la lumière. Dans les cas extrêmes, l'huile essentielle vieillie et oxydée peut présenter des risques de toxicité. Notons cependant quelques couleurs caractéristiques : rouge pour l'huile essentielle de cannelle, bleue pour la camomille et verte pour l'absinthe.

Elles présentent une densité souvent inférieure à 1. En revanche, celles de la cannelle de Ceylan et des clous de girofle, sont légèrement supérieures à 1.

Elles ont un indice de réfraction élevé et deviennent souvent la lumière polarisée à cause de la présence de molécules énantiomères.

Elles sont en général solubles dans les solvants organiques courants (alcool éthylique, hexane...) et dans les matières grasses. Leur solubilité dans l'eau est quasiment nulle (inférieure à 1 %) ; elle dépendra de la présence de terpènes possédant des fonctions organiques polarisées (par exemple, alcool, aldéhyde).

Conservation

Du fait de la présence de fonctions chimiques réactives, les terpènes peuvent s'oxyder, lorsque l'huile essentielle est abandonnée assez longtemps, à la lumière, à l'air et à la température ambiante, ou mieux à une température élevée. Les réactions radicalaires mises en jeu favorisent l'oxydation :

- des hydrocarbures éthyléniques ;
- des hydrocarbures saturés contenant des atomes d'hydrogène portés par des carbones tertiaires ;
- des alcools en α - des doubles liaisons $C = C$;
- des aldéhydes ;
- ...

Pour éviter la formation des produits d'oxydation, notamment les peroxydes, il est nécessaire de conserver les huiles essentielles :

- à l'abri de l'air, en présence d'un gaz inerte tel que l'azote ;
- à l'abri de la lumière, dans des flacons propres et secs, métalliques (aluminium ou acier inoxydable) ou en verre teinté ;
- à froid, de préférence à + 4 °C.

Il faut éviter, d'une part, de mettre très peu d'huile essentielle dans le flacon et, d'autre part, d'utiliser des emballages et des bouchons en matière plastique qui peuvent être sensibles au contenu.

Références

1. « Chemotypes du thym » ; <http://www.phytomania.com/thym.htm>
2. « Chemotype *Thymus vulgaris* » ; <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ch%C3%A9motype>
3. Jacques Kaloustian, Lydia Abou, Céline Mikail, Henri Portugal (2005) « Southern French thyme oils: Chromatographic study of chemotypes », *J Sci Food Agric* 85: 2437-44
4. http://www.exchem.fr/introduction_a_extraction.htm
5. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alembic.png?uselang=fr#file>
6. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e0/Soxhlet_extractor.svg

Contrôles physicochimiques

Introduction

Selon les recommandations de l'Afssaps, mais également selon les pharmacopées européenne et française, ainsi que selon les normes ISO et NF, les contrôles physicochimiques des huiles essentielles sont nécessaires pour évaluer leur qualité (qualitologie).

Pour tous les échantillons d'huiles essentielles, des essais généraux doivent être réalisées : détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales, densité relative, indice de réfraction, pouvoir rotatoire ou angle de rotation optique, et même parfois des essais supplémentaires : point de solidification, dosage du 1,8-cinéole, indice d'acide, indice de peroxyde, eau, résidu d'évaporation, esters étrangers, huiles grasses et huiles essentielles résinifiées, solubilité dans l'éthanol, odeur et saveur. L'analyse chromatographique sera exposée dans le chapitre suivant.

Détermination des huiles essentielles

L'hydrodistillation, selon la méthode de la pharmacopée européenne, est réalisée dans un appareil de type Clevenger. Les végétaux (en poudre, ou grossièrement pulvérisés, ou découpés, à l'état frais ou flétris) sont introduits dans le ballon réacteur et immergés dans un bain d'eau, en présence de pierre ponce ou de billes de verre. Lors de la distillation, les vapeurs d'eau et d'huile essentielle se condensent dans le réfrigérant. L'hydrolat refroidi retourne dans le ballon. La distillation se fait en continu, à la pression atmosphérique. Après l'arrêt du chauffage, puis refroidissement, le volume de l'huile essentielle récupérée est mesuré. En fonction de la prise d'essai de végétaux, le résultat est exprimé en nombre de mL d'huile essentielle pour 100 g d'échantillon introduit dans le ballon.

Il faudrait mettre en garde l'utilisateur sur la teneur exacte en eau de la plante au moment de l'entraînement à la vapeur. Une plante fraîche et gorgée d'eau conduit à un rendement en huile essentielle inférieur à celui correspondant à la plante séchée. Il serait préférable d'exprimer les résultats, d'une part en fonction de l'état physique réel de la plante analysée (fraîchement cueillie, flétrie ou sèche) et, d'autre part, de ramener le nombre de mL d'huile essentielle par rapport à la plante sèche. Dans ce dernier cas, on tiendra compte du pourcentage d'eau présent dans la plante analysée, grâce à un dosage que l'on verra plus loin.

La pharmacopée européenne préconise l'ajout de xylène pour fixer l'huile essentielle et pour améliorer son obtention. À la fin de la distillation, le calcul

de la quantité d'huile essentielle doit tenir compte du volume exact de xylène rajouté en début de manipulation. La quantité de l'échantillon de végétal est souvent de l'ordre de 5 à 50 g (en fonction des teneurs en eau et en huile essentielle) ; la vitesse de distillation ne doit pas être trop rapide (environ 2 à 4 mL/min) ; le temps de distillation est variable, de l'ordre de 90 minutes à 4 heures, et même plus quelques fois. Les conditions opératoires exactes pour chaque plante sont précisées dans les monographies de la pharmacopée.

À titre d'exemple, les lavandins, romarins et thymus conduisent à environ 2 mL d'huile essentielle pour 100 g d'échantillon frais.

Densité relative

La densité relative est le rapport de la masse d'un volume de liquide par la masse du même volume d'eau. La densité n'a pas d'unité, elle varie avec la température.

Deux types de densité relative sont couramment utilisés :

- le d_{20}^{20} correspond aux températures de 20 °C à la fois pour le liquide analysé et l'eau ;
- le d_{4}^{20} correspond aux températures, respectivement de 20 °C pour le liquide analysé et 4 °C pour l'eau.

On utilise également le terme de masse volumique, représentée par ρ_{20} , qui est le rapport de la masse d'un volume de liquide à 20 °C par le volume de ce même liquide à 20 °C. La masse volumique est présentée toujours avec des unités (par exemple en kg/m³). Il existe une relation entre la masse volumique et la densité relative :

$$\rho_{20} = 998,202 \times d_{20}^{20}$$

Deux appareillages sont utilisés pour la détermination de la densité ou de la masse volumique : le densimètre (ou aréomètre) et le pycnomètre.

Le densimètre est constitué par un tube fin gradué et lesté dans sa partie inférieure élargie. L'appareil est plongé dans une éprouvette contenant le liquide à analyser, ainsi qu'un thermomètre pour mesurer très précisément la température, au 1/10^e de °C. La densité est déterminée par la lecture de la graduation au niveau du ménisque. Si la température du liquide n'est pas exactement à 20,0 °C, une correction de la valeur lue est nécessaire, en fonction des indications du fabricant de l'appareil. Cette méthode est rapide ; la précision de la mesure est de l'ordre du 1/1 000^e. Cet appareillage peut avoir plusieurs applications dans divers domaines : agroalimentaire (alcoomètre, lactodensimètre), automobile (testeur de batteries), ...

Le pycnomètre est constitué par un petit ballon à fond plat (de 10 à 50 mL), muni d'un tube capillaire amovible, avec un trait gravé dans le verre dans la partie supérieure. Le pycnomètre est rempli jusqu'à ce trait, d'abord avec de l'eau distillée, puis avec le liquide à analyser, toujours à la même température de 20,0 °C. Dans un premier temps, le pycnomètre vide est pesé (P_0). Puis il est rempli avec de l'eau purifiée et pesé (P_1). Ensuite, il est séché et rempli,

à nouveau, avec le liquide à analyser jusqu'au trait de jauge et pesé (P_2). La densité relative à 20,0 °C sera : $d^{20}_{20} = (P_2 - P_0)/(P_1 - P_0)$.

Cette méthode est plus longue que la première, car il faut ajuster la température exactement à 20,0 °C, dans chaque cas. En revanche, elle est beaucoup plus précise (1/10 000^e). La détermination de la densité relative peut être considérée comme un critère de pureté, pour les huiles essentielles, mais aussi, en pharmacie pour les teintures mères, en agroalimentaire pour la détermination du degré alcoolique d'un vin ou d'une liqueur alcoolisée après distillation.

À titre d'exemple, nous indiquons la densité relative de quelques huiles essentielles : bergamote 0,874 à 0,887 ; myrte 0,873 à 0,920 ; hysope 0,920 à 0,950.

Indice de réfraction

La réfraction est le changement de direction subi par un rayon lumineux lorsqu'il passe d'un milieu optique donné (par exemple l'air) à un autre milieu (par exemple un liquide constitué par une huile essentielle). Une partie de ce rayonnement incident subit, en outre, le phénomène de réflexion. L'interface, entre les deux milieux d'indice optique différents, est appelée dioptre. L'indice de réfraction (n) d'un milieu est le rapport entre la vitesse de la lumière dans le vide (c) et la vitesse de la lumière dans la substance à analyser (V). Dans le cas de la lumière visible, n est supérieur à 1. Si l'on tient compte des angles, respectivement, α entre le rayon incident et la perpendiculaire, et β entre le rayon réfracté et la perpendiculaire, puis en considérant le milieu liquide à analyser rapporté à l'air, il existe la relation suivante :

$$n = c/V = \sin \alpha / \sin \beta$$

L'indice de réfraction n'a pas d'unité. Lorsque la température augmente, l'indice de réfraction diminue ; il en est de même lorsque la longueur d'onde de la lumière monochromatique utilisée augmente. L'indice de réfraction est le plus souvent déterminé à 20 °C, à la longueur d'onde de référence de la raie D du sodium à 589,3 nm (longueur d'onde d'émission de lumière à partir des vapeurs de sodium). Une augmentation de la température de 1 °C fait diminuer l'indice de réfraction de 0,00045. Pour ramener la mesure de l'indice de réfraction réalisée à la température de T °C, à la valeur de référence de 20 °C, on utilisera la formule suivante, valable pour de faibles écarts de température :

$$n^{20} = n^T + 0,00045 * (T - 20)$$

On notera l'indice de réfraction n_D^T avec T pour la température et D pour la lumière correspondant à la raie D du sodium.

L'indice de réfraction est largement supérieur à 1 pour les huiles essentielles, sa mesure sera mentionnée avec 3 ou 4 chiffres après la virgule. Quelques valeurs de l'indice de réfraction n^{20}_D de solvants et d'huile essentielles seront citées à titre d'exemples : eau 1,333 ; acétone 1,359 ; toluène 1,497 ; huile essentielle de bergamote 1,461 à 1,470 ; huile essentielle de myrte 1,463 à 1,470 ; huile essentielle d'hysope 1,475 à 1,486.

L'appareil le plus couramment utilisé pour mesurer l'indice de réfraction est le réfractomètre d'Abbe ; les indices de réfraction sont déterminés dans l'intervalle 1,300 à 1,700. Il détermine l'angle limite, grâce à un prisme dont l'indice de réfraction est connu, en contact avec le liquide à analyser. L'appareil est simple à utiliser et peut être numérisé. Cependant son étalonnage doit être vérifié. Son emploi est fréquent, en dehors des huiles essentielles, notamment, dans le domaine de l'agroalimentaire : solutions sucrées, jus de fruit... Le réfractomètre différentiel est utilisé en tant que détecteur en chromatographie liquide haute performance (CLHP).

La détermination de l'indice de réfraction pour une huile essentielle permet seulement de vérifier si elle est conforme aux normes établies. En aucun cas, l'indice de réfraction ne pourrait servir pour l'identification d'une huile essentielle inconnue, car plusieurs huiles essentielles peuvent présenter les mêmes indices de réfraction.

Pour effectuer le dosage d'un composé en solution, l'indice de réfraction peut être utilisé, dans le cas de solutions renfermant des non-électrolytes (par exemple, mélange binaire eau-saccharose) et éventuellement pour des solutions d'électrolytes (par exemple, solutions salines injectables, en pharmacie), mais pas pour les huiles essentielles qui restent des mélanges très complexes.

Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire est caractéristique des molécules énantiomères. Une molécule est énantiomère (ou chirale) lorsqu'elle existe sous deux configurations spatiales, différentes et non superposables. Elles sont symétriques, l'une par rapport à l'autre, lorsqu'on considère leurs images dans un miroir. Par exemple, la main gauche et la main droite ne sont pas superposables, mais identiques lorsqu'on les applique l'une contre l'autre. Dans le cas de la molécule organique, les deux configurations sont appelées : énantiomères, ou énantiomorphes, ou antipodes optiques, ou inverses optiques. Cette isomérie optique est due à la présence d'un atome de carbone asymétrique notée « C* », substitué par quatre groupements différents (R_1 , R_2 , R_3 et R_4). De plus, la molécule ne doit pas présenter d'axe ou de plan de symétrie. Les isomères optiques ont les mêmes propriétés chimiques, mais des propriétés physiques qui peuvent être différentes. Par exemple, Louis Pasteur avait mis en évidence l'existence des énantiomères de l'acide tartrique grâce à leurs points de fusion différents après avoir séparé les cristaux.

Le mélange equipondéral de ces deux isomères est appelé « racémique ». La lumière, qui se propage selon une direction, correspond à un phénomène quantique. Mais, la lumière est aussi attribuée à un phénomène ondulatoire, résultant de vibrations dans deux champs perpendiculaires électrique et magnétique, et caractérisée par une longueur d'onde. Certains cristaux, tel que le spath d'Islande (carbonate de calcium cristallisé dans le système rhomboédrique), ont la propriété de réfracter doublement la lumière. Le prisme de nicol (cristal de spath d'Islande

coupé perpendiculairement à son axe principal et recollé avec du baume de Canada) permet d'éliminer l'un des rayons issus des deux champs magnétique et électrique. La lumière traversant le nicol est dit « polarisée ». Lorsqu'une molécule présentant une isomérie optique est traversée par un faisceau de lumière polarisé, le plan de polarisation est dévié, soit vers la gauche (molécule lévogyre, notée (-)), soit vers la droite (molécule dextrogyre, notée (+)), quand on fait face à la lumière. Cet angle de rotation du plan de polarisation est exprimé en degré (°). Dans le cas du mélange racémique, les deux déviations s'annulent.

La loi de Jean-Baptiste Biot (début du xix^e siècle) caractérise ce phénomène, pour un composé solide en solution :

$$\alpha = [\alpha]^T_D * C * l$$

α = angle de déviation de la lumière polarisée ou angle de rotation optique (°).
 $[\alpha]^T_D$ = pouvoir rotatoire spécifique ou angle de rotation spécifique (° * g⁻¹ * mL * dm⁻¹).

C = concentration (g/mL).

l = trajet optique ou longueur de la cellule de mesure (dm).

Le schéma de principe du polarimètre est constitué par une lampe au sodium, un prisme de nicol polariseur pour obtenir la lumière polarisée, une cellule de mesure contenant l'échantillon à analyser, un prisme de nicol analyseur permettant le réglage et la mesure de l'angle de rotation optique grâce à l'oculaire.

Le pouvoir rotatoire d'un composé dépend de plusieurs facteurs, autres que ceux développés dans la formule de Biot :

– la température de l'échantillon analysé (T). Elle est souvent égale à 20 °C ; les appareils actuels disposent de cellules d'analyse thermostatées avec circulation d'eau. Une correction doit être effectuée, si la température est différente de 20,0 °C, selon la formule suivante avec n qui est un facteur caractéristique du composé analysé :

$$[\alpha]^{20}_D = [\alpha]^T_D - n * (T - 20)$$

- la longueur d'onde de la lumière ;
- l'intervalle de concentration ;
- la nature du solvant.

Au cours du vieillissement, une molécule énantiomère peut se transformer en l'autre forme isomère optique. L'angle de déviation optique diminue au cours du temps, démontrant ainsi le phénomène de racémisation.

Pour un corps pur liquide, de densité relative d^{20}_{20} , la relation de Biot devient :

$$\alpha = [\alpha]^T_D * d^{20}_{20} * l$$

La loi de Biot sera utilisée lorsque la solution à analyser contient un seul constituant. Par exemple, le saccharose en solution aqueuse est dosé grâce au saccharimètre, selon les formules :

$$C(g / mL) = \frac{\alpha}{[\alpha]^T_D * l} \quad \text{ou} \quad C(g/L) = \frac{1\ 000 * \alpha}{[\alpha]^T_D * l}$$

Ici aussi, le pouvoir rotatoire ne permet pas l'identification rigoureuse d'une huile essentielle, mais permet seulement de confirmer la conformité par rapport aux normes établies.

Point de solidification et dosage du 1,8-cinéole

Cette manipulation de cryométrie consiste à agiter très fortement le liquide plongé dans un bain réfrigéré. Le point de solidification correspond à la température maximale lorsque le liquide se solidifie au cours du refroidissement. La difficulté majeure réside dans le fait qu'en l'absence d'agitation et de germes cristallins, un liquide reste en surfusion. Il sera plus facile de déterminer un point de fusion, à partir d'un solide cristallisé, grâce aux techniques d'analyse thermique différentielle (ATD) ou d'analyse calorimétrique différentielle (ACD ou DSC, *Differential Scanning Calorimetry*).

Par ailleurs, la température de cristallisation augmente en fonction de la teneur en 1,8-cinéole. Son dosage plus précis sera éventuellement effectué grâce aux techniques chromatographiques (chapitre suivant).

Indice d'acide

L'indice d'acide I_A est le nombre de milligrammes (mg) de potasse nécessaire pour neutraliser les acides libres dans 1,00 gramme (g) d'huile essentielle selon la réaction :



Quelques fois, il sera nécessaire de déterminer l'indice d'ester et/ou l'indice de saponification.

L'indice d'ester I_E est le nombre de mg de potasse nécessaire pour saponifier les esters présents dans 1,00 g d'huile essentielle, d'après la réaction :



L'indice de saponification I_S est le nombre de mg de potasse nécessaire pour neutraliser les acides libres et saponifier les esters présents dans 1,00 g d'huile essentielle, d'après les réactions :



Il existe une relation entre ces trois indices :

$$I_S = I_A + I_E$$

Les indices d'acide, de saponification et d'ester n'ont pas d'unité. Pour la détermination des trois indices, la solution titrée est une solution alcoolique de potasse. Une huile essentielle peut contenir un ester, et parfois l'acide correspondant qui se forme au cours des phénomènes de vieillissement et d'hydrolyse de l'ester. Dans un premier temps, l'acide libre est dosé pour déterminer I_A , à la température ambiante, par une solution titrée de potasse alcoolique en présence de phénolphthaleïne. Dans un deuxième temps, on rajoute un excès connu de solution titrée de potasse alcoolique puis chauffe à ébullition, et enfin pour déterminer I_E , on dose l'excès non réagi de potasse, en retour, par une solution titrée d'acide chlorhydrique. Un témoin peut être réalisé dans chaque cas. Les solutions titrées de potasse alcoolique sont souvent à 0,1 ou à 0,5 mole/litre.

Exemples de calcul

Cas 1

5,00 g d'huile essentielle renfermant des acides organiques sont dissous dans 25 mL d'alcool éthylique. On dose par une solution de potasse alcoolique 0,1 M, en présence de phénolphtaléine, et verse 20,0 mL jusqu'au virage de l'indicateur au rose. Un témoin réalisé dans les mêmes conditions, sans huile essentielle, ne consomme pas de potasse. Calculer I_A , sachant que KOH = 56 g/mole.

Solution

$$1 \text{ L de solution de KOH 1M} \Leftrightarrow 56 \text{ g de KOH}$$

$$1 \text{ mL de solution de KOH 0,1M} \Leftrightarrow 5,6 \text{ mg de KOH}$$

$$20 \text{ mL de solution de KOH 0,1M} \Leftrightarrow 112 \text{ mg de KOH}$$

$$I_A = 112 / 5,00 = 22,4$$

Cas 2

10,00 g d'huile essentielle renfermant des acides et des esters sont dissous dans 25 mL d'alcool éthylique. On verse 25,0 mL d'une solution de potasse alcoolique 0,1 M et chauffe à reflux pendant 2 heures en présence de phénolphtaléine. Après refroidissement, l'excès de potasse non réagi est dosé par 10,0 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M. Un témoin réalisé dans les mêmes conditions, sans huile essentielle, ne consomme pas de potasse. Calculer I_S , sachant que KOH = 56 g/mole.

Solution

$$\text{Volume de KOH réagi} = 25,0 - 10,0 = 15,0 \text{ mL de KOH 0,1 M}$$

$$\Leftrightarrow 5,6 * 15 = 84 \text{ mg de KOH} \quad I_S = 84 / 10,00 = 8,4$$

Cas 3

a) 10,0 g d'huile essentielle renfermant des acides et des esters sont dissous dans 25 mL d'alcool éthylique. On verse 1,60 mL d'une solution de potasse alcoolique 0,1 M pour le virage de la phénolphtaléine. Calculer I_A , sachant que KOH = 56 g/mole.

Solution

$$I_A = (5,6 * 1,6) / 10 = 0,90$$

b) 2,00 g de cette huile essentielle sont dissous dans 25 mL d'alcool éthylique. On verse 25,0 mL de la solution de potasse alcoolique 0,5 M et chauffe à reflux pendant 2 heures en présence de phénolphtaléine. Après refroidissement, l'excès de potasse non réagi est dosé par 5,00 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M. Un témoin réalisé dans les mêmes conditions, sans huile essentielle, ne consomme pas de potasse. Calculer I_E , sachant que KOH = 56 g/mole.

Solution

$$1 \text{ mL de solution de KOH 0,5 M} \Leftrightarrow 28 \text{ mg de KOH}$$

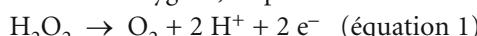
$$\text{Volume de KOH réagi} = 25,0 - 5,00 / 5 = 24,0 \text{ mL de KOH 0,5 M}$$

$$\Leftrightarrow 24,0 * 28 = 672 \text{ mg de KOH} ; I_S = 672 / 2 = 336 ; I_E = I_S - I_A = 336 - 0,90 = 335,1$$

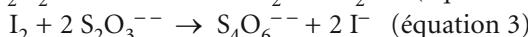
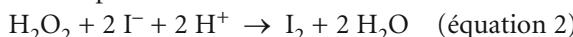
Indice de peroxyde

La mauvaise conservation d'une huile essentielle, en présence d'air et à température élevée, entraîne le vieillissement en induisant la formation de peroxydes. Les peroxydes sont toxiques et instables à la chaleur. Ils se forment, préférentiellement, au niveau des carbones tertiaires, des carbones en α d'une double liaison C = C... L'indice de peroxyde I_p est le nombre qui exprime, en milliéquivalents d'oxygène actif, la quantité de peroxyde contenue, dans 1 000 g de substance, selon la méthode décrite ci-après.

La prise d'essai m (en g) d'huile essentielle est dissoute dans le chloroforme en présence d'acide acétique. On ajoute successivement de l'iodure de potassium et de l'eau. L'iode obtenu par oxydation est dosé par une solution titrée de thiosulfate de sodium 0,01 M (soit n_1 mL versés) en présence d'empois d'amidon. Un témoin réalisé dans les mêmes conditions, sans huile essentielle, nécessite un volume $n_2 < 0,01$ mL. Pour faciliter la compréhension, nous considérerons la réaction de réduction de l'eau oxygénée (ou peroxyde d'hydrogène) selon l'équation 1 (libération de dioxygène, de protons et d'électrons) :



La réduction de l'eau oxygénée entraîne l'oxydation de l'iodure en iode qui sera dosée ultérieurement par le thiosulfate de sodium :



D'après l'équation 1, 1 mole de $H_2O_2 \Leftrightarrow 2 e^-$ (ou 2 équivalents d'oxygène)

$$\begin{aligned} 1 \text{ éq d'oxygène} &\Leftrightarrow \frac{1}{2} \text{ mole de } H_2O_2 \Leftrightarrow \frac{1}{2} \text{ mole de } I_2 \Leftrightarrow 1 \text{ mole de } S_2O_3^{2-} \\ &\Leftrightarrow 1 \text{ L de } S_2O_3^{2-} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1 \text{ méq d'oxygène} &\Leftrightarrow 1 \text{ mL de } S_2O_3^{2-} \text{ M ou } 100 \text{ mL de } S_2O_3^{2-} \text{ 0,01 M} \\ &\Leftrightarrow 1 \text{ mL de } S_2O_3^{2-} \text{ 0,01 M} \Leftrightarrow 1/100 \text{ méq d'oxygène} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Volume de thiosulfate utilisé} &= (n_1 - n_2) \text{ mL de } S_2O_3^{2-} \text{ 0,01 M} \\ &\Leftrightarrow (n_1 - n_2) / 100 \text{ méq d'oxygène} \end{aligned}$$

$$I_p = \frac{(n_1 - n_2)}{100 \times m} \times 1000 = \frac{10 \times (n_1 - n_2)}{m}$$

Dosage de l'eau

La recherche de l'eau dans les huiles essentielles peut se faire par le test avec le sulfure de carbone. Cependant, un dosage précis, surtout dans les plantes, peut être réalisé par différentes méthodes :

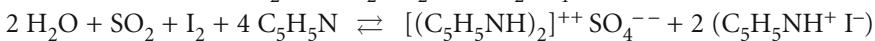
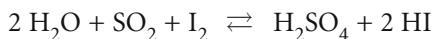
- par gravimétrie, après dessiccation, par exemple dans un four jusqu'à poids constant. La méthode n'est pas très précise car des composés volatils autres que l'eau peuvent être entraînés par le départ de l'eau ;
- par entraînement azéotropique. La température d'ébullition d'un mélange binaire de deux constituants est abaissée par rapport à la température

d'ébullition de chacun des deux liquides purs. L'appareil de Dean Stark, avec du toluène ou du xylène, est utilisé principalement pour déterminer une teneur élevée en eau, par exemple dans les plantes fraîches ou dans différentes parties (feuilles, fleurs...). L'azéotrope eau-toluène se présente sous une seule phase à l'état gazeux. Au refroidissement, l'eau se sépare du toluène, grâce à une densité supérieure. Le volume de l'eau récupéré est mesuré. Le dosage des traces d'eau n'est pas sensible par cette méthode. En revanche, cette méthode pourrait être mise en œuvre pour évaluer parfaitement le taux d'humidité présente dans une plante. Par exemple, lorsqu'on détermine l'huile essentielle dans une plante fraîche par hydrodistillation, et si on veut corriger le résultat par rapport à la matière sèche ;

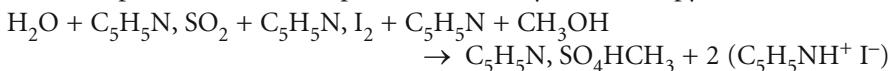
- par des méthodes spectrométriques appropriées, mais qui ne sont pas adaptées pour doser les traces d'eau, et que nous n'exposerons pas ici ;
- par le réactif iodo-sulfureux ou méthode de Karl Fisher. Cette méthode est très efficace pour doser les traces d'eau. Cette méthode de Karl Fisher sera la plus sensible pour doser les traces d'eau dans une plante desséchée. Nous rappelons que, dans la méthode par entraînement à la vapeur, l'huile essentielle, non soluble dans l'eau, est séparée de l'hydrolat par décantation. De faibles quantités d'eau peuvent être présentes dans les huiles essentielles, surtout si ces dernières sont constituées de composants très polaires.

Dosage de l'eau par la méthode de Karl Fisher

L'eau réagit avec l'iode et l'anhydride sulfureux en solution dans la pyridine pour donner les sels de pyridinium (sulfate et iodure) selon les réactions suivantes réversibles.



Afin de réaliser un dosage précis, l'équilibre est déplacé vers la droite en rajoutant dans le milieu du méthanol qui réagira avec la pyridine et l'acide sulfurique résultant, pour former le complexe stable méthyl sulfate de pyridinium.



Le réactif iodo sulfureux est très sensible à la température, à la lumière et à l'humidité. Il contient 1 mole d'iode (I_2), 3 moles d'anhydride sulfureux (SO_2), 10 moles de pyridine ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) et 120 moles de méthanol (CH_3OH). Il est nécessaire de faire un étalonnage au préalable ainsi qu'un témoin ou un blanc. La détection du point d'équivalence se fait grâce au changement de couleur du milieu (couleur abricot-pêche) après un excès de réactif, ou mieux, par les méthodes électrochimiques (potentiométrie ou ampérométrie). Le dosage des traces d'eau dans un échantillon solide ou liquide est très sensible à l'humidité de l'air ambiant. Il est donc recommandé de travailler dans un appareillage hermétique, à l'abri de l'air, et de préférence sous gaz inert sec. Cette méthode très sensible permet le dosage de quelques mg d'eau dans la prise d'essai. Ce

dosage peut être réalisé par une méthode directe, ou par une méthode en retour. Dans ce deuxième cas, l'excès du réactif iodosulfureux est dosé par une solution titrée de méthanol aqueux. Un dosage préliminaire est effectué à partir d'une masse exacte d'eau introduite dans l'appareillage, ou à partir d'un sel hydraté : tartrate de sodium cristallisé avec deux molécules d'eau, afin de vérifier la similitude des résultats entre expérimental et théorique.

À cause de la toxicité de la pyridine, d'autres bases azotées peuvent le substituer avantageusement, par exemple l'imidazole ou la diéthanolamine.

Enfin, la méthode coulométrique, permettant de doser 10 µg d'eau, génère l'iode, à partir d'un iodure, par oxydation anodique. L'iode réagit au fur et à mesure de sa formation. Lorsque le point d'équivalence est atteint, l'excès d'iode est révélé par un microampèremètre.

D'une manière générale, le dosage de traces d'eau dans une huile essentielle demande des précautions particulières :

- s'assurer que les constituants organiques de l'huile essentielle ne réagissent pas avec le réactif de Karl Fisher, sinon il faut extraire l'eau par un solvant spécifique puis la doser ;
- une huile essentielle pauvre en molécules polaires pourrait contenir très peu d'eau, d'où il sera possible d'obtenir un résultat erroné si l'on souhaite un dosage précis.

Résidu d'évaporation

Cette recherche s'effectue principalement :

- lorsqu'une huile essentielle, obtenue par entraînement à la vapeur, contient des composés de masse moléculaire très élevée, et donc très peu volatilisables ;
- lorsque l'huile essentielle, obtenue par expression à froid des agrumes, contient des composés minéraux ou organométalliques ;
- en cas de suspicion de fraudes.

Une prise d'essai d'huile essentielle est placée dans une capsule antigrimpante, sur un bain-marie à ébullition, durant un temps déterminé. Après refroidissement dans un dessiccateur, le résidu est pesé exactement.

Esters étrangers, huiles grasses et huiles essentielles résinifiées

Cette recherche est réalisée dans le cas de suspicion de fraudes. Les esters étrangers peuvent s'hydrolyser à chaud avec la potasse alcoolique ; les huiles grasses et les huiles essentielles résinifiées ne sont pas volatilisables au bout de 24 heures. Des recherches plus précises seront éventuellement effectuées grâce aux techniques chromatographiques (voir le chapitre suivant).

Solubilité dans l'éthanol

Très souvent les huiles essentielles, de caractère lipophile, sont solubles dans les solvants organiques courants. Une composition chimique, riche en terpénoïdes et souvent en molécules polaires, permet la solubilisation des huiles essentielles dans l'éthanol. Cependant, il peut arriver que les molécules polaires en trop faible quantité empêchent la solubilisation dans l'alcool. Lors des différentes analyses ultérieures, il sera toujours possible d'utiliser des solvants moins polaires tels que l'hexane.

Plusieurs tests de solubilité sont réalisés avec des volumes croissants d'alcool par rapport à la même quantité d'huile essentielle. Il suffira de déterminer la limite de solubilité de l'huile essentielle à analyser par rapport à l'éthanol.

Odeur et saveur des huiles essentielles

Le test consiste tout simplement à s'assurer que l'odeur et la saveur de l'huile essentielle, en présence d'alcool et de saccharose, correspondent bien à la plante ou à la partie de la plante dont elle est issue.

Contrôles chromatographiques

Les différentes techniques chromatographiques, utilisées dans l'étude des huiles essentielles, sont décrites ci-après [1, 2] :

- la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- la chromatographie sur couche mince (CCM) ;
- la chromatographie liquide haute performance (CLHP).

Historique

C'est en 1903 que le botaniste russe Michael Tswett utilisa une colonne de verre très étroite remplie de craie (carbonate de calcium) en poudre très fine. Il plaça au sommet de celle-ci une solution d'extrait de plante, puis laissa descendre ce mélange. Au fur et à mesure, différentes zones colorées, fixées dans la poudre de carbonate de calcium, se dégagèrent, correspondant à des pigments différents tels que : carotène (jaune), chlorophylle (vert) et xanthophylle (jaune). Il appela cette technique de séparation des différentes fractions d'extraits végétaux « chromatographie », du grec *chrōma*, « couleur » et *graphein*, « écrire ». Plus tard, la poudre solide enfermée dans la colonne sera appelée « phase stationnaire », et le solvant, utilisé pour favoriser la récupération des différentes fractions, « éluant » ou « phase mobile ».

En 1952, les britanniques A.J.P. Martin (prix Nobel 1962) et A.T. James inventèrent la chromatographie en phase gazeuse, en remplaçant la poudre solide de carbonate de calcium, par une phase stationnaire liquide et une phase mobile gazeuse. Cette méthode fut adaptée aux molécules facilement volatilisables.

En 1956, Egon Stahl mit au point la technique de la chromatographie sur couche mince. Puis en 1970, c'est au tour de la chromatographie liquide haute performance d'être développée. Après les années 1980, sont apparues la chromatographie en phase super critique, la chromatographie ionique, la chromatographie d'exclusion diffusion ou chromatographie par perméation de gel...

Principes généraux de la chromatographie [1-3]

La chromatographie concerne la séparation des constituants d'un mélange grâce à la différence de distribution des composés entre deux phases non miscibles : stationnaire et mobile. En fait, les phénomènes mis en jeu sont dus aux interactions possibles entre :

- les solutés et la phase mobile ;
- la phase stationnaire et la phase mobile ;
- les solutés et la phase stationnaire.

Les deux premières interactions sont pratiquement absentes, seule la troisième (interaction entre solutés et phase stationnaire) est prise en considération. Les méthodes chromatographiques sont classées en trois groupes : phase gazeuse (CPG), phase supercritique (CPSC) et phase liquide. La première méthode CPG est la plus utilisée pour l'étude des huiles essentielles courantes. La troisième méthode concerne la chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur colonne et la chromatographie sur couche mince (CCM) de surface ou chromatographie planaire. Plusieurs phénomènes physiques fondamentaux interviennent en chromatographie : adsorption, partage, échange d'ions, exclusion-diffusion, affinité et chirale.

La chromatographie d'adsorption concerne l'attraction électrostatique, par des liaisons hydrogène, ou des liaisons dipôle-dipôle, ou des liaisons π - π , de solutés gazeux sur le support solide de la phase stationnaire, minérale (silice, silanol, siloxane, alumine, aluminosilicate...) ou organique (copolymères du styrène et du divinyl benzène...). Le phénomène de partage est plus fréquent. Une phase stationnaire liquide forme un film à la surface du support solide. La séparation des différents constituants du mélange à analyser dépend de leurs différences de solubilité dans ce film. La chromatographie d'exclusion stérique (ou d'exclusion ou d'exclusion-diffusion ou perméation de gel ou GPC – *Gel Permeation Chromatography*) concerne la migration plus rapide des grosses molécules (phénomène d'exclusion) dans une colonne renfermant des particules poreuses. Les petites molécules entrent dans les canalicules (sortes de labyrinthes) et se retrouvent piégées (phénomène de rétention). Les chromatographies d'affinité et chirale sont d'avantage réservées aux spécialistes. Elles concernent les séparations d'une part de types antigène-anticorps et d'autre part des énantiomères. Pour l'étude des huiles essentielles et, d'une manière générale, pour les extraits végétaux en mélange, les opérations suivantes seront réalisées :

- une élution totale sur colonne avec détection en sortie (CPG, CLHP) ;
- une élution incomplète avec détection sur la plaque de CCM.

Nous traiterons d'abord le principe de l'élution totale sur colonne, puis la technique de la CPG (la plus couramment utilisée pour déterminer la composition chimique des huiles essentielles), ensuite la CCM (la technique utilisée principalement pour caractériser les principaux constituants des huiles essentielles) et enfin la technique de la CLHP (peu utilisée dans l'étude des huiles essentielles courantes, mais réservée pour les extraits comportant des composants très peu ou non volatilisables).

Principe de la chromatographie par élution

Les composés les moins retenus par la phase stationnaire sont élusés en premier. En revanche, les plus retenus seront élusés en dernier. Il existe une relation entre la concentration du composé dissout dans la phase stationnaire (C_s)

et celle dissoute dans la phase mobile (C_m), ainsi qu'avec K (constante de partition ou constante de distribution de Nernst).

$$K = C_s/C_m$$

En chromatographie, le phénomène de partage du soluté, entre les deux phases stationnaire et mobile, est souvent observé. Le chromatogramme résultant est un graphique symbolisant la réponse du détecteur en fonction du temps d'élution. Il est constitué par une courbe représentant des pics, correspondant chacun aux différents composés séparés. Le temps de rétention T_{rA} (ou temps passé dans la phase mobile) est le temps mesuré depuis l'injection du mélange des composés dans la colonne jusqu'à la sortie du composé A (perpendiculaire abaissée du sommet du pic). Le temps de rétention est caractéristique du constituant dans les conditions d'analyse données. Si l'on considère le solvant, ou une espèce non retenue ayant la même vitesse que l'éluant, son temps de rétention est T_{rm} (ou temps mort). Le temps de rétention propre du composé A analysé est T'_{rA} = T_{rA} - T_{rm}. T'_{rA} (ou temps de rétention corrigé) est le temps passé effectivement par le composé A dans la phase stationnaire.

Au fur et à mesure de l'avancée du composé A dans la colonne, un phénomène de dilution entraîne un élargissement du pic lié au phénomène de diffusion longitudinale. Le T_r dépend de la nature de la phase stationnaire, de la nature de la phase mobile et de son débit D, ainsi que de la longueur L de la colonne. On désigne le volume de rétention par V_r = T_r * D et la vitesse linéaire de la phase mobile par u = L/T_{rm}.

Le facteur de capacité, ou facteur de rétention, k', est le rapport entre la quantité du soluté présent dans la phase stationnaire et la quantité de ce même composé dans la phase mobile. Chacune de ces quantités correspond au produit de la concentration du soluté par le volume. Ainsi,

$$k' = (C_s * V_s) / (C_m * V_m) = K * (V_s / V_m) = (T_r - T_{rm}) / T_{rm} = T'_r / T_{rm}.$$

De cette dernière relation, nous en tirons :

$$T_r = T_{rm} (1 + k').$$

k' sera toujours supérieur à 1. Mais si k' est excessivement grand, T_r sera très grand, d'où un temps d'analyse allongé. Actuellement, avec les appareillages automatisés ou semi-automatisés, il est souhaitable d'obtenir les chromatogrammes d'huiles essentielles avec une bonne séparation de tous les composants, sans pour autant subir une manipulation trop longue dans le temps. Un compromis sera recherché ; k' pourrait être compris entre 1 et 10.

Pour évaluer l'efficacité d'une colonne chromatographique, une analogie est faite avec la théorie de la distillation. Les appareils à distiller industriels sont constitués par des cylindres verticaux, à l'intérieur desquels sont placés des plateaux perforés. Pour améliorer la capacité de séparation des mélanges de composants ayant des températures d'ébullition proches, le nombre de plateaux dans la colonne à distiller est augmenté. Ainsi, en chromatographie, pour évaluer l'efficacité d'une colonne, son nombre de plateaux théoriques est calculé. Plus le nombre de plateaux théoriques est élevé, plus la colonne chromatographique sera efficace. En pratique, la détermination du nombre de plateaux théoriques se fait à partir du temps de rétention du pic considéré (T_r) et de la largeur du

pic respectivement à la base (ω) ou à mi-hauteur du pic (δ) par les relations suivantes :

$$N = 16 \frac{Tr^2}{\omega^2} = 5,54 \frac{Tr^2}{\delta^2}.$$

Le nombre de plateaux théoriques efficaces N_{eff} tient compte des temps de rétention corrigés.

$$N_{eff} = 16 \frac{Tr^2}{\omega^2} = 5,54 \frac{Tr^2}{\delta^2}.$$

À partir du nombre de plateaux théoriques N et de la longueur de la colonne L , il est possible de calculer la hauteur équivalente à un plateau théorique (HEPT ou H) :

$$H = L/N.$$

La HEPT est constante pour un composé et un débit de phase mobile donnés. Une huile essentielle est constituée par une multitude de composants à des teneurs très différentes. Il est indispensable de séparer correctement tous les pics du chromatogramme avant d'envisager l'identification, puis le dosage de chacun d'eux. La résolution R (ou degré de résolution) est l'aptitude à la séparation de deux pics consécutifs 1 et 2 dans un chromatogramme, avec $Tr1 > Tr2$:

$$R = 2 * \frac{(Tr1 - Tr2)}{(\omega_1 + \omega_2)} = 1,18 * \frac{(Tr1 - Tr2)}{(\delta_1 + \delta_2)}.$$

Si $R < 1$, la résolution est dite « mauvaise », si R est compris entre 1 et 1,5 la résolution est « acceptable », pour $R > 1,5$ la résolution est « bonne ». Dans ce dernier cas, les deux pics 1 et 2 sont séparés avec un retour à la ligne de base entre les deux pics ; il sera possible d'effectuer une mesure précise des surfaces de chaque pic, d'où leur dosage ultérieur. Il est très avantageux de choisir des conditions opératoires optimales, pour que les pics soient les plus fins. Les pics élargis entraînent une résolution moins bonne. D'autres équations mathématiques, plus complexes, ont été proposées, par exemple celle de John Howard Purnell :

$$R = \frac{1}{4} \sqrt{N_2} \frac{\alpha - 1}{\alpha} \frac{k'_2}{1 + k'_2}$$

Le cas idéal est observé pour les pics chromatographiques présentant une bonne symétrie avec une allure gaussienne ; la déformation du pic pourrait engendrer des erreurs tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Pour augmenter l'efficacité d'une colonne, il est possible, par exemple, de doubler sa longueur, ce qui aura pour effet d'augmenter les Tr , d'où un temps d'analyse plus long. Il est possible, également, d'agir sur la température de la colonne ou sur le diamètre interne de la colonne ou sur le débit du gaz vecteur. Une augmentation de la température ou une diminution du diamètre interne ou une augmentation du débit du gaz vecteur auront pour effet de diminuer les Tr . Aussi, lorsqu'on dispose d'une colonne spécifique avec une phase stationnaire donnée, il est nécessaire d'optimiser les conditions opératoires de l'analyse. Pour cela, l'équation de Van Deemter permet d'étudier l'influence de la vitesse de la phase mobile :

$$H \text{ (ou HETP)} = A + B/u + C * u.$$

H = hauteur équivalente à un plateau théorique.

A = terme de remplissage ou de diffusion turbulente d'Eddy, dépend du diamètre des particules et de la régularité du remplissage ; A augmente lorsque le diamètre des grains du support de la phase fixe augmente.

B = terme de diffusion longitudinale, caractérise la diffusion du soluté dans la direction d'écoulement de la phase mobile et dépend du facteur de tortuosité ; la phase mobile va plus vite au centre de la colonne, car les frottements avec les bords sont négligeables ; ce facteur est d'autant plus important que la vitesse est faible, les pics sont élargis.

C = terme qui caractérise la résistance au transfert de masse entre les phases gaz et liquide quand le débit est trop rapide pour que l'équilibre soit atteint ; si le débit du gaz vecteur est important, les pics sont élargis. u = vitesse linéaire moyenne de la phase mobile ($u = L/Trm$). Les termes B et C vont dans le sens contraire.

La courbe de variation de l'équation de Van Deemter est une hyperbole (fig. 4). En pratique, un composé, non retenu par la colonne, est injecté plusieurs fois en faisant varier successivement le débit de la phase mobile. La vitesse linéaire moyenne est calculée pour chaque cas, en tenant compte de la longueur de la colonne et du temps mort Trm.

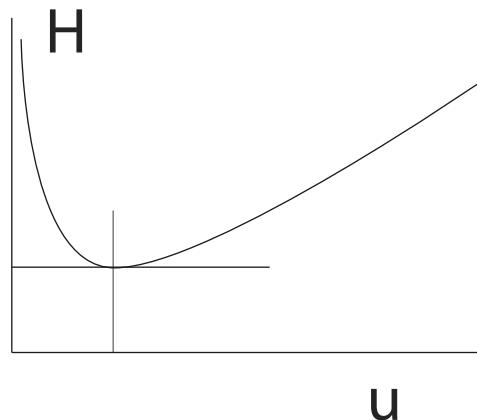


Fig. 4 – Représentation graphique de l'équation de Van Deemter.

Détermination de u_{opt} pour H_{opt} grâce à l'équation H (ou HETP) = $A + B/u + C * u$. (Illustration de Jacques Kaloustian)

Puis on détermine les conditions optimales d'analyse (U_{opt} , H_{opt} , N_{opt}) pour la valeur minimale de H :

$$\begin{aligned} U_{opt} &= (B/C)^{1/2}, \\ H_{opt} &= A + 2(B/C)^{1/2}; \\ N_{opt} &= L/[A + 2(B/C)^{1/2}]. \end{aligned}$$

Il existe un débit optimal du gaz vecteur correspondant à un minimum pour H . Dans le cas des colonnes capillaires, A est négligeable.

Si par la suite, l'injection d'une huile essentielle révélait une résolution inférieure à 1,5 entre deux pics successifs, à cette vitesse linéaire optimale de la phase mobile, la colonne utilisée, et surtout sa phase stationnaire ne seraient pas un bon choix ; il faudrait alors changer de colonne.

L'optimisation est une opération nécessaire en CPG pour l'étude des huiles essentielles. Le choix du gaz vecteur s'avère également primordial. Le gaz vecteur, le plus couramment utilisé, est l'hélium.

La chromatographie en phase gazeuse

Appareillage

L'appareillage de la CPG (ou GC *Gas Chromatography*) est schématisé dans la figure 5. Il comprend une bouteille de gaz comprimé, avec un manomètre détendeur et un autre manomètre indiquant la pression de sortie, un injecteur dans lequel est introduit l'échantillon, une colonne placée dans un four thermostaté, un détecteur relié à un système d'enregistrement. Actuellement tous les appareils sont pilotés par un micro-ordinateur. Un débitmètre, placé à la sortie du détecteur, permet la mesure exacte du débit de gaz vecteur.

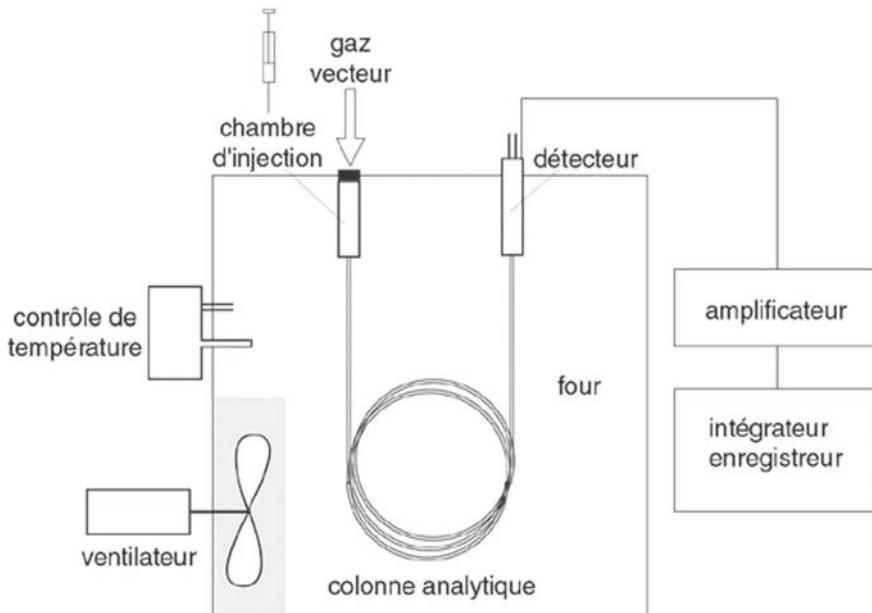


Fig. 5 – Schéma de l'appareil de CPG (avec l'aimable autorisation de Jean-Marie Botto) [4].

Gaz vecteur

Les gaz vecteurs sont choisis en fonction de leur capacité d'élution (hélium, hydrogène, azote ou argon). Les gaz vecteurs doivent être d'une très grande pureté et inertes vis-à-vis des solutés. Il faut éviter, d'une part, les traces d'humidité et de graisses, éventuellement présentes, qui risqueraient de dégrader ultérieurement la phase stationnaire de la colonne, et d'autre part, la présence d'oxygène pouvant réagir sur les molécules de solutés.

Injecteur

L'injecteur (ou chambre d'injection) est constitué par une enceinte thermostatée. L'injection se fait au travers d'un élastomère (*septum*) grâce à une micro-seringue (volume injecté compris entre 0,1 et 5 µL). La température de l'injecteur doit être supérieure, d'environ une trentaine de degrés, aux points d'ébullition des composés injectés, afin qu'ils se vaporisent instantanément lors de leur injection, puis le mélange gazeux (solutés + gaz vecteur) entre dans la colonne. On utilisera le terme d'« élution » pour indiquer l'entrainement des solutés gazeux par la phase mobile.

La méthode d'injection est appelée *splitless* (sans division) lorsque tout le contenu de la micro-seringue arrive dans la colonne. Si une grande partie (par exemple, 99 %) est rejetée vers l'extérieur, la méthode est dite *split* (division). Cette méthode *split* est intéressante si l'on injecte l'huile essentielle pure ; la saturation du détecteur sera évitée, et de plus l'échantillon n'est pas dilué dans un solvant. Pour éviter la décomposition catalytique des molécules thermolabiles au contact du métal de l'injecteur, un tube en verre (*liner*) placé à l'intérieur évitera cette décomposition et en même temps retiendra les composés non volatils de l'échantillon (fig. 6). Il sera changé régulièrement avec le septum.

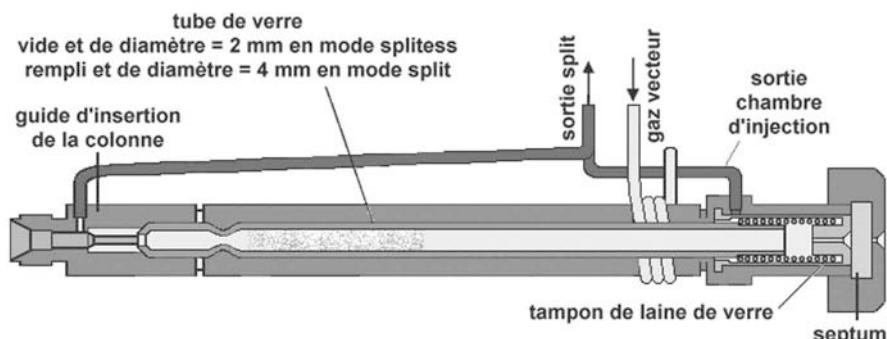


Fig. 6 – Schéma de l'injecteur en CPG (avec l'aimable autorisation de Francine Tessier et de Pierre Dubreuil) [5].

(Injecteur split/splitless du modèle 8310 de la compagnie Perkin-Elmer.)

Il est possible d'injecter directement dans la colonne (*on-column*). L'injection automatisée est avantageuse lorsqu'un grand nombre d'échantillons doit être analysé rapidement. Le passeur d'échantillons est constitué par un carrousel qui comporte de petits flacons (*vials*) contenant les échantillons à analyser et le solvant de rinçage de la seringue.

La technique de l'espace de tête (ou *headspace*) est quelquefois préconisée lorsqu'on a affaire à des mélanges contenant des composés extrêmement volatils (gazeux le plus souvent à température ambiante). L'échantillon liquide (ou solide) est placé dans un petit flacon de type pénicilline hermétiquement fermé, chauffé au bain marie à 60-70 °C pendant environ une heure. La phase gazeuse, prélevée par une seringue à gaz, sera injectée dans le chromatographe.

Colonne

La colonne se trouve dans un four ventilé et chauffé, soit en isotherme (température constante au cours de l'analyse), soit avec un gradient (ou programmation) de température (augmentation linéaire en fonction du temps). La température de la colonne reste inférieure à celle de l'injecteur. La colonne représente le cœur de la séparation chromatographique. Elle est constituée par un tube enroulé (pour occuper le minimum d'espace dans le four) contenant la phase stationnaire. À l'origine, la colonne « remplie » était en acier inoxydable ou en verre de 3 à 5 mm de diamètre interne et de 1 à 3 m de longueur. Elle contenait un support solide imprégné de la phase stationnaire (liquide très visqueux). Le support était constitué d'une poudre fine inerte de granulométrie régulière. Actuellement, les colonnes « capillaires » sont les plus vendues sur le marché. Elles sont en silice fondue, très fragiles au choc, et entourées d'une gaine protectrice en polyimide. Elles se présentent, le plus souvent, sous une longueur de 30, 50 ou 100 m et un diamètre interne de 0,1 à 0,5 mm (fig. 7). L'efficacité de la colonne est élevée pour un faible diamètre interne, mais également pour une épaisseur de film de la phase stationnaire plus importante. Mais dans ce dernier cas, le temps de rétention est allongé ; il sera souvent nécessaire d'augmenter la température de la colonne, afin de réduire ce temps. Une colonne plus longue entraînera une meilleure résolution, mais ici aussi le temps de rétention sera allongé. Les avantages des colonnes capillaires, par rapport aux colonnes remplies, sont d'une part d'obtenir une meilleure résolution et d'autre part des pics chromatographiques plus fins.

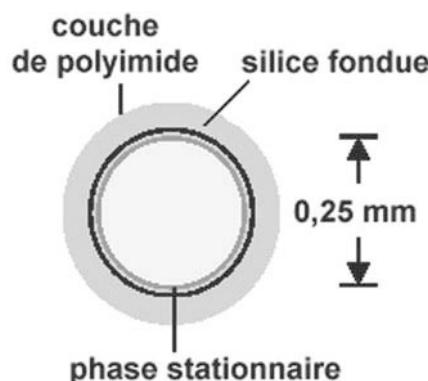


Fig. 7 – Coupe d'une colonne capillaire (avec l'aimable autorisation de Francine Tessier et de Pierre Dubreuil) [5].

Il existe trois types de colonnes capillaires :

- SCOT (*support-coated open tubular*). Elle contient le support solide recouvert de la phase stationnaire liquide ;
- PLOT (*porous-layer open tubular*). Elle contient un solide poreux très finement divisé ; ce type de colonne n'est pas adapté pour les huiles essentielles mais pour l'analyse des gaz. Le phénomène mis en jeu est l'adsorption ;

– WCOT (*wall-coated open tubular*). Elle contient uniquement le film de phase stationnaire. Le cas idéal est lorsque la silice est greffée par différentes fonctions chimiques. Les greffons, de diverses polarités, sont dirigés dans la lumière du tube, comme un revêtement interne (couche monomoléculaire ou polymoléculaire). L'épaisseur de la phase stationnaire est comprise entre 0,1 et 1,5 µm.

Parmi les phases stationnaires fréquemment utilisées, nous citerons, comme exemples, les dérivés du polysiloxanes :



Les groupements R sont des méthyls ($\text{CH}_3 -$) ou des phényles ($\text{C}_6\text{H}_5 -$). Par exemple :

- OV-1, HP-1, DB-1, Optima-1... avec 100 % diméthyl polysiloxane ;
- OV-5, HP-5, DB-5, Optima-5... avec 5 % diphényl, 95 % diméthyl polysiloxane ;
- OV-17, HP-17, DB-17, Optima-17... avec 50 % diphényl, 50 % diméthyl polysiloxane.

La polarité augmente avec le nombre de groupements phényles. La phase OV-17 est plus polaire que l'OV-5, lui-même plus polaire que l'OV-1.

D'autres fonctions, telles que les nitriles et les hydroxyles sont très polaires, par exemple, les colonnes en polyéthylèneglycol (PEG), HP-Wax, DB-Wax, macrogol.

La séparation des molécules d'enantiomères peut être réalisée grâce à des colonnes chirales contenant des cyclodextrines qui sont des oligosaccharides cycliques à base de six (α -cyclodextrine) ou sept (β -cyclodextrine) ou huit (γ -cyclodextrine) unités de glucose avec des liaisons α -1,4.

Dans les laboratoires industriels et commerciaux, où un grand nombre d'échantillons doit être analysé aussi rapidement que possible, et pour augmenter la productivité, de nouvelles colonnes ont été développées pour la CPG rapide (ou *fast GC*), avec un diamètre interne et une épaisseur du film de la phase stationnaire plus faibles, pour un volume injecté et un débit du gaz vecteur diminués.

Exemples de calcul pour la détermination de la HEPT

Trois colonnes différentes sont utilisées en CPG. Les caractéristiques sont dans le tableau I (HEPT = hauteur équivalente à un plateau théorique, L = longueur de la colonne, N = nombre total de plateaux théoriques de la colonne donné par le constructeur). Quelle est la HEPT dans chaque cas ?

Tableau I – Efficacité des colonnes.

Colonne	Nombre de plateaux théoriques	Diamètre interne	Longueur	HEPT = L / N
Remplie	1 500/m	5,0 mm	1 m	$1\ 000 / 1\ 500 = 0,66 \text{ mm}$
Capillaire	3 000/m	0,5 mm	50 m	$50\ 000 / (3\ 000 * 50) = 0,33 \text{ mm}$
Capillaire	10 000/m	0,1 mm	50 m	$50\ 000 / (10\ 000 * 50) = 0,10 \text{ mm}$

En conclusion, la troisième colonne est la plus efficace car la HEPT est la plus petite.

Détecteur

On dispose d'un grand choix de détecteurs. Les caractéristiques les plus performantes sont recherchées, elles concernent la sensibilité, la linéarité de la réponse, la stabilité et la reproductibilité du signal. Les détecteurs peuvent être spécifiques. Dans ce cas, la sensibilité sera très élevée vis-à-vis de solutés ayant des groupements fonctionnels particuliers.

Parmi les spécifiques, nous citerons, le détecteur à capture d'électron (ou *electron capture detector* ECD) pour les molécules contenant des groupements électrophiles, par exemple les molécules halogénées qui s'ioniseront facilement. Le détecteur thermo-ionique (NPD, *nitrogen phosphorous detector*) est surtout utilisé pour les molécules contenant de l'azote ou du phosphore.

Les détecteurs non spécifiques ou universels sont plus adaptés à l'étude des huiles essentielles :

– catharomètre (*thermal conductivity detector*, TCD). Le principe est fondé sur le déséquilibre d'un pont de Wheatstone par la variation de la conductibilité thermique des gaz entre la phase mobile seule et celle mélangée avec la molécule d'intérêt. Il est peu sensible, mais en revanche non destructif, économique et d'entretien facile. Les gaz vecteurs présentant une très grande conductibilité thermique sont respectivement l'hydrogène et l'hélium ;

– détecteur à ionisation de flamme (*flame ionization detector*, FID) (fig. 8) qui mesure le courant électrique obtenu à partir des ions formés lors de la combustion des molécules organiques dans une flamme alimentée par le mélange hydrogène-air. Le courant ionique est généré entre l'électrode polarisatrice (buse du brûleur à la base de la flamme) et l'électrode collectrice (autour de la flamme,

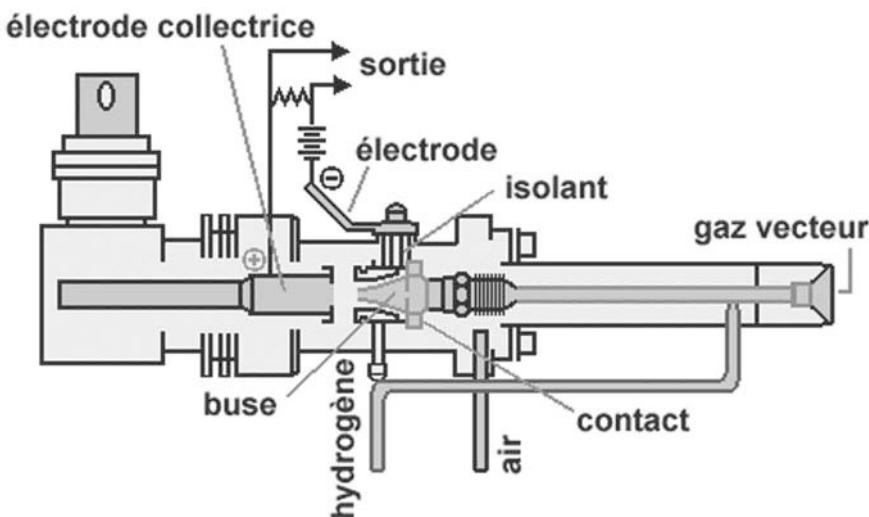


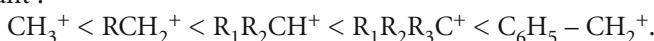
Fig. 8 – Schéma de principe du détecteur à ionisation de flamme (FID) (avec l'aimable autorisation de Francine Tessier et de Pierre Dubreuil) [5]. (Modèle 8310 de la compagnie Perkin-Elmer.)

en forme de cylindre), puis il est amplifié. Le détecteur FID est très sensible aux liaisons C – C et C – H. En revanche, il est insensible à l'eau, à l'azote, au monoxyde de carbone, au dioxyde de carbone, et d'une manière générale aux molécules inorganiques. Il présente une bonne sensibilité (pour 1 à 10 ng injectés) et une bonne linéarité en fonction de la quantité du soluté (jusqu'à 1 µg/L). Il est le plus souvent utilisé pour l'analyse des huiles essentielles. La température de la flamme ainsi que les débits des gaz qui l'alimentent doivent être parfaitement constants, sous peine de faire varier la réponse du détecteur. Lorsque la volatilisation des molécules organiques ne peut être réalisée correctement, à cause de leur point d'ébullition élevé et par suite de leur dégradation possible au chauffage, il sera conseillé de réaliser des réactions de dérivation : par exemple, transformer un alcool en ester ou en triméthylsilyléther, plus volatils et moins polaires. En général, les huiles essentielles ne présentent pas cet inconvénient, sauf si l'on a affaire à des molécules de masse très élevée.

À ces détecteurs, il faudra ajouter l'utilisation possible de couplage avec d'autres appareils tels que les spectromètres : RMN (résonnance magnétique nucléaire), IRTF (infrarouge à transformée de Fourier) et SM (spectromètre de masse).

Grâce à une interface, la chromatographie en phase gazeuse est couplée à la spectrométrie de masse CPG-SM (ou GC-MS, *Gas chromatography – Mass spectrometry*), malgré les pressions différentes : la pression dans l'appareil de chromatographie est très légèrement supérieure à la pression atmosphérique, alors que dans le spectromètre de masse, le vide est de l'ordre de 10⁻² à 10⁻⁶ pascals. La CPG-SM est la plus approprié dans notre cas, elle est très sensible et possède un vaste champ d'application. Des limites de détection, de l'ordre du nanogramme (10⁻⁹ g) ou du picogramme (10⁻¹² g), sont données par les fabricants. Cette technique permet d'obtenir des informations sur la nature, la composition et la structure des constituants d'un mélange. L'analyse par spectrométrie de masse repose sur la détermination des masses des espèces atomiques ou moléculaires ionisées positivement de l'échantillon à analyser (fig. 9). Les molécules séparées, grâce à la colonne chromatographique, entrent dans le spectromètre de masse où règne un vide très poussé. Quatre étapes vont se dérouler successivement :

- l'ionisation, le plus souvent par impact électronique. Les molécules sont bombardées par des électrons de 70 eV, obtenus à partir de filament chauffé, puis accélérés. Cette énergie est suffisante pour ioniser et casser les molécules organiques. L'action d'un électron très énergétique sur une molécule, entraîne, pour cette dernière, la perte d'un électron et sa transformation en radicalisation. La fragmentation des hydrocarbures linéaires ou ramifiés se fait de manière à obtenir le carbocation le plus stable ; par exemple, par ordre de stabilité croissant :



En présence de fonctions chimiques dans la molécule, de nombreux réarrangements peuvent se produire, notamment ceux de Mac Lafferty ;

- l'accélération sélective des ions positifs grâce à des champs magnétiques et/ou électriques ;

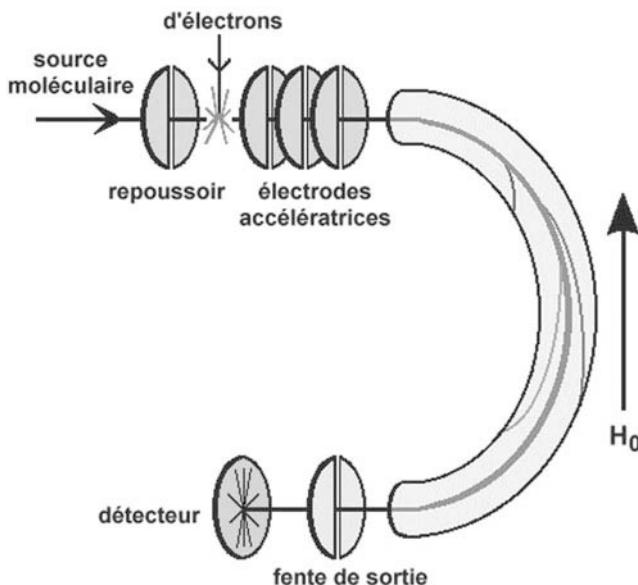


Fig. 9 – Schéma simplifié d'un spectromètre de masse (avec l'aimable autorisation de Francine Tessier et de Pierre Dubreuil) [6].

(Le champ magnétique incurve la trajectoire des particules chargées.)

- la séparation des ions m/z (masse/charge) grâce à leur énergie cinétique dans l'analyseur ;
- la détection des ions sortant de l'analyseur, d'abord par collision sur une cathode avec libération des électrons, puis amplification du très faible courant ionique formé, grâce à un multiplicateur d'électrons.

Deux types d'analyseur en SM sont couramment utilisés : le quadripôle et la trappe à ions (*ion trap*). Le quadripôle (fig. 10) est caractérisé par quatre barreaux parallèles situés aux quatre angles d'un carré, connectés deux à deux,

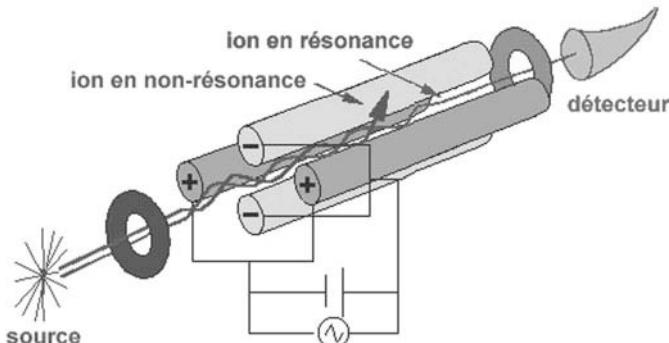


Fig. 10 – Schéma d'un analyseur quadripôle en SM (avec l'aimable autorisation de Francine Tessier et de Pierre Dubreuil) [6].

et soumis à des radiofréquences. On fait varier les tensions continues et alternatives appliquées aux électrodes. Pour une radiofréquence spécifique, l'ion entre en résonance, il oscille entre les électrodes adjacentes et suivra un parcours très rapide jusqu'au détecteur, alors que les autres ions seront éjectés du champ. Pour améliorer ce système, la CPG peut être couplée à trois quadripôles : le premier et le troisième sont des analyseurs de masse, alors que le deuxième est une chambre de collisions qui permet une nouvelle fragmentation à partir de l'ion fragment primaire. La trappe à ions (fig. 11) est constituée par trois électrodes, l'une est en forme d'anneau, alors que les deux autres constituent les parois supérieure et inférieure de l'enceinte. Comme dans le cas précédent, les variations de radiofréquence vont faire entrer en résonance l'ion considéré qui poursuivra son trajet jusqu'au détecteur, alors que les autres seront éjectés.

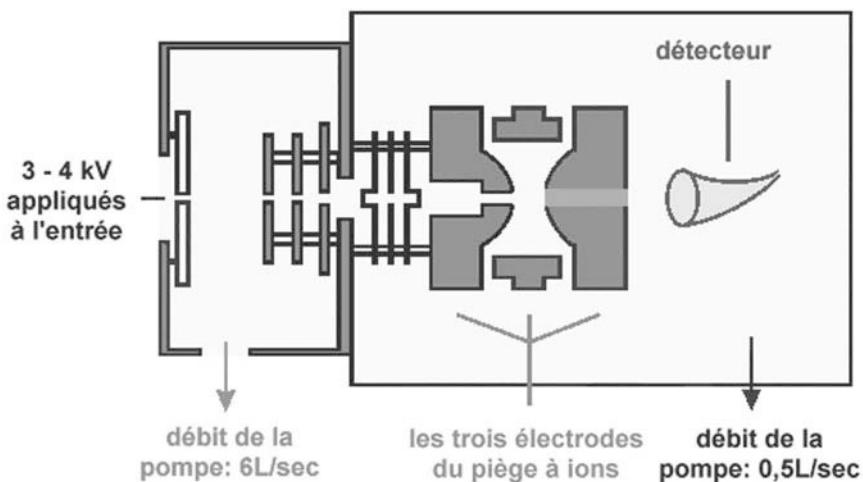


Fig. 11 – Schéma d'un analyseur trappe à ions en SM (avec l'aimable autorisation de Francine Tessier et de Pierre Dubreuil) [6].

L'enregistrement de chaque espèce m/z (dans l'ordre croissant des masses, ou *uma* unité de masse atomique), que l'on exprime par le terme de Dalton et de son abondance statistique, correspond au spectre de masse, spécifique de chaque molécule. Le pic le plus intense (ou pic de base), correspondant à l'ion le plus abondant et donc le plus stable, aura une abondance fixée arbitrairement à 100. Le pic moléculaire (ou pic parent) correspond à l'ion dont le nombre de masse est égal à la masse moléculaire ; il peut être absent si l'ion est instable. L'exploitation du spectre de masse repose, d'une part sur la connaissance du pic moléculaire, et d'autre part, sur les ions fragments dépendant de la nature de la molécule. L'identification repose sur la présence d'ions caractéristiques (appelés « qualifiants »). Un logiciel permet de proposer la structure de la molécule, grâce à son spectre de masse comparé à une banque de données. La probabilité d'identification ou de ressemblance (*fit* en anglais) doit être la plus élevée possible. Une acquisition sélective permet de détecter

uniquement les ions sélectionnés qualifiants. Le dosage se fera selon le mode SIM (*Single Ion Monitoring*) par la prise en compte de l'ion « quantifiant » (un seul ion caractéristique choisi) ou selon le mode SCAN (ou *fullscan* ou acquisition en balayage) où tous les ions sont considérés (CIT ou courant ionique total). Dans ce dernier cas, le chromatogramme correspond au CIT en fonction du temps.

Principes de l'identification

Lorsque l'optimisation pour obtenir les meilleures conditions expérimentales a été réalisée, l'identification de chaque pic pourra se faire, ensuite elle sera suivie de son dosage.

CPG-FID

Le détecteur recommandé par la pharmacopée est celui à ionisation de flamme (FID). Au préalable, tous les étalons potentiellement présents dans les huiles essentielles sont injectés en CPG afin de déterminer leur temps de rétention (Tr) et de constituer une banque de données. Si l'un des constituants de l'huile essentielle inconnue, injectée dans les mêmes conditions que les étalons, présentait le même Tr que l'un des étalons, l'identification serait aisée, par comparaison des Tr. Dans l'exemple de la figure 12, les deux pics majeurs sont respectivement le *p*-cymène et le thymol car leurs temps de rétention correspondent respectivement à ceux des étalons.

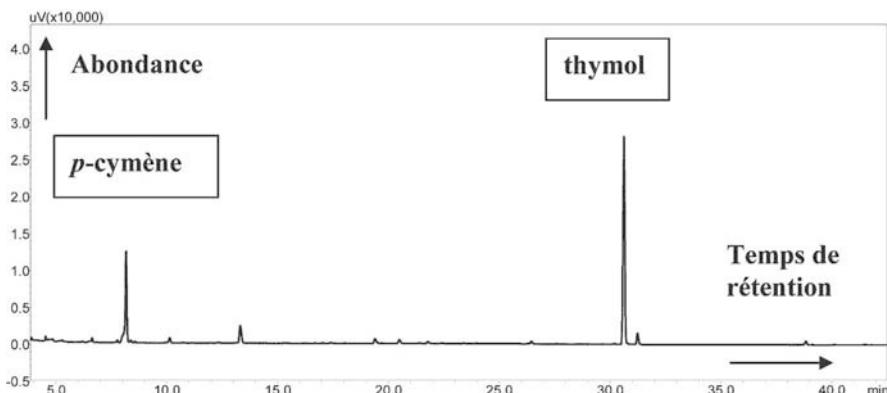


Fig. 12 – Analyse CPG d'une huile essentielle de thym (illustration de Jacques Kaloustian).

Pour améliorer la probabilité d'identification, l'épreuve de charge est réalisée ; elle consiste à injecter conjointement l'échantillon inconnu et l'étalon supposé correspondre au pic inconnu. Un pic unique doit apparaître sans épaulement. Cependant, plusieurs terpènes pourraient présenter le même temps de rétention.

Aussi, il sera conseillé d'utiliser une deuxième méthode pour confirmer l'identification. L'une des deux méthodes suivantes peut être envisagée :

- l'utilisation d'une deuxième colonne, contenant une phase stationnaire de polarité différente de la première. L'ordre d'élution des pics sera différent. Une erreur d'identification pourrait être évitée ;
- dans le cas où l'on étudie, par exemple, une famille homologue d'alcools aliphatiques primaires, avec un nombre d'atomes de carbone croissant n et que les étalons sont disponibles, ces derniers seront d'abord injectés séparément, puis le Trn de chacun d'eux, mesuré, ainsi que le Trm (temps de rétention du composé non retenu, par exemple le solvant). En fonction du nombre d'atomes de carbone n , la gamme d'étalonnage (logarithme du Trn *versus* le nombre d'atome de carbone n) est ensuite tracée (1^{re} relation de Kovats ou droite de Kovats) [3].

$$\log (\text{Trn} - \text{Trm}) = \log (\text{Trn}) = a * n + b.$$

a et b sont des paramètres caractéristiques de la famille homologue étudiée et des conditions opératoires. L'alcool primaire, dont on veut déterminer le nombre d'atomes de carbone, est ensuite injecté. Grâce à la formule mathématique précédente et au Tr mesuré, le nombre d'atomes de carbone de cet alcool primaire est déterminé.

La 2^e relation de Kovats [3] sert principalement pour les constituants des huiles essentielles. L'huile essentielle est injectée en même temps qu'un mélange d'alcanes : hydrocarbures aliphatiques saturés contenant entre 8 et 24 atomes de carbone. Les temps de rétention Tr des alcane et des constituants inconnus x de l'huile essentielle sont mesurés. La relation suivante permet le calcul de l'indice de Kovats (IK) :

$$\text{IK} = [(\log \text{Tr}_x - \log \text{Tr}_n) / (\log \text{Tr}_{n+1} - \log \text{Tr}_n)] + n * 100.$$

Tr_x = temps de rétention du soluté x ; Tr_n et Tr_{n+1} = temps de rétention des alcane (n et n + 1 atomes de carbone) qui encadrent le pic x . Cette équation est valable uniquement pour le même type de colonne utilisé aussi bien dans le cas d'un composé inconnu, que dans le cas de l'étalon.

Exemple de calcul de IK

Les résultats suivants ont été obtenus avec une colonne HP-5, pour le β -pinène supposé être présent dans une huile essentielle : Tr_x = 6,371 min ; Tr_n = 4,066 min ; Tr_{n+1} = 7,177 min ; n = 9 \Rightarrow IK calculé = 979 ; IK théorique = 980 (fourni par la littérature, pour la même colonne).

CPG-SM

Actuellement, la spectrométrie de masse est de plus en plus utilisée en couplage avec la CPG. L'identification se fait grâce à la comparaison du spectre de masse du pic chromatographique inconnu à ceux des étalons injectés dans les mêmes conditions. Par exemple, le lyral, présent quelquefois dans les produits cosmétiques, est responsable d'allergie de contact. Il est composé de deux isomères, possédant des temps de rétention très proches, mais des spectres de masse suffisamment différents (fig. 13).

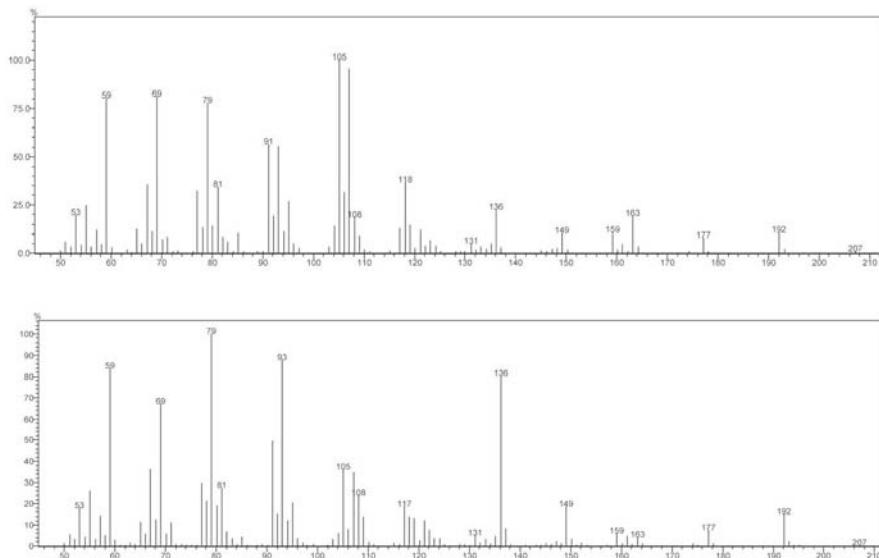


Fig. 13 – Spectres de masse des 2 isomères du lyral (illustration de Jacques Kaloustian) [7]. En haut, lyral 1 : 3-(4-hydroxy-4-méthylpentyl-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde) ; en bas, lyral 2 : 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl-3-cyclohexène-1-carboxaldéhyde).

La technique utilisant la spectrométrie de masse est très intéressante surtout dans le cas où l'on ne dispose pas d'étalons. Un exemple d'identification, par la spectrométrie de masse, est présenté dans la figure 14. Le pic inconnu, isolé en chromatographie, correspond au γ -terpinène proposé par la banque de données de NIST (*National Institute of Standards and Technology*), avec 97 % de similitude, et de plus, la même proposition est annoncée quatre fois.

Afin d'améliorer l'identification, il est conseillé de comparer visuellement le spectre de masse du composé à identifier avec ceux des composés étalons proposés dans la bibliographie, afin de vérifier la bonne concordance.

En absence de travaux publiés, on vérifiera que les ions m/z , présents dans le spectre de masse du composé inconnu, peuvent découler logiquement de la dégradation électronique de la molécule supposée.

La figure 15 confirme l'identification du spectre de masse d'un composé (image du haut) présent dans une huile essentielle, comme étant du géranial (image du bas). La présence des ions fragments m/z peut s'expliquer facilement :

- géranial = masse moléculaire 152 g/mole $m/z = 152$;
- départ d'un groupement CH_3 $m/z = MM - 15 = 137$;
- départ du groupement CHO $m/z = MM - 29 = 123$;
- départ du groupement $CH (CH_3)_2$ $m/z = MM - 43 = 109$;
- départ des groupements $CH (CH_3)_2$ et CH_3 $m/z = MM - 43 - 15 = 94$;
- coupure de la molécule du géranial en deux ions fragments $m/z = 84$ et 69 .

Hit#	Similar	Regis	Compound Name	Mol Wt	Formula	Library
1	97	<input checked="" type="checkbox"/>	1,4-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-	136	C10H16	NIST05s.LIB
2	96	<input type="checkbox"/>	1,4-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-	136	C10H16	NIST05s.LIB
3	95	<input type="checkbox"/>	1,4-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-	136	C10H16	NIST05s.LIB
4	95	<input type="checkbox"/>	1,4-Cyclohexadiene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-	136	C10H16	NIST05s.LIB
5	93	<input type="checkbox"/>	3-Carene ## Bicyclo[4.1.0]hept-3-ene, 3,7,7-tri	136	C10H16	NIST05s.LIB
6	92	<input type="checkbox"/>	1R, -alpha -Pinene ## 1R, -alpha -Pinene ## Bic	136	C10H16	NIST05s.LIB
7	92	<input type="checkbox"/>	3-Carene ## Bicyclo[4.1.0]hept-3-ene, 3,7,7-tri	136	C10H16	NIST05s.LIB
8	92	<input type="checkbox"/>	Cyclopentene, 3-isopropenyl-5-dimethyl-	136	C10H16	NIST05s.LIB
9	92	<input type="checkbox"/>	3-Carene ## Bicyclo[4.1.0]hept-3-ene, 3,7,7-tri	136	C10H16	NIST05s.LIB
10	90	<input type="checkbox"/>	Thiurane? 2,1,0? Kilmentane, 1,7,7-trimethyl- \$	136	C10H16	NIST05s.LIB

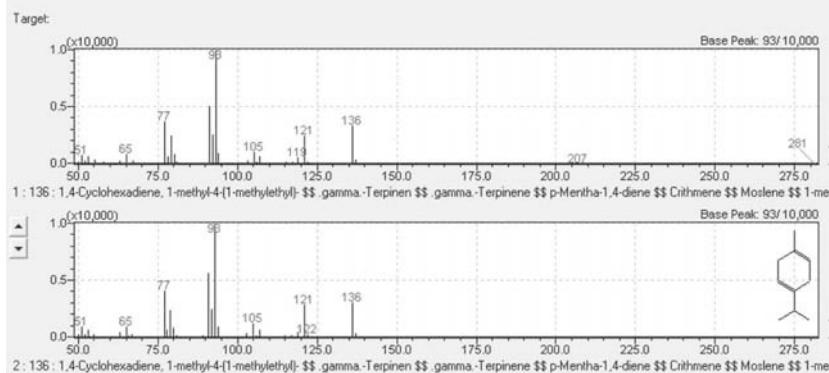


Fig. 14 – Identification du γ -terpinène dans une huile essentielle grâce à la CPG-SM avec 97 % de certitude.
En haut, proposition de la librairie NIST ; au milieu, spectre de masse du pic à identifier ; en bas, spectre de masse du γ -terpinène ; (CPG-SM Shimadzu).
(Illustration de Jacques Kaloustian)

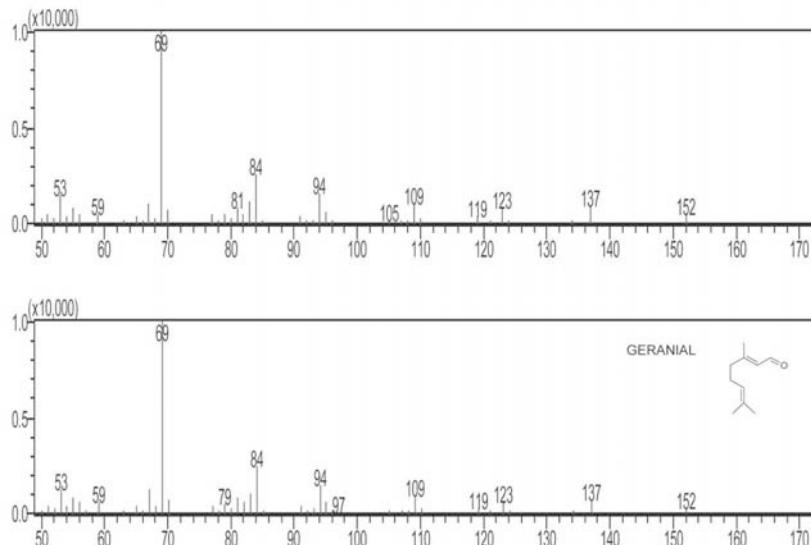


Fig. 15 – Spectres de masse du géranial par CPG-SM.
En haut, spectre de masse du pic à identifier présent dans le chromatogramme d'une huile essentielle ; en bas, spectre de masse du géranial étalon proposé par la librairie NIST.
(Illustration de Jacques Kaloustian)

Pour résumer, l'identification de chaque constituant d'une huile essentielle devrait être réalisée lorsqu'on dispose des étalons, d'une part en tenant compte du temps de rétention et d'autre part de son spectre de masse ; tous les deux doivent être semblables à l'échantillon, injecté dans les mêmes conditions que l'échantillon inconnu.

Dans le cas où l'on ne disposera pas de tous les étalons, il faut utiliser le maximum de tests pour réaliser une identification rigoureuse. De nombreuses erreurs d'identification apparaissent constamment dans des rapports d'analyse et dans des publications concernant les huiles essentielles. La présence de produits toxiques non identifiés, même à l'état de traces, est la cause d'effets secondaires non souhaités lorsqu'on utilise des huiles essentielles peu communes ou insuffisamment décrites dans la bibliographie.

Les différentes méthodes de quantification

D'une manière générale, quatre méthodes peuvent servir pour le dosage des constituants d'un mélange de composés organiques volatilisables : normalisation interne, étalonnage externe, étalonnage interne et méthode des ajouts dosés.

Méthode à la normalisation interne

La méthode à la normalisation interne (ou normalisation) considère le pourcentage des surfaces des pics proportionnel au pourcentage massique. À partir de la surface du pic A, le pourcentage massique de A dans l'huile essentielle est calculé selon la relation :

$$A (\%) = (\text{Surface du pic}/\text{Somme des surfaces de tous les pics}) * 100.$$

Cette relation implique que tous les constituants de l'huile essentielle sont totalement élusés, sinon l'absence de pics dans le chromatogramme enregistré entraînerait automatiquement une surévaluation du pourcentage de A. Par ailleurs, la réponse du détecteur doit être la même pour toutes les molécules analysées ; ce qui n'est pas forcément le cas. Il serait normal d'utiliser, dans ce cas, le terme d'« estimation » et non pas de « dosage ». Le détecteur FID présente une assez bonne réponse et similaire, quelle que soit la molécule de terpénoïde envisagée. À l'inverse, pour le spectromètre de masse, les réponses peuvent être très différentes d'une molécule à l'autre.

Méthode à l'étalonnage externe

Une gamme d'étalonnage, avec par exemple cinq solutions étalons, est préparée à partir de concentrations croissantes de l'échantillon correspondant à la molécule à doser. Les différents points de la gamme ainsi que la solution inconnue sont injectés dans les mêmes conditions. Il y a toujours une proportionnalité entre les surfaces des pics et les concentrations. L'équation de la droite d'étalonnage (surface du pic *versus* concentration de l'échantillon) est calculée. La concentration de la molécule à doser dans l'huile essentielle est déduite de cette équation. L'avantage de cette méthode, par rapport à la précédente, est l'utilisation d'une gamme d'étalonnage.

Il est possible de n'injecter qu'une seule solution étalon au lieu de toute la gamme d'étalonnage. Dans ce cas, il faudra être suffisamment vigilant pour éviter une erreur lors de sa préparation, car elle se répercuterait sur le calcul de la solution à doser.

Méthode de dosage avec un étalon interne

Le principe consiste à additionner une molécule connue (appelée « étalon interne »), autre que celle à doser, en quantité et en concentration constantes à toutes les solutions de la gamme d'étalonnage et, y compris, à l'échantillon à doser. Il existe une proportionnalité entre le rapport des concentrations et le rapport des surfaces des pics. On appellera : C_1 , C_2 et C_n , les concentrations du produit de référence, respectivement, dans le 1^{er}, 2^e et n^e point de gamme, et C_i dans l'échantillon à analyser ; S = surface du pic, r = référence, e_i = étalon interne, i = inconnu. Pour chaque solution étalon, le rapport des surfaces des pics est établi. Pour le 1^{er} point de gamme, $C_1 \Rightarrow S_r/S_{e1}$; pour le 2^e, $C_2 \Rightarrow S_r/S_{e2}$; pour le n^e, $C_n \Rightarrow S_r/S_{en}$; pour la solution à doser, $C_i \Rightarrow S_i/S_{ei}$.

Après injection de toutes les solutions étalons, la droite de corrélation, entre le rapport de la surface du pic de référence par rapport à la surface du pic de l'étalon interne en fonction de la concentration du produit de référence, est calculée. Par la suite, la concentration du produit à doser sera déduite de cette gamme d'étalonnage.

Il est possible, comme précédemment, de n'utiliser qu'un seul point de gamme pour la réalisation du dosage :

$$C_i = C_n * (S_i/S_{ei})/(S_r/S_{en}).$$

Lorsque l'injection en CPG est faite manuellement, le volume exact injecté n'est pas toujours constant lorsqu'on utilise une micro-seringue ordinaire. L'avantage de cette méthode de dosage avec étalon interne, par rapport à la méthode à l'étalonnage externe, est que la variation éventuelle du volume injecté en CPG n'intervient pas ; seul intervient le rapport des surfaces des pics entre la molécule d'intérêt et l'étalon interne, d'où une meilleure précision sur le résultat. Il est de tradition de choisir comme étalon interne un composé qui a des caractéristiques physiques et chimiques voisines de celle du composé à étudier. De plus, il faut s'assurer de l'absence d'interférant ayant un temps de rétention identique à celui de l'étalon interne, même à l'état de traces dans l'échantillon à analyser. Cette méthode est la plus précise ; c'est celle que nous recommanderons.

Méthode des ajouts dosés

Dans le cas des huiles essentielles contenant un nombre très élevé de constituants, il arrive qu'aucun étalon interne ne puisse être envisageable, sous peine d'être co-élué avec l'un des constituants du mélange. Cette méthode de dosage par ajouts dosés (ou additions de standards) consiste à surcharger l'échantillon à analyser à l'aide de concentrations croissantes d'étalon correspondant à la molécule à doser. Si X est la concentration de la substance à doser dans l'échantillon, ε la petite quantité de substance étalon rajoutée à l'échantillon inconnu, la gamme d'étalonnage peut être préparée avec les concentrations suivantes : X ; $X + \varepsilon$; $X + 2\varepsilon$;

$X + 3 \varepsilon$; $X + 4 \varepsilon$; $X + 5 \varepsilon$. Les cinq points de gamme et la solution inconnue sont injectés dans les mêmes conditions, et les surfaces des pics déterminées. La droite d'étalonnage (la surface du pic de la molécule d'intérêt *versus* la concentration) est tracée. La concentration X de la substance, présente dans l'échantillon inconnue, est calculée à partir de l'équation de cette droite d'étalonnage.

Applications à l'étude des huiles essentielles

D'après ce qui précède, l'analyse quantitative exacte de la composition chimique d'une huile essentielle devrait être faite à partir de la méthode à l'éalon interne.

D'après la norme NF ISO 11024 [8], « *pour apprécier la qualité d'une huile essentielle, il n'est pas nécessaire de déterminer la concentration réelle des constituants, mais uniquement une évaluation de leurs proportions relatives* » dans le cadre de l'élaboration des profils chromatographiques, par la méthode de normalisation interne. Le profil chromatographique « *correspond à la liste des constituants sélectionnés parmi les constituants représentatifs et caractéristiques d'une huile essentielle accompagnée, pour chacun d'eux, de limites de concentration et, éventuellement des rapports entre ces concentrations* ». Cette norme préconise l'utilisation de l'appareillage de CPG-FID avec des colonnes capillaires.

Selon cette norme, dans un premier temps, un mélange test est préparé à partir de composés étalons de pureté élevée (98 – 99,5 %). Pour chacun des neuf constituants du mélange test, on citera le nom courant, le n° CAS (ou numéro d'enregistrement dans les *Chemical Abstract Services*) et la composition massique : *n*-Hexanol CAS 111-27-3 (0,80 %), α -pinène CAS 7785-70-8 (5,00 %), 1,8-Cinéole (ou eucalyptol) CAS 470-82-6 (50,00 %), Linalol CAS 78-70-6 (10,00 %), *n*-Décanal CAS 112-31-2 (0,20 %), Acétate de linalyle CAS 115-95-7 (25,00 %), Eugénol CAS 97-53-0 (3,00 %), β -Caryophyllène CAS 87-44-5 (5,00 %), Salicylate de benzyle CAS 118-58-1 (1,00 %). Le choix de ces composés et de leur pourcentage sont déduits de l'ensemble des huiles essentielles courantes.

Dans un deuxième temps, ce mélange test est injecté dans les conditions opératoires habituelles pratiquées dans le laboratoire d'analyse des huiles essentielles. Les pourcentages de surfaces sont déterminés par normalisation interne. Les résultats observés doivent se trouver dans les limites définies par cette norme. Si tel est le cas, l'appareillage est validé ; on pourra alors injecter l'huile essentielle à analyser, puis déterminer le pourcentage massique de chaque constituant par normalisation interne. Si les résultats du mélange test ne sont pas dans les intervalles définis, il faut faire varier les conditions opératoires du CPG (débit du gaz vecteur, température initiale de la colonne, vitesse de programmation, éventuellement introduire des paliers intermédiaires...) jusqu'à l'obtention de résultats en conformité totale avec la norme. Pour qu'une huile essentielle soit conforme à une norme (NF, ISO ou pharmacopée), sa composition (ou bien une sélection des constituants caractéristiques) doit correspondre au profil chromatographique de cette norme.

Comme nous l'avons écrit précédemment, l'analyse quantitative ne peut être envisagée qu'après l'identification de la très grande majorité des constituants. Avec l'émergence sur le marché européen de nombreuses huiles essentielles, jusqu'alors inconnues ou peu décrites, les étalons de chacun de leurs constituants ne sont pas forcément toujours disponibles. Aussi, l'utilisation de la CPG-SM sera nécessaire pour leur identification. Si la CPG-SM est la méthode de choix pour réaliser des dosages de composés à l'état de traces infimes, notamment par la méthode SIM, l'étoalon est indispensable pour la réalisation des gammes. En leur absence, la méthode à la normalisation interne entraînerait d'énormes erreurs, car la réponse du détecteur SM est parfois très différente d'une molécule de terpène à une autre. En conclusion, la SM ne peut pas être envisagée pour l'estimation de la composition massique. Mais l'utilisation conjointe de la CPG-FID et de la CPG-SM sera très conseillée. Il existe des chromatographes comportant deux injecteurs reliés respectivement à deux colonnes identiques et puis à deux détecteurs différents : FID et SM. Il suffira d'ajuster les conditions opératoires pour que chaque molécule étalon, injectée simultanément dans les deux injecteurs des deux systèmes différents, présente les temps de rétention Tr proches, quel que soit le système. Dans la figure 16, une vingtaine d'étoalons ont été doublement injectés.

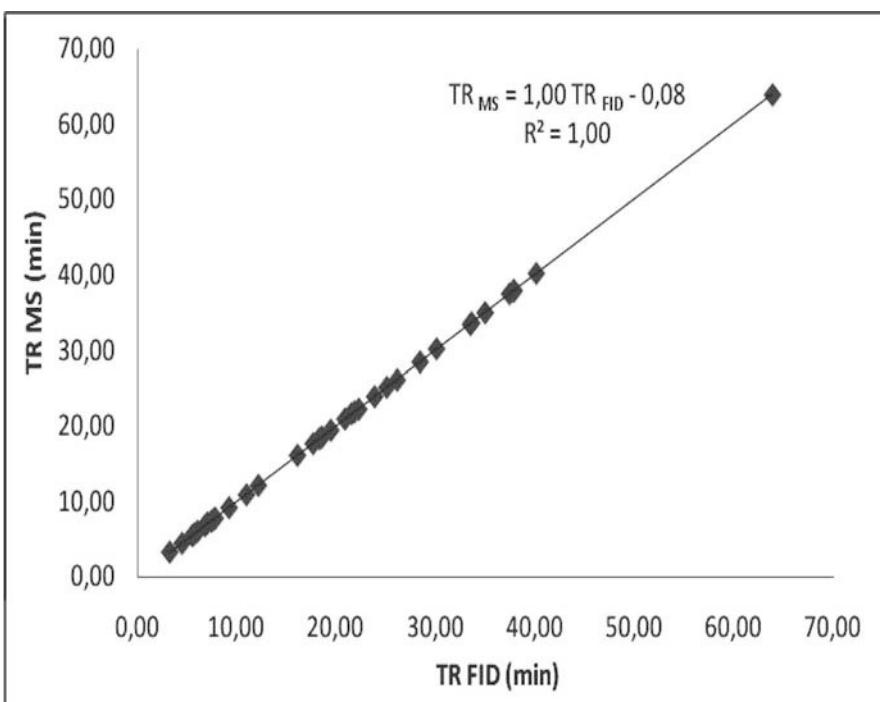


Fig. 16 – Corrélation entre les Tr d'une vingtaine d'étoalons de terpénoïdes doublement injectés en CPG-FID et en CPG-SM.
(Illustration de Jacques Kaloustian)

L'équation de la droite de corrélation entre les Tr obtenus, d'une part, par le détecteur FID, et d'autre part par le SM, a été calculée. Lorsqu'un pic est identifié par SM, il suffira de calculer le Tr théorique par FID, puis de rechercher sur le chromatogramme obtenu par CPG-FID la présence de ce pic. Ainsi, l'identification de chaque constituant de l'huile essentielle par CPG-SM permettra sa caractérisation par CPG-FID.

Applications à la recherche et au dosage des allergènes en Cosmétique

Généralités sur les allergènes

L'allergie est due à trois origines : respiratoire, alimentaire, dermique (par exemple, les piqûres d'insectes et les produits industriels : domestiques, cosmétiques). L'utilisation accrue d'huiles essentielles et d'arômes dans les parfums, dans les produits cosmétiques, dans les produits d'entretien et dans les produits alimentaires, a entraîné, une augmentation très nette des cas d'allergie cutanée. Celle-ci est due à la sensibilité de la personne à une molécule ou à un groupe de molécules et qui se manifeste par un œdème (gonflement), un érythème (rougeur) et un prurit (démangeaison), le plus souvent au niveau du visage, de la nuque ou des mains. Le traitement est à base de corticoïdes. La solution la plus facile est l'évitement totale de ces allergènes. Vingt six fragrances ont été considérées comme allergènes dermiques. L'Union européenne a décidé que sur l'étiquette des produits cosmétiques, les noms des allergènes doivent apparaître lorsqu'ils sont supérieurs à 100 ppm (parties par million) dans les produits appliqués sur la peau puis rincés (exemple : savons, shampoings...) ou supérieurs à 10 ppm dans les produits non rincés (exemple : parfums, crèmes dermiques...). Cette directive peut être d'une grande importance, d'une part, pour les consommateurs qui peuvent réagir à ces composés, et d'autre part, pour l'aide au diagnostic des dermatologues pour les réactions d'allergie cutanée [9]. Ces allergènes, éventuellement présents en très faible quantité, se retrouvent à la fin de la liste des ingrédients mentionnés sur l'étiquette des produits cosmétiques. Les allergènes de contact dermique ne sont pas interdits, même pour les préparations destinées aux enfants et à l'hygiène féminine. La mention de la totalité des constituants du parfum n'est pas obligatoire. La liste des 26 allergènes est présentée dans le tableau II, les formules chimiques des 24 allergènes volatils sont dans la figure 17.

Un très faible pourcentage des consommateurs (environ 5 %) est allergique à au moins une fragrance. La moitié des allergies de contact aux cosmétiques est due aux molécules odorantes. Un parfum est constitué de 10 à 300 molécules différentes. Sur environ 3 000 molécules utilisées en parfumerie, environ 15 % sont d'origine naturelle. Sur les 26 composés allergisants, 16 sont d'origine naturelle : limonène, benzyl alcool, linalol, citronellol, citral (néral et géranial), géraniol, cinnamal, anisyl alcool, cinnamyl alcool, eugénol, coumarine, isoeugénol, farnésol, benzyl benzoate, benzyl salicylate, benzyl cinnamate. Environ 90 %

Tableau II – Liste des 26 allergènes cités dans la directive européenne 2003/15/CE [9].

Allergènes dermiques (noms courants et synonymes)	N° CAS	m/z Ions (****)
Amylcinnamyl alcool ou 2-pentyl-3-phénylprop-2-ène-1-ol	101-85-9	133, 115, 204, 91, 148
Amylcinnamaldéhyde ou 2-benzylideneheptanal	122-40-7	202, 201, 129, 115, 91
Anisyl alcool ou 4-méthoxybenzyllic alcool	105-13-5	138, 137, 109, 121, 77
Benzyl alcool ou α -hydroxytoluène	100-51-6	108, 79, 107, 91, 77
Benzyl benzoate ou benzyl benzénecarboxylate	120-51-4	105, 212, 194, 91, 77
Benzyl cinnamate ou 3-phényl-2-propénicoic acid phenylméthyl ester	103-41-3	131, 192, 193, 91, 103
Benzyl salicylate ou benzyl-2-hydroxybenzoate	118-58-1	91, 228, 65
Cinnamyl alcool ou 3-phényl-2-propén-1-ol	104-54-1	92, 134, 115, 91, 78
Cinnamaldéhyde ou 3-phényl-2-propénal	104-55-2	131, 132, 103, 77, 78
Citral ou 3,7-diméthyl-2,6-octadien-1-al ou néral ou géranial	5392-40-5	69, 94, 109 84, 67 69, 84, 94, 109, 123
Citronellol ou 3,7-diméthyl-6-octèn-1-ol	106-22-9	69, 95, 81, 109, 123
Coumarine ou 2-oxo-1,2-benzopyrone	91-64-5	146, 118, 89, 90, 63
Eugénol 4-allyl-1-hydroxy-2-méthoxybenzène	97-53-0	164, 103, 149, 131, 77
Evernia furfuracea extract ou extrait de mousse d'arbre	90028-67-4	Non volatilisable en CPG
Evernia prunastri extract ou extrait de mousse de chêne	90028-68-5	Non volatilisable en CPG
Farnésol (*) ou 3,7,11-triméthyl-2,6,10-dodecatrièn-1-ol	4602-84-0	69, 93, 81,
Géraniol ou 2-trans-3,7-diméthyl-2,6 octadièn-1-ol	106-24-1	69, 123, 93, 111, 84
Hexylcinnamaldéhyde ou 2-hexyl-3-phényl-2-propénal	101-86-0	216, 215, 129, 117, 115
Hydroxycitronellal ou 3, 7-diméthyl-7-hydroxyoctanal	107-75-5	59, 71, 43, 81, 95
Isoeugénol ou 4-hydroxy-3-méthoxy-1-propénylbenzène	97-54-1	164, 149, 131, 103, 77
d-Limonène ou (R)-p-menth-1, 8-diène	5989-27-5	68, 93, 67, 79, 136
Lilial ou 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldéhyde	80-54-6	189, 147, 204, 131, 190
Linalol ou 3,7-diméthylocta-1,6-dièn-3-ol	78-70-6	93, 71, 121, 80, 136
Lyral (**) ou 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl cyclohexène-1-carboxaldéhyde	31906-04-4	136, 192, 149
3-Méthyl- α -ionone ou 3-méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one ou γ -isométhylionone	127-51-5	135, 206, 150, 107, 91
Méthyl-2-octynoate ou méthyl heptyne carbonate	111-12-6	95, 123, 79, 139, 67
Méthyl-2-nonynoate ou méthyl octyne carbonate (***)	111-80-8	79, 121, 81, 137, 67

(*) Le farnésol est composé de 4 isomères, seuls 2 sont importants : le farnésol 1 (isomère Z,E ou cis-trans ; n° CAS 3790-71-4) et le farnésol 2 (isomère E,E ou cis-cis ou β -Farnésol N°CAS 106-28-5). Les spectres de masse sont similaires.

(**) Le lyral est composé de 2 isomères : le lyral 1 (N°CAS 51414-25-6) 3-(4-hydroxy-4-méthylpentyl cyclohexène-1-carboxaldéhyde) et le lyral 2 (N°CAS 31906-04-4) 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl cyclohexène-1-carboxaldéhyde ; les spectres de masse sont dans la figure 13.

(***) Non cité dans la directive européenne, mais étudié dans notre laboratoire.

(****) Le 1^{er} ion est quantifiant ; les autres ions sont qualifiants.

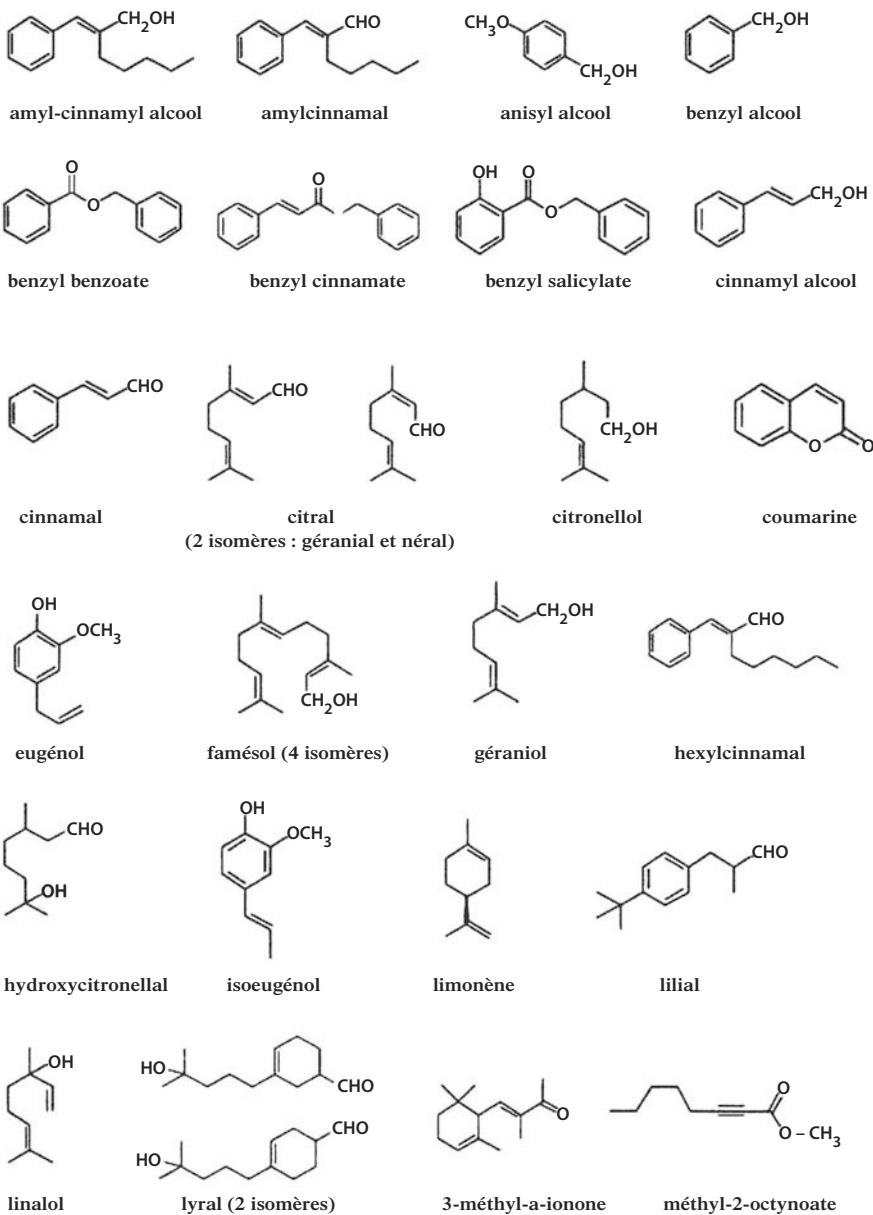


Fig. 17 – Formules chimiques des 24 allergènes cutanés volatils.

des matières premières naturelles (huiles essentielles, extraits végétaux...) contiennent au moins l'un des 26 composés.

Analyse CPG des allergènes

Les 24 substances volatiles, citées dans le tableau II, sont recherchés par CPG. À titre d'exemple, nous décrirons les travaux que nous avons menés sur un appareil GC Shimadzu 2010, équipé d'un MS QP 2010S, d'un injecteur automatique AOC 20i, d'une colonne DB5-MS (de 30 m de long, de 0,32 mm de diamètre interne et de 0,25 µm d'épaisseur de film). Les conditions opératoires pour la colonne étaient : 50 °C (1 min), 3 °C/min jusqu'à 150 °C, puis 6 °C/min jusqu'à 280 °C ; gaz vecteur hélium fixé à 14,6 psi en tête de colonne ; $T_{\text{injecteur}} = 250$ °C ; $T_{\text{détecteur}} = 250$ °C ; injection en mode splitless, 2 µL injectés. La figure 18 représente un essai réalisé sur le mélange étalon de 25 allergènes. Le *d*-limonène présente un petit épaulement attribué à la présence de *l*-limonène. Seul le *d*-limonène est considéré comme allergisant.

La recherche et le dosage de 24 allergènes cutanés volatils sont facilement réalisés dans le cas des huiles essentielles, selon les méthodes décrites précédemment et ne présentent aucune difficulté, sous réserve de disposer de l'ensemble des étalons.

Dans ce paragraphe, il nous a semblé plus important de développer le cas des extraits végétaux, différents des huiles essentielles : extraits aqueux, huile et cire végétales. Ici, la difficulté réside dans le fait que ces produits ne peuvent pas être injectés directement en CPG. Une étape préliminaire d'extraction est souvent nécessaire.

Plusieurs exemples sont développés ci-après

Cas 1. Exemple d'un extrait aqueux, apparemment dépourvu d'allergène, et obtenu à partir de plantes par extraction hydroalcoolique et destiné à la cosmétique

Les étapes analytiques suivantes sont réalisées :

- Préparation des solutions étalons des allergènes seuls et en mélange (solution mère) puis injection en CPG-SM et mesure des temps de rétention pour chacun d'eux.
- Injection des solutions diluées de la solution mère à différentes concentrations afin de déterminer les limites de détection LD (on retient la concentration de l'allergène dont le pic correspond à au moins trois fois le bruit de fond) et de quantification LQ (on retient la concentration de l'allergène dont le pic correspond à au moins dix fois le bruit de fond) pour chaque allergène.
- Préparation d'une solution de l'extrait aqueux à environ 650 g/L, en pesant exactement environ 13 g d'extrait, introduit dans un ballon jaugé de 20 mL et complété à ce volume avec de l'éthanol absolu. Après agitation et éventuellement centrifugation pour éliminer les tanins, la solution est injectée en CPG-SM.
- Dans le cas de ce premier extrait aqueux, aucun pic d'allergène, supérieur à trois fois le bruit de fond, n'est observé.
- Expression des résultats :
 - exemple du limonène. Dans les conditions opératoires, la LD était de 2,1 mg/L. La concentration exacte de l'extrait aqueux était de 662 g/L ou 662 000 mg/L. La teneur minimale détectable (TMD) dans l'échantillon est : $TMD = 2,1/662\ 000 = 0,0000032$ mg de limonène/mg d'échantillon = 3,2 ppm (parties par million).
 - exemple du linalol. LD = 2,4 mg/L ; TMD = 2,4/662 000 = 3,6 ppm.

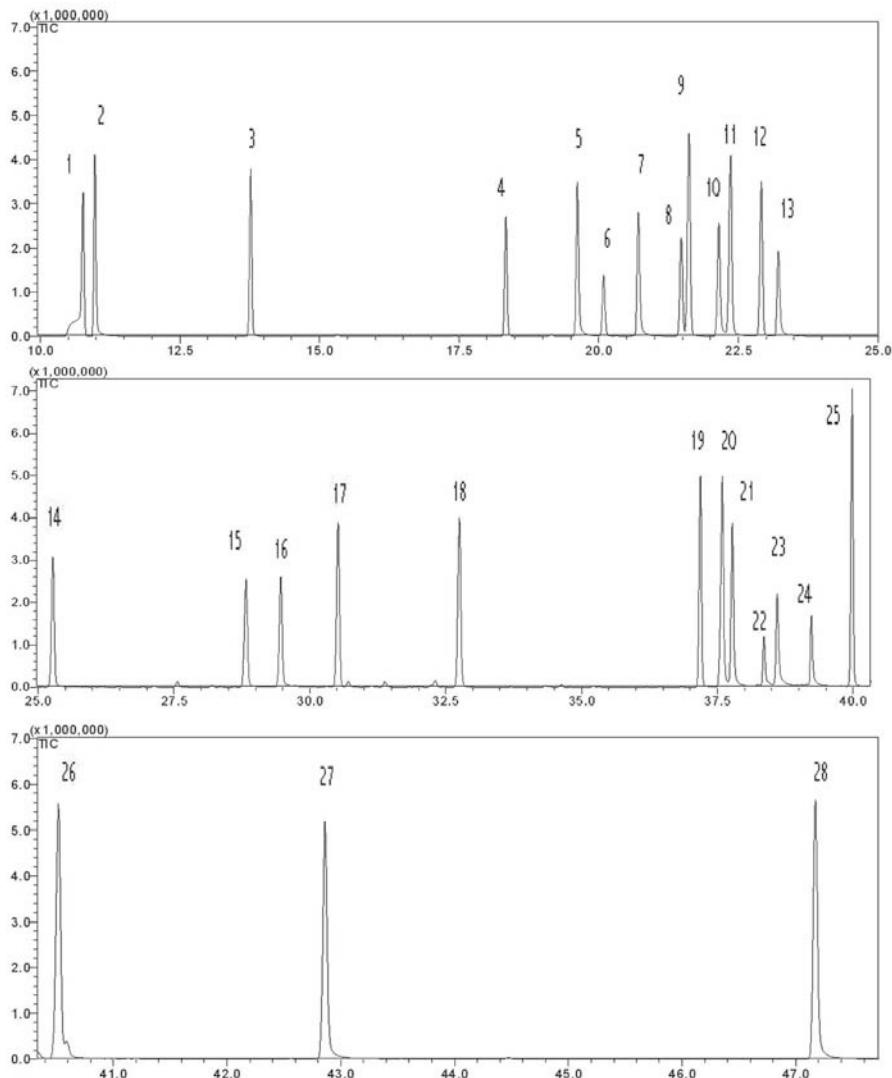


Fig. 18 – Chromatogramme en CPG-SM du mélange des 25 allergènes et de leurs isomères (illustration de Jacques Kaloustian) [7].

Axe des ordonnées = abondance ; axe des abscisses = temps en min. Temps de rétention : 1) limonène 10,70 ; 2) benzyl alcool 10,97 ; 3) linalol 13,75 ; 4) méthyl-2-octynoate 18,33 ; 5) citronellol 19,60 ; 6) citral (1^{er} isomère néral) 20,08 ; 7) géraniol 20,70 ; 8) citral (2^e isomère géranial) 21,47 ; 9) cinnamal 21,60 ; 10) anisyl alcool 22,14 ; 11) hydroxycitronellal 22,35 ; 12) méthyl-2-nonynoate 22,90 ; 13) cinnamyl alcool 23,20 ; 14) eugénol 25,26 ; 15) coumarine 28,82 ; 16) isoeugénol 29,46 ; 17) 3-méthyl- α -ionone 30,51 ; 18) lilial 32,75 ; 19) amylcinnamal 37,18 ; 20) lyral (1^{er} isomère) 37,58 ; 21) lyral (2^e isomère) 37,76 ; 22) amyl-cinnamyl alcool 38,35 ; 23) farnésol (1^{er} isomère) 38,59 ; 24) farnésol (2^e et 3^e isomères) 39,22 ; 25) hexylcinnamal 39,97 ; 26) benzyl benzoate 40,51 ; 27) benzyl salicylate 42,85 ; 28) benzyl cinnamate 47,16.

En conclusion, la teneur minimale détectable dans nos conditions opératoires est inférieure à 3,2 ppm pour le limonène et à 3,6 ppm pour le linalol, éventuellement présents dans ce premier extrait aqueux analysé. La TMD de chaque allergène est différente, car elle dépend de sa LD.

Cas 2. Exemple d'un extrait aqueux, pouvant contenir des allergènes, et obtenu à partir de plantes par extraction hydroalcoolique et destiné à la cosmétique

Les mêmes étapes que précédemment sont réalisées. On constate la présence de cinq allergènes : limonène, citral, géraniol, linalol, citronellol, dont les pics sont supérieurs à 10 fois le bruit de fond. Tous les autres allergènes sont absents car leurs pics éventuellement présents sont inférieurs à 3 fois le bruit de fond. Une solution étalon de ces allergènes, aux concentrations proches de celles observées dans la dilution de ce deuxième extrait aqueux, grâce à un essai préliminaire réalisé, est préparée. Dans la solution étalon et dans la dilution du 2^e extrait, la même quantité d'étalon interne (hexadécane) est introduite. Par la méthode de dosage avec étalon interne, nous obtenons pour le 2^e extrait, les résultats suivants : limonène 0,13 % (ou 1 300 ppm), citral (néral + géranial) 1,13 % (ou 11 300 ppm), géraniol 0,094 % (ou 940 ppm), linalol 0,15 % (ou 1 500 ppm) et citronellol 0,096 % (ou 960 ppm). Pour les autres allergènes absents dans le chromatogramme, la TMD pour chacun d'eux est calculée selon l'exemple décrit dans le Cas 1.

Cas 3. Exemple d'une huile végétale destinée à la cosmétique

Afin d'augmenter la sensibilité de la méthode et également pour éviter d'injecter directement l'huile végétale dans l'injecteur, il est fortement conseillé de réaliser une extraction. Il faut au préalable réaliser des tests préliminaires pour trouver le bon solvant pour les allergènes et le mauvais solvant pour les matières grasses. Après plusieurs essais, nous constatons que l'alcool éthylique est un bon solvant pour les allergènes, de plus l'huile végétale n'est pratiquement pas dissoute dans l'alcool. La méthode a été validée dans ce cas précis. Pour augmenter encore la sensibilité, l'extrait alcoolique est ensuite concentré, sous azote à 75 °C, 10 ou 25 fois avant d'être injecté en CPG-SM. On constate, au cours de la volatilisation du solvant, des pertes plus ou moins importantes d'allergènes lorsqu'on travaille sur des solutions étalons. Selon la température d'ébullition des allergènes et donc selon leur volatilité, les pertes sont qualifiées de « faibles » (inférieures à 10 %), de « moyennes » (de 10 à 50 %) et « élevées » (supérieures à 50 %). Après validation de la méthode pour chaque condition de concentration et pour chaque allergène, l'essai sur l'huile à analyser est réalisé : 4,50 g d'huile sont agités avec 20,0 mL d'alcool absolu. Puis la phase alcoolique seule est récupérée puis concentrée 25 fois. Le volume final théorique est de 0,80 mL. L'injection en CPG-SM ne révèle aucun pic d'allergène.

Expression des résultats :

Pour tous les allergènes, le calcul de la TMD se fera de la même manière que celle exposée dans le Cas 1, mais ici, il faudra, en plus, tenir compte de la perte possible d'allergène au cours de la volatilisation.

Reprendons l'exemple du limonène. LD = 2,1 mg/L soit 2,1 µg/mL et donc 1,68 µg de limonène pour 0,80 mL de solution alcoolique théoriquement obtenue après la concentration de 25 fois. La TMD est égale à 1,68 µg/4,50 g de l'échantillon, soit 0,37 µg de limonène pour 1 g d'huile analysée. Si l'on tient compte de la perte de masse de

l'allergène limonène au cours de l'évaporation de l'étalon (77 %) déterminée lors de la validation de la méthode, alors la teneur minimale détectable corrigée sera :

$$\text{TMD corrigée} = (0,37 * 100)/(100 - 77) = 1,6 \text{ ppm.}$$

Ce résultat est approché, mais il peut être très significatif pour la teneur éventuelle de l'allergène.

Cas 4. Exemple d'une cire végétale destinée à la cosmétique

Ici aussi nous faisons une extraction à l'alcool absolu, puis concentrerons l'extrait alcoolique de 10 et 25 fois. Seulement ici, trois allergènes sont présents : limonène, linalol et coumarine, avec de fortes teneurs, permettant leur dosage. En revanche, tous les autres allergènes sont absents. Pour ces derniers, la TMD corrigée sera calculée pour chacun d'eux et selon la procédure décrite dans le Cas 3.

Concernant les trois allergènes présents dans la cire, nous réalisons trois gammes d'étalonnage pour chacun d'eux, dans les limites de 0 à 110 mg/mL. Tous les points de gamme et l'extrait alcoolique contiennent les deux étalons internes introduits : tétradécane et hexadécane, dans les mêmes concentrations. Grâce à la détermination des équations des droites d'étalonnage (surface du pic de l'étalon/surface du pic de l'étalon interne *versus* la concentration de l'étalon), on calcule ultérieurement la concentration exacte de chaque allergène dans la cire. Les résultats sont : limonène 33,3 ppm, linalol 2 155 ppm et coumarine 889 ppm. L'intérêt de l'utilisation de deux étalons internes permet d'avoir deux résultats similaires à partir d'un seul essai.

Il est parfaitement possible de rechercher les allergènes éventuellement présents dans un produit cosmétique. Pour cela, chaque cas à étudier est considéré comme un cas particulier, car il faudra chaque fois :

- rechercher le solvant idéal pour dissoudre les allergènes, sans pour autant dissoudre d'autres constituants du produit cosmétique qui pourraient interférer dans l'étude ;
- valider la méthode de dosage,
- réaliser les tests sur le produit fini.

Le travail risque d'être très long, mais nécessaire, dans le cas d'une expertise analytique officielle.

La chromatographie sur couche mince (CCM)

La CCM (ou chromatographie planaire ou TLC *Thin Layer Chromatography*) est une technique de séparation relativement simple à mettre en œuvre. Elle consiste à placer sur une surface plane, recouverte d'un gel séché, un dépôt du mélange de constituants à identifier, puis de laisser migrer en la trempant dans un solvant ou un mélange de solvants (appelé éluant) purs, inertes chimiquement vis-à-vis des composés à étudier et très volatils. L'éluant diffuse le long du support ; le dépôt migre sur la plaque plus ou moins vite selon la nature des interactions qu'elle subit conjointement de la part du support et de l'éluant. Deux types de phénomènes chromatographiques sont observés :

- l'adsorption, lorsque le support silice présente une interaction, grâce à ses sites activés, avec le soluté ;
- le partage, à cause de la présence éventuelle d'eau dans l'éluant ou dans le gel.

Appareillage

Le support est constitué par une plaque (20 cm × 20 cm, ou 20 cm × 10 cm), le plus souvent en verre ou en aluminium. Le verre présente une rigidité, mais a le défaut d'être fragile. L'aluminium est incassable mais ne présente pas la même rigidité. D'autres supports, tels que le papier, sont quelquefois utilisés dans des cas particuliers. La plaque est recouverte le plus souvent d'une couche d'adsorbant (silice, alumine, cellulose, polyamide...) dont l'épaisseur est de 0,1 à 0,3 mm (généralement de 0,25 mm). L'adsorbant le plus utilisé est la silice 60 de granulométrie (dimension du grain) comprise entre 5 et 15 µm et de diamètre moyen des pores de 6 nm. La silice adhère sur la plaque grâce à de très faible quantité d'un liant tel que le plâtre (sulfate de calcium hydraté). La granulométrie revêt une importance pour la vitesse de l'élution et pour la séparation des constituants du mélange. Quelquefois, dans le gel de silice, est incorporé un composé fluorescent qui facilitera la détection à la fin de la manipulation. La plaque peut être préparée au laboratoire, mais il est préférable de les acheter préfabriquées car la phase stationnaire a une épaisseur homogène en tout point.

Avant de placer les plaques, revêtues des dépôts de l'échantillon à étudier, dans une cuve à chromatographie en verre et à fond plat, munie de couvercle, il est nécessaire de tapisser l'intérieur de la cuve avec du papier filtre et d'y verser l'éluant, afin de saturer l'atmosphère interne avec les vapeurs de solvant. Le volume de l'éluant est déterminé selon la capacité de la cuve ; la hauteur de l'éluant dans la cuve ne devrait pas dépasser 1 cm. On laissera la cuve pendant assez de temps pour saturer l'atmosphère, avant de placer la plaque avec les dépôts. La saturation est nécessaire pour une migration régulière du solvant sur la plaque et pour éviter l'évaporation de l'éluant au centre de la plaque de chromatographie par rapport aux bords, où la migration serait plus importante (fig. 19).

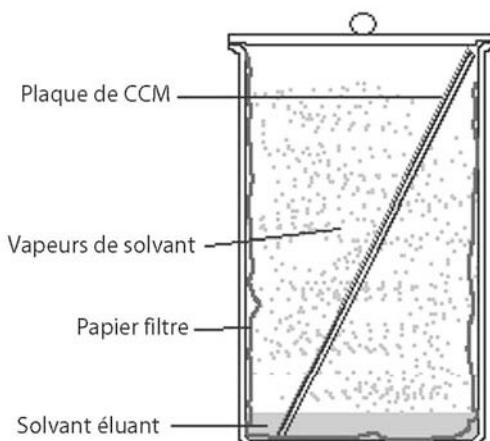


Fig. 19 – Cuve et plaque de CCM (avec l'aimable autorisation de Vincent Dalmeyda) [10].

Les dépôts (mélanges à étudier et étalons, en solution) sont réalisés sur une ligne à environ 2 cm du bord inférieur de la plaque et à au moins 1 cm des bords latéraux. Les dépôts sont faits grâce à des tubes capillaires effilés ou à des micro-pipettes ou à des micro-seringues, soit sous forme de bandes (environ 20 mm × 2 mm), ou soit sous forme de spots circulaires (2 à 6 mm de diamètre).

Après séchage des dépôts, les plaques sont placées dans la cuve, le solvant migre par capillarité le long du support et entraîne les différents composés déposés. Le choix de l'éluant est important. Il peut être constitué de plusieurs solvants dans des proportions bien établies. La migration est arrêtée lorsque le niveau de solvant est à environ 1 cm du bord supérieur. Cette ligne du front de solvant est matérialisée. Ensuite, la plaque est placée sous une hotte ventilée pour la volatilisation de l'éluant. Après l'élimination totale des solvants, il faut passer au stade de la révélation.

Les produits colorés sont visibles à l'œil nu. Si les composés à identifier absorbent en UV (par exemple, les fonctions carbonyles – aldéhydes et cétones –, les aromatiques...), la plaque est placée sous une lampe UV (longueur d'onde des rayonnements 254 ou 366 nm), ils apparaîtront brillants sur un fond de plaque sombre. Si, à l'inverse, ils n'absorbent pas en UV, il aurait fallu utiliser au préalable une plaque avec un gel fluorescent ; dans ce cas, les taches sont sombres sur un fond de plaque brillant (fluorescence verte). La révélation à l'iode, qui réagit avec beaucoup de composés organiques, conduit à des taches jaune-marron. Pour cela, la plaque est placée dans un exsiccateur en présence d'iode cristallisé. Si nécessaire, une révélation chimique peut être réalisée grâce à un réactif approprié, placé dans un atomiseur puis pulvérisé régulièrement sur la plaque, et qui donnera une réaction colorée. On citera l'exemple du réactif à la dinitrophénylhydrazine qui réagit en milieu acide, sur les aldéhydes et les cétones, pour former une hydrazone colorée en jaune-orangé. Quelquefois le chauffage est nécessaire pour accélérer la réaction chimique, par exemple pour révéler les taches correspondant aux constituants des huiles essentielles par le réactif à la vanilline sulfurique.

Pour améliorer la résolution, il est quelquefois nécessaire de faire une chromatographie bidimensionnelle. Après une première migration du solvant, il faut dessécher la plaque, puis faire un deuxième développement dans une direction perpendiculaire à la première migration.

Applications

La CCM, apparue bien avant le développement de la chromatographie liquide haute performance, a perdu de son intérêt au profit de cette dernière, qui présente une meilleure résolution et un dosage plus précis. Malgré tout, la CCM reste une méthode peu onéreuse utilisée dans beaucoup de domaines (pharmacie, cosmétique, agroalimentaire...), car elle est rapide et simple à mettre en œuvre. Dans l'étude des huiles essentielles, elle servira d'abord à caractériser grossièrement une huile essentielle par la présence de quelques constituants caractéristiques majoritaires. La CPG sera utilisée dans un deuxième temps,

surtout pour identifier les traces de composants non identifiés par CCM et enfin pour une analyse quantitative précise.

L'application principale de la CCM est d'identifier les constituants d'un mélange. Pour cela, on détermine, après migration et révélation, les distances mesurées, respectivement, entre la ligne des dépôts et le milieu de la tache (d1), puis entre la ligne des dépôts et le front de solvant après migration (d2). On détermine Rf par la relation $Rf = d1/d2$.

Rf est l'abréviation de *Retarding Factor* ou de *Retention Factor*; en français, d'autres synonymes sont utilisés tels que : « Rapport frontal », « Réponse frontale » ou « Résolution frontale ». Le Rf est toujours inférieur à 1. Il varie avec la température, avec l'état de saturation de la cuve et avec la teneur en eau de l'éluant. Le Rf varie légèrement si les échantillons sont à l'état pur ou en mélange, aussi l'identification se fera toujours par comparaison du Rf du constituant à identifier avec ceux des étalons déposés sur la même plaque, et dans les mêmes conditions d'élution.

Pour la séparation des constituants du mélange, le Rf devrait être compris entre 0,2 et 0,8. Dans les cas extrêmes, lorsque le Rf est inférieur à 0,2, il n'y a pratiquement pas de migration (confusion possible avec le dépôt), lorsque le Rf est supérieur à 0,8 la migration est trop élevée (confusion avec le front de solvant).

À titre d'exemple, un échantillon d'huile essentielle de thym appelé « sauvage » (ramassé dans la garrigue) est présenté dans la figure 20. L'objectif était de la comparer, par CCM, à chacune des quatre huiles essentielles étalons des chémotypes de *Thymus vulgaris* : thymol, linalol, géraniol, bornéol.

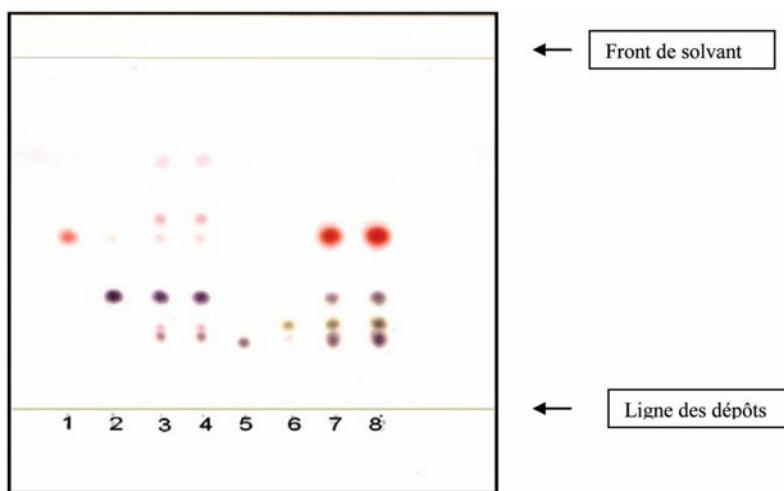


Fig. 20 – Identification de quelques constituants de l'huile essentielle de « thym sauvage ». Conditions opératoires : support Kieselgel 60 ; huiles essentielles en solution dans l'éthanol à 5 % ; phase mobile : Toluène 90 – Acétate d'éthyle 10 (V-V) ; réactif de révélation : Anisaldéhyde-Acide sulfurique (105 °C). 1 = *Thymus vulgaris* CT thymol ; 2 = *Thymus vulgaris* CT linalol ; 3 = 4 = « thym sauvage » ; 5 = *Thymus vulgaris* CT géraniol ; 6 = *Thymus vulgaris* CT bornéol ; 7 = 8 = mélange étalons de thymol, linalol, géraniol et bornéol.
(Illustration de Jacques Kaloustian)

Grâce à la mesure des Rf et également avec l'aide de la couleur des taches après révélation, l'huile essentielle de « thym sauvage » se rapproche d'avantage du *Thymus vulgaris* CT linalol. Cependant les trois autres chémotypes pourraient aussi être présents en faible quantité. La composition chimique déterminée par CPG a confirmé le chémotype linalol. Les pourcentages massiques de linalol, de thymol, de géraniol et de bornéol, dans l'huile essentielle de « thym sauvage », correspondent, respectivement, à 54,2 %, 3,93 %, 2,24 % et 0,88 %. Par ailleurs, les composés, non identifiés par CCM, correspondent au *p*-cymène (8,19 %), à l'acétate de linalyle (7,75 %) et au β -caryophyllène (5,63 %), pour ne citer que les plus importants. La CCM est recommandée par la pharmacopée pour identifier les constituants caractéristiques des huiles essentielles, ou pour la recherche d'impuretés et de fraudes. Il est conseillé de faire plusieurs chromatogrammes avec des phases mobiles différentes, en vue de faire varier l'ordre de migration et ainsi de réaliser une identification plus rigoureuse.

Une analyse semi-quantitative ou quantitative peut être envisagée, notamment par l'extraction sélective de la tache, après le grattage du gel de silice, sa récupération et son agitation avec un solvant, puis la purification de l'extrait. Le dosage se fera ultérieurement par les méthodes habituelles, le plus souvent par spectrophotométrie.

Le tableau III décrit succinctement la comparaison des techniques de CCM classique et de CPG pour l'analyse des huiles essentielles. Les avantages de la CPG sont indéniables, mais la CCM reste une technique peu onéreuse et facile à mettre en œuvre.

Tableau III – Comparaison des techniques de CCM classique et de CPG pour l'analyse des huiles essentielles.

(+ = faible ; ++ = moyen ; +++ = élevé)

	CCM classique	CPG
Investissement	+	+++
Identification	++	+++
Analyse des traces	+	+++
Dosage	++	+++
Sensibilité	+	+++
Reproductibilité	++	+++

Évolution récente : la chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP)

La CCMHP (appelée aussi nanochromatographie) a concerné des plaques plus petites (5 cm \times 5 cm), avec une granulométrie très petite du gel de silice (environ 3 à 5 μ m). La migration (distance parcourue inférieure à 45 mm), en position horizontale, est plus rapide par rapport à la CCM classique ; une meilleure résolution est observée pour une faible distance parcourue et avec moins de solvant utilisé. La prise d'essai est très faible (0,01 à 0,1 μ L).

La HPTLC (ou *High-Performance Thin Layer Chromatography*) a été développée récemment par la société CAMAG. La robotisation permet une meilleure reproductibilité des essais et une amélioration de l'analyse quantitative. Cette nouvelle technique a de nombreuses applications dans beaucoup de domaines tels que la santé (analyses biochimiques et biologiques, produits pharmaceutiques et cosmétiques, médecine légale), l'agroalimentaire (aliments, plantes et extraits de plantes), l'environnement (pesticides, pollution des eaux et des sols), l'industrie chimique, mais également dans l'étude des huiles essentielles. Le système est constitué par un déposeur automatique assurant une bonne reproductibilité (par rapport au dépôt manuel) ainsi qu'une finesse des dépôts réguliers, sous forme de rectangle. Les plaques sont mises dans la chambre de développement automatique. La révélation peut se faire soit par des réactions de dérivation ou de coloration (après immersion ou atomisation du réactif). Ensuite, elles sont lues par un vidéo scan (évaluateur de la densitométrie) qui intègre les chromatogrammes (surface des pics) et calcule les pourcentages par comparaison avec la calibration des standards sur la même plaque. Le chromatogramme, avec l'intégration informatisé des pics, présente le même aspect qu'en CPG ou en CLHP et une précision des mesures comparable.

La figure 21 en présente un exemple ; il dévoile l'existence d'une fraude dans deux huiles essentielles : patchouli et ylang-ylang, par de l'huile de palme. Les composants de l'huile de palme sont retrouvés dans les huiles essentielles frelatées.

Actuellement, le couplage avec la spectrométrie de masse (investissement très élevé) peut être réalisable. L'extraction de la tache (par le méthanol ou tout autre solvant approprié) et son analyse par un SM ICPA (Ionisation Chimique à la Pression Atmosphérique ou *APCI*, en anglais) pour l'évaluation de la masse moléculaire permettront un nouvel élan à la chromatographie planaire robotisée, qui très longtemps, sous sa forme classique, a été négligée par les analystes.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP)

C'est le développement moderne de la chromatographie d'élution sur colonne à pression atmosphérique. La technique de CLHP est appelée en anglais *High Performance Liquid Chromatography* ou HPLC. Les phénomènes physiques mis en jeu sont : partage, échange d'ions, exclusion-diffusion, adsorption. Le phénomène de partage interviendra dans le cas des huiles essentielles et des extraits végétaux. Les solutés d'un mélange, principalement ceux non volatils, présentent une distribution différente entre la phase mobile liquide et la phase stationnaire liquide ou solide. La technique peut être simple, rapide et éventuellement sélective.

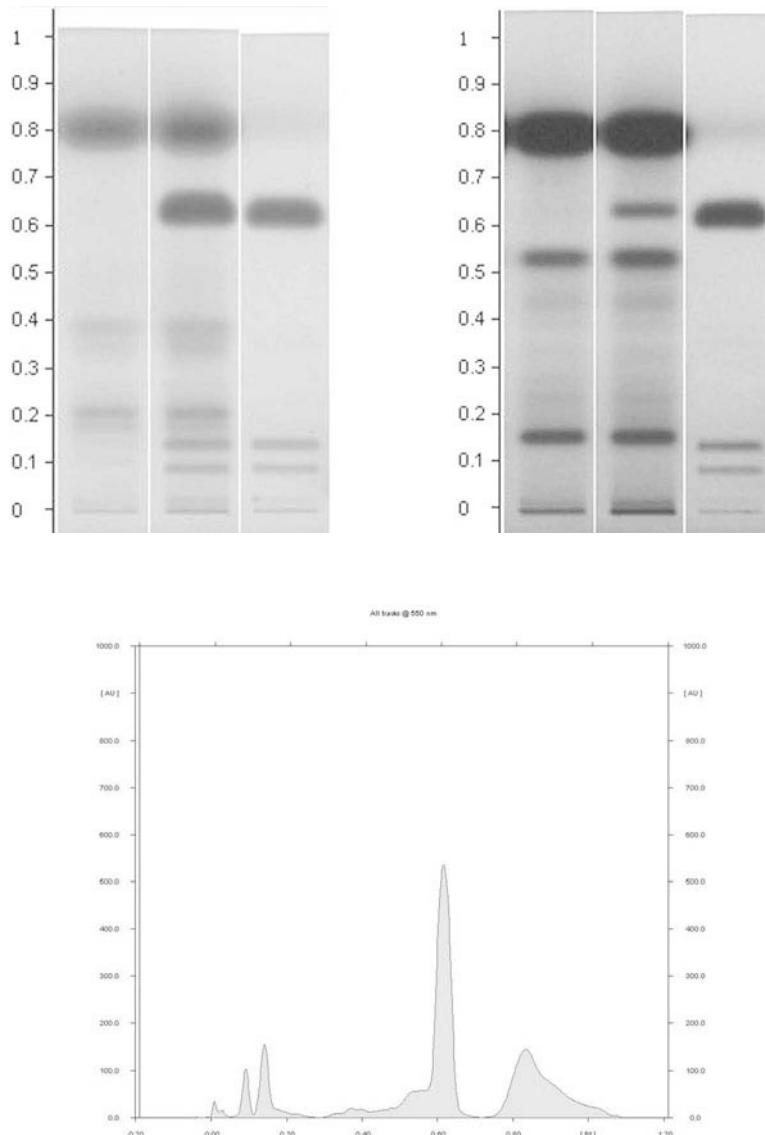


Fig. 21 – Mise en évidence de fraude par CCMHP (ou HPTLC).

Image en haut à gauche : HE de patchouli étalon, HE de patchouli adultérée à l'huile de palme, huile de palme. Image en haut à droite : HE d'ylang-ylang étalon, HE d'ylang-ylang adultérée à l'huile de palme, huile de palme. Image du bas : courbe d'enregistrement de l'huile de palme. Conditions opératoires : HPTLC CAMAG ; plaque de verre 20 × 10 cm, Si 60 F₂₅₄ ; Automatic TLC Sampler 4, Twin Trough Chamber, Chromatogram Immersion Device, TLC Plate Heater, TLC Visualizer and Scanner 4. Éluant : toluène 95 - acétate d'éthyle 5 (V - V). Révélation : anisaldéhyde-acide sulfurique (105 °C).

(Illustration de Thi Kieu Tiên DO, Botanicert/Université de Nice Sophia-Antipolis)

Elle est parfois qualifiée de « haute pression » pour les raisons suivantes :

– dans le cas de la chromatographie sur colonne, utilisée au début du siècle dernier par Michael Tswett, le diamètre des grains du support était supérieur à 35 µm pour permettre l'écoulement du liquide par gravité et réaliser l'élution ;
 – si la taille des grains diminue (quelques µm), le flux de la phase mobile entre les grains sera plus uniforme et la surface spécifique d'échange meilleure. L'efficacité, c'est-à-dire le nombre de plateaux théoriques, sera plus élevé, entraînant forcément une meilleure résolution. Malheureusement le temps de rétention sera très allongé. Afin de le diminuer, il est nécessaire d'augmenter la pression de la phase mobile.

Généralement, la pression est d'environ 50 à 150 bars, elle peut atteindre 300 voire 400 bars. Les différentes parties de l'appareil sont en acier inoxydable.

Appareillage

L'appareillage comprend un ou plusieurs flacons contenant la phase mobile, un système de dégazage, une vanne de mélange (si c'est nécessaire), une pompe, un injecteur muni d'une boucle, une colonne éventuellement précédée par une colonne de garde (ou pré-colonne), et enfin le détecteur (fig. 22).

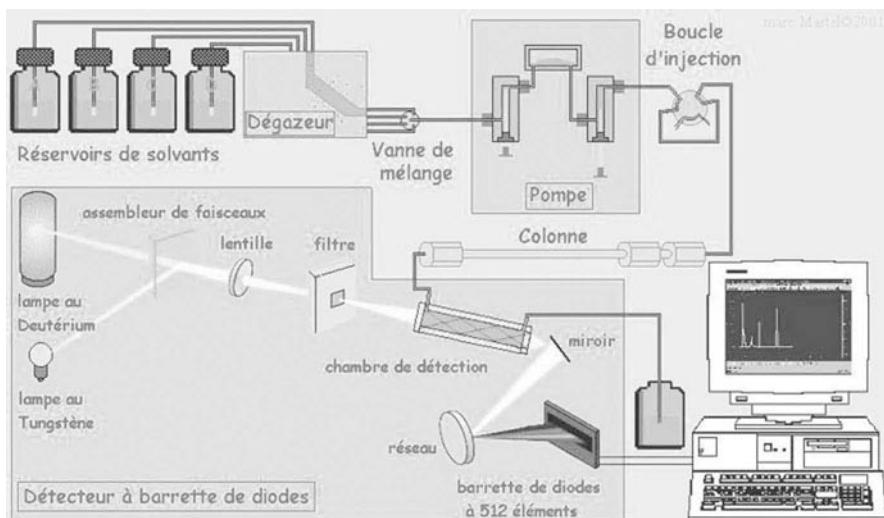


Fig. 22 – Schéma de principe de la CLHP (avec l'aimable autorisation de Marc Martel) [11].

Si la phase mobile est constituée par un solvant unique (ou un tampon) et aspiré avec un débit constant tout au long de l'analyse, le mode d'élution est appelé « isocratique ». Dans le cas où plusieurs solvants interviennent avec des débits différents, la séparation ou l'élution se fait par « gradient ». Les solutions doivent être limpides et ne renfermer aucune suspension ; il est nécessaire de toujours les filtrer avant l'utilisation.

Le dégazage de l'éluant est indispensable, pour éviter qu'une bulle d'air vienne se coincer au niveau de la cuve du détecteur spectrophotométrique et empêcher la lecture correcte de l'absorbance de la solution. Plusieurs méthodes simples existent pour la réalisation du dégazage de l'éluant. On fait barboter de l'hélium dans l'éluant ; il s'y dissout et reste en solution, en revanche l'air dissout est éliminé. Une deuxième méthode consiste à placer l'éluant dans une cuve à ultrasons pour éliminer les gaz dissous. On peut aussi utiliser un filtre poreux en polyéthylène ou en polytétrafluoroéthylène, dans lequel circule l'éluant. L'ensemble est placé dans une enceinte sous vide. Les gaz dissous traversent le filtre pour s'échapper.

La vanne de mélange est nécessaire dans le cas où l'on réalise l'élution par gradient. Elle est commandée par un micro-ordinateur, qui ne laisse passer, pour chaque solvant, que la quantité nécessaire par unité de temps.

La pompe péristaltique, souvent à double piston, doit être d'une excellente qualité. Elle doit délivrer un débit constant de la phase mobile de quelques $\mu\text{L}/\text{min}$ jusqu'à $5 \text{ mL}/\text{min}$ avec des variations inférieures à 1 %. Les analyses seront ainsi parfaitement reproductibles.

L'injecteur est constitué par une vanne à six voies et une boucle externe (ou boucle d'injection) dont le volume peut être compris entre $1 \mu\text{L}$ et 2 mL . Très souvent le volume injecté est de l'ordre de $50 \mu\text{L}$. L'injection peut être manuelle ou automatique. Dans une première étape, la boucle est remplie par le liquide (fig. 23, partie de gauche), puis lors de la deuxième étape, la rotation de la vanne permet l'introduction de l'échantillon dans la colonne (fig. 23, partie de droite). La boucle possède un volume fixe ; elle doit être changée si on souhaite faire varier la prise d'essai.

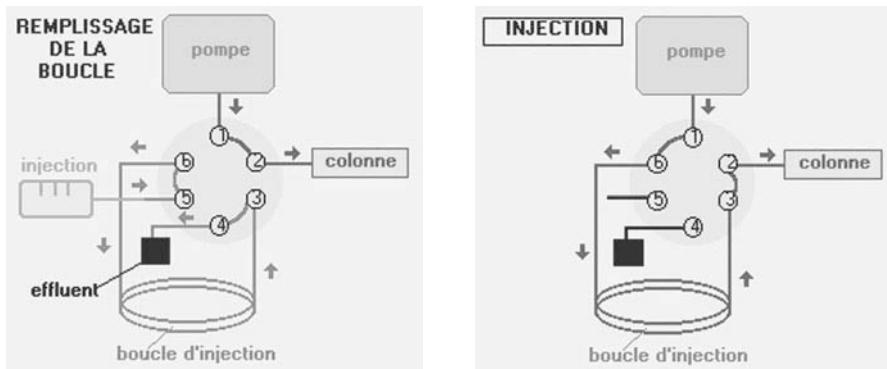


Fig. 23 – Boucle d'injection en CLHP (avec l'aimable autorisation de Pascale Richardin) [12].
 Partie de gauche : remplissage de la boucle à partir des positions 5, 6, 3, 4.
 Partie de droite : injection dans la colonne du contenu de la boucle grâce à l'éluant, à partir des positions 1, 6, 3, 2.

La colonne épaisse en acier inoxydable doit résister aux très fortes pressions. Elle peut avoir 5 à 30 cm de long, pour un diamètre interne compris entre 1 et 5 mm. Des colonnes préparatives de diamètre très supérieur sont utilisées dans

l'industrie pour la purification de principes actifs. Le gel de silice est le matériau de base, utilisée surtout en CLHP d'adsorption. Dans le cas du phénomène de partage, rencontré le plus souvent, la silice est greffée. Les silices greffées polaires présentent, par exemple, les fonctions chimiques amine ou alcool en position terminale. Par opposition, il existe des phases non polaires dites « inverses » (ou *reversed phase RP*, en anglais), dont la terminaison de chaîne est caractérisée par des groupements aliphatiques en $-C_8H_{17}$ (octylsilane ou OS) ou en $-C_{18}H_{37}$ (octadécylsilane ou ODS). Les particules de silice greffée représentent quelques μm de diamètre. Ces colonnes ne doivent être utilisées que dans l'intervalle de pH compris entre 2 et 7,5 ; au-delà du pH de 7,5 la silice greffée se dégrade et s'hydrolyse.

Parmi les autres phases stationnaires, nous citerons les polymères polystyrène - divinylbenzène (PS-DVB) obtenus à partir des monomères vinylbenzène et divinylbenzène. Le divinylbenzène crée des ponts entre les chaînes de polyvinylbenzène (ou polystyrène) et favorise la réticulation du polymère. Une nouvelle phase, appelée monolith, est constituée par des réseaux poreux, avec les avantages de faire des analyses raccourcies dans le temps avec une bonne reproductibilité, une durée de vie des colonnes élevée, sans tassemement de la phase stationnaire.

Actuellement, les microcolonnes sont de plus en plus utilisées ; elles sont en silice fondu, avec des parois épaisses, mais ne résistent pas aux fortes pressions. Les solvants doivent être dépourvus de traces de poussières, qui risqueraient de boucher les microcolonnes. Cette technique est comparable à la CPG, avec les avantages d'avoir des temps d'analyse courts et des quantités d'éluant diminués.

Les principaux détecteurs utilisés en CLHP sont le spectrophotomètre UV-Visible et le fluorimètre.

Le spectrophotomètre est constitué par une lampe au tungstène (lumière dans le visible à 400-800 nm) et/ou une lampe au deutérium (lumière dans l'ultraviolet à 200-400 nm), puis un monochromateur, la cuve contenant l'échantillon et une photodiode qui évalue la lumière transmise par rapport à la lumière initiale.

Le détecteur à barrette de diodes (*DAD Diode Array Detector*, en anglais) UV-Visible (190-800 nm) est présenté dans la figure 22. Il permet l'enregistrement simultané du spectre d'absorption de chaque molécule détectée, que l'on comparera à celui de l'échantillon, réalisé dans les mêmes conditions (phase mobile, concentration...). On se rendra compte facilement si le pic chromatographique étudié n'est pas coélué.

Les principaux inconvénients de cette méthode spectrophotométrique sont que :

- l'échantillon doit absorber dans le domaine de l'UV-Visible (par exemple, les dérivés aromatiques, les dérivés carbonylés...) ;
- le solvant d'élution ne doit pas absorber dans la zone correspondant à l'échantillon à analyser. Les solvants chloroforme, benzène, pyridine et acétone absorbent respectivement jusqu'à 250, 280, 300 et 330 nm. Les solvants eau,

hexane, heptane, méthanol et acétonitrile n'absorbent pas dans le domaine de 200 à 800 nm.

Le dosage de la molécule se fera à sa longueur d'onde maximale d'absorption (λ_{max}), grâce à la loi de Beer-Lambert : $A = \varepsilon \times c \times l$.

A = absorbance ou densité optique (en unité d'absorbance UA) est le cologarithme du rapport de la lumière transmise par la lumière initiale ; ε = coefficient d'extinction moléculaire (en $\text{mole}^{-1} \times \text{L} \times \text{cm}^{-1}$) ; c = concentration du soluté (en $\text{mol} \times \text{L}^{-1}$) ; l = trajet optique ou épaisseur de la cuve du spectrophotomètre (en cm). Au préalable, la gamme d'étalonnage est réalisée avant de doser l'échantillon.

Dans le cas où plusieurs composés du mélange doivent être dosés simultanément, après leur séparation chromatographique, dans les meilleures conditions possibles et avec la plus grande sensibilité, il est nécessaire pour chacun d'eux de se placer à leur longueur d'onde maximale spécifique.

Le fluorimètre présente une sensibilité environ mille fois plus grande que le spectrophotomètre UV-Visible. Seules les molécules, qui absorbent en UV et qui peuvent fluorescer, sont détectées. L'appareil est équipé d'une lampe au xénon. Le rayon lumineux transmis est détecté selon un angle de 90° par rapport au rayon initial, à l'inverse du spectrophotomètre, où il est dans le même prolongement que la lumière incidente.

Pour les molécules n'absorbant pas dans l'UV et le visible, on peut envisager le réfractomètre différentiel qui est considéré comme un détecteur universel mais peu sensible et le détecteur à diffusion de lumière. Les méthodes électro-chimiques (ampérométrie, conductimétrie et polarographie) peuvent être aussi envisagées ; elles sont très sensibles mais leur fonctionnement est délicat.

Enfin, le spectromètre de masse présente aujourd'hui le plus d'intérêt. Plusieurs techniques et des méthodes d'ionisation existent, notamment l'ionisation chimique.

Principe de la séparation

Les solutés analysés doivent être parfaitement solubles dans la phase mobile et les solvants assez volatils dans le cas du couplage avec le spectromètre de masse.

Dans le cas d'une phase stationnaire polaire et d'un éluant apolaire, le soluté peu polaire est élué avant le soluté polaire.

Dans le cas d'une phase stationnaire apolaire (par exemple, silice greffée avec des chaînes en C8 ou C18) et une phase mobile polaire, l'ordre d'élution est inversé ; c'est le soluté polaire qui migre en premier.

La polarité de la phase mobile peut être modulée par la réalisation de mélanges de solvants (acétonitrile, méthanol, eau...) avec des compositions variables en fonction de la polarité des solutés du mélange à séparer. Quelques solvants courants sont classés par ordre croissant de polarité : hexane < chloroforme < éthanol < méthanol < acétonitrile < eau.

Les mêmes études théoriques que celles exposées pour la CPG et pour la chromatographie d'élution (notamment celles sur la résolution, sur l'efficacité des colonnes, sur les méthodes de dosage), présentées avant, sont valables pour la CLHP.

Applications

La CLHP est indiquée surtout pour les molécules non volatilisables, elle est très utilisée pour le contrôle des médicaments. Les applications pour les huiles essentielles sont peu nombreuses. D'une part, l'efficacité des colonnes en CPG est bien meilleure que celles de la CLHP, d'autre part, les huiles essentielles courantes, facilement volatilisables, seront analysées le plus souvent par CPG. Si l'on considère des huiles essentielles riches en terpènes peu volatilisables (diterpènes, triterpènes...), mais également des extraits de végétaux ou des mousses contenant des allergènes, la CLHP sera plus adaptée.

Références

1. Mahuzier G, Hamon M, Ferrier D, Prognon P (1999) Chimie Analytique, tome 2 « Méthodes de séparation », collection Abrégés de Pharmacie, 3^e édition, Masson, Paris
2. Rouessac F et A (2000) Analyse chimique – Méthodes et techniques instrumentales modernes, 5^e édition, Dunod, Paris
3. Arpino P, Prévôt A, Serpinet J et al. (1995) Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse, Tranchant J (dir.), préface de Kovats E, 4^e édition, Masson, Paris
4. <http://www.123bio.net/cours/chromato/gaz.html>
5. <http://www.rocler.qc/pdubreui/chromatographie/CG/chroma2.html>
6. http://www.rocler.qc.ca/pdubreui/masse/Ms1/spectro_masse1.html
7. Fattarsi K, Mikail C, Abou L et al. (2011) Étude par CPG-SM d'allergènes volatils dans les fragrances et autres ingrédients destinés à la cosmétique. Phytothérapie 9: 126-35
8. Norme française, NF ISO 11024 (février 1999). « Directives générales concernant les profils chromatographiques ». 11024-1, partie 1 : élaboration des profils chromatographiques pour la présentation dans les normes ; 11024-2, partie 2 : utilisation des profils chromatographiques des échantillons d'huiles essentielles.
9. Directive 2003/15/CE of European Parliament and Council relating to cosmetic products of 27 February 2003, Official Journal of the European Union of 11.03.2003, L 66/26-35.
10. <http://dalmeida.chez.com/cours/ccm/index.htm>
11. <http://atechimie.univ-lille1.fr/Techniques/CLHP/Principe-fonctionnement>
12. http://www.culture.gouv.fr/culture/conservation/fr/methodes/chrom_07.htm#Injecteur

Après avoir présenté les différents contrôles qui devraient être réalisés sur les huiles essentielles et avant d'aborder les chapitres suivants traitant de l'aromathérapie, nous exposons cet avant-propos : *entre Science et Tradition pour une application médicale raisonnée.*

Cher lecteurs, médecins et pharmaciens, chercheurs et universitaires, professionnels des parfums et arômes, des cosmétiques, des compléments alimentaires et autres professions, amateurs éclairés ou juste passionnés, avant de rentrer dans le vif du sujet, il est préférable de préciser quelques points et d'expliquer notre approche du sujet.

1. *L'aromathérapie est l'utilisation d'huiles essentielles (HE) pour la prévention et le traitement de certains symptômes et de pathologies. Comme on l'a vu dans les chapitres précédents, celles-ci sont obtenues par une technique particulière d'obtention des plantes, appelée « distillation ». Ce qui nous conduit à comprendre que l'aromathérapie fait partie du vaste ensemble de la thérapie par les plantes : la phytothérapie.*

2. *Cette première notion nous amène à pouvoir associer, dans des formulaires divers (voir Formulaire thérapeutique, chapitre 8), HE et autres types d'extraits de plante, parfois issus de la même plante mais possédant des activités différentes.*

On peut prendre pour exemple une formule d'émulsion de massage pour la douleur qui pourrait associer : l'HE de romarin (Tunisie ou Maroc), à activité antalgique et anti-inflammatoire (présence de 1,8-cinéole et de camphre) (voir chapitre 5, Pharmacologie des HE) et un extrait lipophile de feuilles de romarin (toute origine confondue) titré en acide carnosique, chlorogénique et ursolique, participant à la lutte contre l'inflammation par piégeage des radicaux libres issus, par exemple, de la dégranulation des mastocytes.

3. *On entend souvent parler de « médecine douce », « naturelle », « inoffensive », de la part des tenants de l'aromathérapie et des médecines naturelles. Sachez qu'il n'y a pas de médecine douce, il n'y a que Médecine. Car, quelle que soit la façon dont on intervient sur le corps et la psychologie humaine pour contrôler les symptômes et les maladies, le seul fait d'obtenir une réaction (positive ou négative) implique forcément une interaction avec l'organisme pouvant conduire aussi à des effets délétères. On admet cependant que les effets toxiques diffèrent grandement selon la méthode et/ou les molécules employées.*

4. *Dans un même ordre d'idée, on entend, aussi très souvent, la célèbre phrase : « je ne veux pas d'allopathie, je veux de la phytothérapie ». En termes de « philosophie » de soin, on peut distinguer dans notre culture occidentale, deux grands courants :*

– l'allopathie ou médecine des contraires (ce que nous appelons médecine Anti-) où, à un symptôme donné, on administre une substance qui annulera le symptôme ; on verra dans le chapitre 5, « Pharmacologie des HE », que les molécules aromatiques et les métabolites secondaires sont des Anti-.

Prenons pour exemple la comparaison entre l'acide acétylsalicylique (aspirine) et le salicylate de méthyle (issu entre autres des HE de wintergreen) qui sont tous deux des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et qui possèdent le même mécanisme d'action, et par conséquent, les mêmes propriétés thérapeutiques et toxicologiques ;

– l'homéopathie ou médecine des semblables, impliquant qu'une substance, provoquant un symptôme précis à une concentration pondérale donnée, puisse lutter contre le même symptôme à une concentration amplement diluée et dynamisée. Mais ceci est une autre histoire.

5. En ce qui concerne le travail présenté dans les chapitres suivants, notre approche du sujet est la suivante :

- Seule l'activité pharmacologique générale des huiles essentielles et des substances aromatiques sur l'être humain fera l'objet de ce livre. Il ne sera question ni de médecine vétérinaire, ni de cosmétique, ni d'étude sur l'activité phytosanitaire des HE.
- En premier lieu, il n'est pas logique en matière de pharmacologie et de toxicologie de parler d'une HE sans impliquer ses constituants que l'on désignera par « substance aromatique » ou « métabolite secondaire ».

Une HE n'a, dans ces domaines-là, aucune réalité. Ce n'est pas, par exemple, l'HE de citron zeste qui subira le passage hépatique et la transformation par les métabolismes de phase I et de phase II ; ce sont le limonène et les autres constituants de l'HE. D'où la difficulté pour les chercheurs et les autorités de tutelle d'appréhender dans sa totalité l'activité pharmacologique et toxicologique d'une HE ; d'autant plus que les métabolites secondaires sont parfois si nombreux et si proches physicochimiquement qu'une compétition au niveau des sites biologiques est plus que probable (voir le chapitre 7, « Toxicologie »). C'est pour cela, que les HE apparaîtront parfois en filigrane pour laisser la scène à leurs constituants.

• Les HE seront présentées en fonction du potentiel de leurs propriétés pharmacologiques adaptées à la situation pathologique et nous ne donnerons aucune formule pondérale et des posologies toutes faites (voir le chapitre 8, « Formulaire »). Les HE sont des armes thérapeutiques efficaces pour des préparations magistrales, réalisées par un pharmacien, destinées à un individu précis dans le cadre d'une pathologie précise, diagnostiquée par un médecin.

• Il n'y aura pas de monographie générale reprenant toutes les HE utilisées en aromathérapie. En revanche, dans les chapitres 5, « Pharmacologie » et 8, « Formulaire », des tableaux simplifiés mais précis reprendront les HE particulièrement utilisées dans les cas étudiés. Toutes vos HE préférées ne s'y trouveront pas, car il a fallu faire un choix.

• Le pourcentage précis des substances aromatiques majoritaires ou importantes du point de vue pharmacologique présentes dans les HE sera rarement donné. Ceci pour deux raisons :

– ce pourcentage ne peut être précis, car il est soumis à une variation en fonction du lieu et des méthodes de culture, du climat, de la récolte et des transformations après la récolte, du processus de distillation... Il faut se référer d'une manière globale aux normes existantes ;

– pour que l'aromathérapie puisse un jour prendre sa place dans les protocoles thérapeutiques officiels, il faut une rigueur de tous les instants. Celle-ci doit commencer par la connaissance, la plus précise possible, de la constitution de l'HE utilisée, par l'étude de son profil chromatographique.

- *Toutes les HE et substances aromatiques présentées comme ayant une activité sur tel ou tel phénomène pathologique ou biologique ne possèdent pas une bibliographie scientifique ; certaines seront mentionnées, car malgré l'absence ou le peu de preuve, leur utilisation traditionnelle, depuis les travaux du cardinal Vitalis de Furne de Bâle, de Taddeo Alderotti, d'Arnold de Bachuone de Villeneuve et de Raymundus Lullus (fin du XIII^e, début du XIV^e siècle) n'a cessé de croître et est pour nous une preuve indéniable de leur activité. Un vieil ami et maître traditionnel ivoirien disait « Ton évidence scientifique avec tes éprouvettes et tes cobayes, sur quelques mois, voire quelques années, n'est qu'illusion par rapport à mon évidence clinique, sur humains, animaux et cultures, depuis la nuit des temps ».*
- *La partie galénique traitera des préparations réalisées à l'officine dans le cadre de prescriptions médicales ou de conseil pharmaceutique (avant la nouvelle législation). L'aide à la prescription pour les médecins, ne peut s'appuyer, comme la médecine de synthèse, sur des dossiers pharmacologiques et toxicologiques établis pour chaque HE. Elle reposera néanmoins, sur une expérience de plus de 25 ans et d'une étude de milliers d'ordonnances médicales en aromathérapie.*

Il ne nous reste plus qu'à vous souhaiter une riche lecture pleine d'enseignements.

Pharmacologie

Propriétés pharmacologiques générales des huiles essentielles et de leurs constituants

Le but de ce chapitre est d'expliquer à la lumière de tests d'activité, l'utilisation traditionnelle des HE. Seule l'activité pharmacologique générale des huiles essentielles et des substances aromatiques sur l'être humain fera l'objet de ce chapitre. La bibliographie fait référence à des études *in vitro*, *in vivo* ou à des essais cliniques humains ; on se reportera aux références bibliographiques pour plus de précision. Un compendium d'aromathérapie clôturera, si nécessaire, l'étude de chaque grande famille pharmacologique. Ce compendium tiendra compte des HE évoquées dans les chapitres, mais aussi de celles utilisées en pratique quotidienne, sans réel fondement « scientifique », car l'arsenal thérapeutique de la phyto-aromathérapie est bien plus vaste et s'appuie, non seulement sur ce que nos amis anglo-saxons appellent *Evidence Based Medicine* mais aussi, sur une tradition bientôt millénaire de l'utilisation des HE en thérapeutique.

Étude sur les potentialités anticarcinogéniques des huiles essentielles

Les aliments d'origine végétale sont riches en métabolites secondaires, notamment issus de la voie du mévalonate. Depuis une vingtaine d'année, les chercheurs se sont penchés sur les possibles propriétés chémopréventives et antiprolifératives de ces substances et notamment des terpénoïdes. On distingue deux types d'activité anticarcinogénétiques [1] :

- une activité d'inhibition de la carcinogenèse en bloquant le processus dans sa phase d'initiation, en empêchant la formation de carcinogènes à partir de leurs précurseurs et en empêchant les carcinogènes chimiques formés d'atteindre ou de réagir avec la cible (chémoprévention) ;
- une activité de suppression en réprimant la prolifération dans les cellules exposées au carcinogène.

L'activité est généralement attribuée à une huile essentielle au travers de la présence de l'un ou de plusieurs de ses constituants principaux et de leurs métabolites après biotransformation chez l'Homme et l'animal.

Le *d*-limonène et ses métabolites, l'alcool périllique, l'acide périllique et son ester méthylique

Le *d*-limonène induit la phase I de la biotransformation des xénobiotiques et empêche l'interaction des carcinogènes chimiques avec l'ADN et la phase II en augmentant l'activité de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) chez le rat [2, 3].

L'ester méthylique de l'acide périllique serait un possible inhibiteur de l'isoprénylation (ajout de groupe farnésyl ou géranyl à l'extrémité libre d'un acide carboxylique d'une protéine) de certaines protéines cellulaires [4]. La mise en évidence de ce mécanisme d'action du limonène a ouvert la voie à la recherche et la préparation d'inhibiteurs de cette transformation [5].

L'alcool périllique est un inhibiteur de la farnésyl transférase et s'avère efficace sur certaines lignées cellulaires cancéreuses :

- dans le cancer du poumon chez la souris, il montre 22 % de réduction dans l'incidence des tumeurs et 58 % de réduction de la multiplication de ces tumeurs [6-11] ;
- il réduit *in vivo* (hamster) la croissance de tumeurs pancréatiques (50 %), et sur 16 % des animaux testés, il provoque une régression totale [12-17] ;
- il inhibe aussi l'incidence et la multiplication de l'adénocarcinome invasif du côlon et provoque l'apoptose des cellules cancéreuses du côlon ainsi bien que celles du pancréas [18-22] ;
- il serait aussi protecteur vis-à-vis de la croissance de tumeurs hépatiques après exposition à la diéthylnitrosamine [23].

Au vu des résultats ci-dessus, le *d*-limonène et par extension ses métabolites de biotransformation ont été testés dans des essais en phase clinique I sur des patients atteints de cancers [24-26].

Source

Le *d*-limonène est le constituant principal des fruits et des huiles essentielles obtenues par expression ou par distillation de zestes de fruits appartenant au genre *Citrus* : l'orange douce (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), le pamplemousse (*Citrus paradisi* Macf.), le citron (*Citrus limon* (L.) Burm.f.), la limette (*Citrus limetta* Risso), la mandarine (*Citrus reticulata* Blanco), le cédrat (*Citrus medica* L. var. *vulgaris* Risso), le yuzu (*Citrus junos* Tanaka). Le *d*-limonène se retrouve aussi en quantité importante dans les HE d'aneth graine (*Anethum graveolens* L.), de graine de carvi (*Carum carvi* L.), de graine de céleri (*Apium graveolens* L.), de résine d'élémi (*Canarium luzonicum* (Miqu.) A. Gray), de baie du poivre du Sichuan (*Zanthoxylum bungeanum* Maxim.), d'aiguille du sapin argenté (*Abies alba* Mill.), de partie aérienne fleurie de vergerette du Canada (*Erigeron canadensis* L.).

L'alcool périllique est beaucoup moins répandu et se retrouve dans l'huile essentielle de feuille de périlla (*Perilla frutescens* L. Britton), de partie aérienne fleurie de gingergrass (*Cymbopogon martinii* (Roxburgh) Will. Watson var. *sofia*).

L'avis de l'homme de l'Art

Guérir certains cancers avec des huiles essentielles riches en *d*-limonène relève de l'utopie. Liposoluble, le *d*-limonène s'accumule dans le tissu adipeux après administration orale [27] ; il pourrait s'avérer judicieux de l'inclure dans la diète, sous forme de limonade ou d'orangeade pour aider à la chémoprévention de tissus riches en graisse tels les glandes mammaires. Au Japon et en Asie du Sud-Est, les

graines et les feuilles de Périlla (*shiso*) sont régulièrement consommées comme salade, condiment et aromate. Attention, le terme *shiso* recouvre plusieurs sous-espèces très différentes par leur aspect, leurs propriétés et leur usage, il est impératif de distinguer les 7 taxons sino-japonais qui composent cette espèce, constitués par trois variétés et quatre formes (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Shiso>).

Le géraniol

Le géraniol a été évalué comme agent de chémoprévention vis-à-vis de carcinogenèse rénale induite *in vitro*. L'étude a porté sur :

- la molécule 1 (KIM-1), un des biomarqueurs de lésions tubulaires proximale ;
- l'activité du système enzymatique dédié à la métabolisation des xénobiotiques ;
- le statut REDOX ;
- la protéine P53 ;
- l'inflammation ;
- la prolifération cellulaire anarchique ;
- l'apoptose des cellules tumorale dans le tissu rénal.

Il semblerait que le géraniol agisse par la modulation de plusieurs voies moléculaires rénales [28] :

- chémoprévention vis-à-vis du cancer du côlon induite par la diméthylhydrazine [29] ;
- induit l'apoptose *in vitro* et sur culture cellulaire de la lignée cellulaire prostatique PC-3 [30] ;
- chémoprévention de l'hépatocarcinogenèse par induction de l'apoptose et inhibition de l'activation du RhoA (*Ras homolog gene family, member A*) [31-33].

Source

Le géraniol est le constituant principal de l'HE de plante coupée pré-fanée de la monarde chémotype géraniol (*Monarda fistulosa* L. var. *menthaefolia* (Graham) Fernald. forma « sweet »), de partie aérienne fleurie du palmarosa (*Cymbopogon martinii* (Roxburgh) Will. Watson var. *motia*) et se retrouve au-dessus de 10 % dans les HE de partie aérienne fleurie de la citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus* Jowitt) et de Ceylan (*Cymbopogon nardus* (L.) var. *lenabattu* Stapf.), de fleur fraîche de la rose de Damas (*Rosa damascena* Miller var. *trigintipetala* Dieck), de partie aérienne du géranium d'Égypte (*Pelargonium graveolens* l'Herit. Ex Aiton) et du géranium de Chine (*Pelargonium x asperum* Ehrh. Ex Willd).

L'avis de l'homme de l'Art

Contrairement aux essences d'agrume, les plantes contenant du géraniol ne sont pas forcément alimentaires ce qui fait que, s'ajoutant au fait que nous manquons de recul, leur utilisation en aromathérapie pour la chémoprévention de la cancérogenèse chimique semble prématurée.

La thymoquinone

C'est un agent prometteur prophylactique contre la carcinogenèse chimique et la toxicité par induction d'enzymes de détoxification (quinone réductase et glutathion transférase [34]). C'est aussi un agent anti-microtubule en ciblant directement l' α/β tubuline protéine dans les cellules cancéreuses [35]. Cette activité peut s'exercer entre autres, sur des lignées pancréatiques [36], mammaires [37] et hépatiques [38].

Source

La thymoquinone, peu fréquente dans les huiles essentielles, se retrouve dans l'HE de semence de nigelle de Damas (*Nigella damascena* L.) et de nigelle cultivée (*Nigella sativa* L.).

Elle est aussi présente dans les huiles fixes de ces espèces et dans des extraits plus techniques obtenus soit par extraction au dioxyde de carbone en phase super-critique [39] soit par extraction à l'eau sub-critique [40].

L'avis de l'homme de l'Art

Les graines de nigelle cultivée, grâce à leur arôme citronné et légèrement piquant, restent présentes dans de nombreuses cuisines comme en Inde où elles agrémentent les naans (pains traditionnels), le riz, les salades, le poisson... Elles rentrent aussi au Bengale, dans la composition du Panch phoron contenant à parties égales, cumin, fenouil, moutarde, fenugrec et nigelle cultivée.

La nigelle de Damas et ses cultivars ne sont cultivés qu'à des fins ornementales. Les graines de cette espèce seraient toxiques par présence de damascénine et de damascénone.

L'utilisation de leur HE à des fins de chémoprévention semble utopique (nigelle cultivée) et dangereuse (nigelle de Damas). L'huile végétale de nigelle cultivée par sa teneur en thymoquinone semble proposer une alternative intéressante.

Compendium de phyto-aromathérapie sur la chémoprévention

Première cause de mortalité, le cancer touche en France chaque année 150 000 personnes dont 56 % âgées de moins de 74 ans. On associe depuis longtemps cancer et type d'alimentation. Dans leur grande majorité, les études épidémiologiques montrent un effet protecteur plus ou moins important d'une alimentation riche en fruits et légumes, imputé à des constituants non nutritifs tels que :

- les caroténoïdes (carotène, lycopène...) présents dans les carottes, les tomates, les brocolis, les choux, les céleris, les épinards, les abricots, les melons...;
- les polyphénols (flavonoïdes, tanins) présents dans les légumes, les agrumes, le thé, le café, le vin ;
- les indoles, dithiolthiones, isothiocyanates présents dans les légumes de la famille des crucifères (choux...) ;
- les sulfures d'allyle présents dans l'ail, les oignons, les poireaux ;
- les substances aromatiques.

Ces composés présentent une activité de chémoprévention dans des modèles expérimentaux *in vitro* et inhiberaient l'apparition de cancers chimiquement induits chez l'animal. Ingérés en quantité non négligeable par les individus consommant beaucoup de fruits et de légumes, ils exerceraient leur effet protecteur par une action antimutagène, antioxydante et anti-inflammatoire. En plus d'une alimentation équilibrée, l'apport en phyto-aromathérapie d'un suivi médical pourrait se concevoir dans la formulation magistrale de compléments nutritionnels associant certaines huiles essentielles à des extraits hydriques ou hydroalcooliques de plantes ou champignons selon le tableau IV.

Tableau IV – Constituants d'intérêt d'huiles essentielles et d'extraits de plantes.

Huile essentielle – Constituant(s) d'intérêt	Extrait de plante – Constituant(s) d'intérêt
Toutes les HE de zeste de Citrus – limonène	Romarin – acide rosmarinique, acide ursolique, acide carnosique.
Palmarosa - géraniol	Rooibos – flavonoïdes, aspalanthine
Huile végétale de nigelle cultivée	Shiitaké - polysaccharides
	Reishi- polysaccharides
	Vigne - resvératrol
	Fruits rouges - flavonoïdes
	Ail, oignon – isothiocyanates
	Extrait sec de Yuzu fruit

Une formulation type pourrait se concevoir en associant, HE d'orange douce ou de citron, extrait sec de romarin, extrait sec de cassis baie et shiitake par exemple. La balance ici penche plutôt pour l'utilisation en chémoprévention d'extraits non aromatiques, potentiellement moins toxiques et plus aisés pour une utilisation sur le long terme. L'utilisation des substances aromatiques dans ce cas précis de la protection vis-à-vis de la cancérogenèse chimique ne peut se concevoir réellement qu'au travers de l'alimentation (citronnades, orangeades, fruits, épices...).

Étude sur les potentialités antinociceptives des huiles essentielles et de leurs constituants

La nociception

Stimulus nociceptif

Un stimulus est dit nociceptif lorsqu'il est capable de produire une lésion tissulaire (stimulus qui porte atteinte à l'intégrité de l'organisme).

Nocicepteurs

Les nocicepteurs sont des terminaisons libres, amyéliniques ou faiblement myélinisées, de neurones sensoriels primaires. Ils sont sensibles aux agents chimiques produits et libérés par des cellules proches de la stimulation nociceptive et sont distincts des récepteurs de la sensibilité générale (corpuscule de Pacini, corpuscule de Messner, corpuscule de Ruffini et disque de Merkel). Ils sont classés en deux groupes fonctionnellement distincts : ceux qui répondent à des stimulations mécaniques intenses et ceux qui répondent à d'autres types de stimuli nociceptifs :

- les nocicepteurs-mécanorécepteurs répondent à des stimuli mécaniques intenses. La partie réceptrice est représentée par les terminaisons libres d'axones amyéliniques appelées fibres Ad. Leur champ récepteur est d'environ 2-3 mm ;
- les nocicepteurs polymodaux sont les terminaisons libres d'axones amyéliniques très fins appelés fibre « C ». Ces récepteurs répondent non seulement à des stimuli mécaniques intenses mais aussi à la chaleur (45-60 °C) et à des stimuli chimiques nociceptifs.

Les nocicepteurs sont localisés dans les tissus cutanés, musculaires striés, musculaires lisses (viscères, vaisseaux), articulaires, osseux.

Lemon-grass, citral et citronellal

L'huile essentielle de feuilles de *Cymbopogon citratus* augmente le temps de réaction aux stimuli thermiques à la fois après administration orale (25 mg/kg) et intrapéritonéale (25-100 mg/kg) et inhibe fortement (50-200 mg/kg, *po* ou *ip*) les contorsions induites dans les modèles de nociception viscérale induite par l'acide acétique chez la souris. Dans le test au formol (50 et 200 mg/kg, *ip*), elle a inhibé préférentiellement la deuxième phase de la réponse, provoquant des inhibitions de 100 et de 48 % respectivement à 200 mg/kg, *ip* et 100 mg/kg, *po*. La naloxone, antagoniste des opioïdes, bloque l'effet antinociceptif central de l'HE, ce qui suggère aussi que l'HE agit à la fois aux niveaux central et périphérique [41].

Le citral (néral + géranial), constituant majoritaire du lemon-grass, a été testé en association avec le naproxifène (anti-inflammatoire non stéroïdien) sur la nociception et les lésions gastriques chez le rat. L'activité antalgique a augmenté alors que l'agressivité de l'AINS sur la muqueuse est réduite [42-43].

Le citronellal (100 et 200 mg/kg, *ip*) réduit significativement chez la souris le nombre de contorsions dans le test à l'acide acétique et le nombre de léchage de patte pendant la phase 1 (47,0 et 66,8 %) et la phase 2 (71,1 et 79,2 %) dans le test au formol, comparé aux groupes de contrôle. De plus, le test à la plaque chauffante a montré une activité analgésique centrale [44]. Le citronellal montre la même efficacité au test inducteur de nociception orofaciale à la formaline, la capsaicine, et au glutamate chez la souris [45, 45bis].

Source

Le néral et le géranial sont les constituants principaux des lemon-grass (*Cymbopogon flexuosus* Stapf), lemon-grass ou verveine des Indes orientales et (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.) lemon-grass des Indes occidentales. On les retrouve aussi en grande quantité dans la litsée citronnée (*Litsea cubeba* (Lour.) Persoon), la verveine (*Aloysia triphylla* (l'Herit.) Britton) plus connue sous le nom (*Lippia citriodora* (Cav) Kunth) et la mélisse (*Melissa officinalis* L.), le rameau fraîchement taillé de myrte citronné (*Backhousia citriodora* F. Muell). Le citronnellal est le constituant principal de l'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora* Hook.f.) et du petit grain combava (*Citrus hystrix* D.C.) et se retrouve dans une moindre mesure dans la citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus* Jowitt).

L'avis de l'homme de l'Art

Les HE contenant en quantité importante des aldéhydes monoterpéniques aliphatiques, revendiquent depuis longtemps, leur activité antalgique sans que les utilisateurs sachent réellement qu'en plus de leur action centrale, elles exercent une action privilégiée sur les nocicepteurs.

Si la mélisse et la verveine sont peu utilisées dans ce cadre, à cause de leur prix, lemon-grass, litsée citronnée, eucalyptus citronné et citronnelle de Java font partie des classiques de l'aromathérapie antalgique. L'utilisation se fait par voie externe, soit pure, soit diluée dans une huile ou dans une forme galénique précise (gel, émulsion, etc.) et souvent associé à d'autres molécules antinociceptives et/ou anti-inflammatoires. La voie interne, réservée à la prescription médicale, accompagne assez fréquemment la prise d'AINS afin d'en augmenter l'activité et d'en réduire l'impact sur la muqueuse gastrique.

(-)- α -bisabolol, candeia, matricaire

L'(-)- α -bisabolol a démontré une activité antinociceptive dans les modèles de nociception viscérale induite par l'acide acétique et dans la deuxième phase de l'épreuve de nociception induite par l'administration intraplantaire de formol. Il n'a eu aucun effet dans un modèle de nociception thermique en utilisant une plaque chauffante, mais a réussi à diminuer l'hypernociception inflammatoire provoquée par la carragénine. Ces résultats suggèrent que l'action antinociceptive de l'(-)- α -bisabolol serait aussi liée au processus inflammatoire. L'(-)- α -bisabolol réduit la migration des leucocytes, les épanchements protéiques et la quantité de TNF- α au niveau de la cavité péritoneale lors du test à la carragénine. De plus, il réduit la dégranulation des neutrophiles provoquée par le phorbol-myristate-acétate [46].

L'HE d'*Eremanthus erythropappus* s'est montré fortement antinociceptive dans les modèles de nociception viscérale induite par l'acide acétique, dans les deux phases du test au formol et dans le test à la plaque chauffante [47].

Source

L'HE de candeia (*Eremanthus erythropappus* (DC.) MacLeish synonyme *Vanillosmopsis erythropappa* (DC.) Sch. Bip.) contient la plus forte proportion d'(-)- α -bisabolol (supérieur à 90 %) et est appelée parfois « bisabolol naturel ».

D'autres HE en sont aussi pourvues : la sauge à feuille étroite, *Salvia stenophylla* Burch ex Benth (autour de 30 %) ; l'achillée millefeuille, *Achillea millefolium* L. originaire d'Iran (environ 20 %) ; la camomille allemande, *Matricaria recutita* L. (7-8 %).

L'avis de l'homme de l'Art

Les sesquiterpénols et les HE en contenant, revendiquent depuis longtemps une activité antalgique nociceptive et aussi anti-inflammatoire, plus au niveau viscéral que cutané.

L'(-)- α -bisabolol et les HE en contenant sont depuis toujours utilisés en cosmétique, médecine et aromathérapie pour leur activité anti-inflammatoire et antinociceptive.

La matricaire (dont l'activité est aussi apportée par le chamazulène) et le candeia (dans une moindre mesure) sont de tous les cocktails antalgiques et anti-inflammatoires, que ce soit par voie externe ou *per os*, souvent utilisés dans les manifestations inflammatoires et algiques des allergies cutanées et les dermatoses de type eczéma ou psoriasis ainsi que dans de nombreuses algies et inflammations muqueuses et viscérales.

(-)-linalol

Des études récentes suggèrent que le (-)-linalol a des propriétés anti-inflammatoires, antihyperalgiques et antinociceptives dans différents modèles animaux.

Le mode d'action semble impliquer :

- les récepteurs ionotropiques du glutamate (AMPA, NMDA et kainate) [48] ;
- les récepteurs A1 et adénosine A2A [49] ;
- la production et la libération du NO par des mécanismes où les systèmes cholinergiques et glutamatergiques sont impliqués [49, 50].

Source

Les HE contenant linalol (+) et/ou linalol (–) sont légions : feuille de shiuarier du Japon (*Cinnamomum camphora* Sieb. Var. *linaloolifera* Fujita) ; bois de rose Brésil (*Aniba rosaedora* Ducke var. *amazonica*) difficilement disponible grâce aux accords CITES ; bois de rose Cayenne (*Aniba rosaedora* Ducke - 80-95 %) *idem* ; coriandre semence mûre (*Coriandrum sativum* L. - 65-78 %) ; lavande aspic (*Lavandula spica* DC - environ 42 %) ; lavande fine (*Lavandula vera* DC - 25-38 %) ; lavandin clone abrial (*Lavandula hybrida* Reverchon clone abrial - 32-37 %) ; néroli bigarade (*Citrus aurantium* L. var. *amara*) ; lavandin clone grossio (*Lavandula hybrida* Reverchon clone grossio - 30-35 %) ; lavandin clone super (*Lavandula hybrida* Reverchon clone super - 29-32 %).

L'avis de l'homme de l'Art

L'activité anti-inflammatoire et antalgique, attribuée à la lavande et à d'autres HE possédant cet ester, est en fait due en grande partie au linalol, surtout si l'on sait qu'au travers de la peau ou *per os*, l'acétate de linalyle est métabolisé, entre autres, en linalol. (Se reporter au paragraphe « Ester terpéniques et leurs HE », ci-après).

Cas particulier des TRP « *transient receptor potential* » – HE et molécules aromatiques agonistes et antagonistes

Les TRP sont des canaux ioniques impliqués dans la transmission d'informations du monde extérieur vers le domaine cellulaire. Dans le cadre de l'aromathérapie, nous sommes plus particulièrement intéressés par les thermo TRP qui sont une sous-famille thermosensible de ces canaux. Ces thermorécepteurs, TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8 et TRPA1, sont exprimés dans les neurones sensoriels (en particulier les neurones sensoriels nociceptifs) et les cellules non neuronales (kératinocytes, mastocytes) de la peau et sont activés et ou sensibilisés par des médiateurs chimiques et physiques, qui participent à la thermosensation et à la thermorégulation, de sorte qu'ils sont des acteurs clés dans la pathogénie du prurit ou de la douleur. Ils sont également impliqués dans l'inflammation neurogène cutanée et donc considérés comme des cibles moléculaires pour le traitement de l'inflammation cutanée, du prurit et de la douleur [51]. Les thermorécepteurs ont des températures d'activation s'étalant sur une grande échelle entre deux extrémités nociceptives (TRPA1 – seuil inférieur 17 °C et TRPV2 – seuil supérieur 52 °C).

Deux constituants principaux de certaines HE sont des agonistes de certains de ces thermorécepteurs, ce qui leur permet d'exciter et de désensibiliser les nerfs sensoriels.

Le menthol est un agoniste du TRPM8 (*Transient Receptor Potential Melastatin* sous-type 8) thermorécepteur permettant la détection du froid chez les mammifères. L'activation du TRPM8 par le froid ou le menthol produit chez les rongeurs une profonde analgésie dans des modèles de douleur chronique de type neuropathique [52]. Les produits contenant de la menthe poivrée et/ou du menthol semblent réduire dans les neurones du ganglion rachidien les symptômes de stress dû au froid de l'environnement, notamment l'allodynique au froid [53]. Le menthol par activation du TRPM8 possède une action antiprurigineuse et anesthésique locale par substitution d'une sensation de froid à une douleur ou à un prurit.

Le camphre est un agoniste de TRPV1 (*vanilloid receptor type-1*) tout comme la capsaicine, ou un pH acide et TRPV3 (*vanilloid receptor type-3*). Ces récepteurs sont sensibles à la chaleur ; la température d'activation du TRPV1 se situe à 43 °C, ce qui peut déjà être considéré comme étant du domaine nociceptif. L'application de camphre active TRPV1 moins efficacement que la capsaïcine mais désensibilise plus rapidement et plus complètement. Le camphre inhibe plusieurs autres canaux TRP, y compris le 1 TRPA1 (*ankyrine-repeat TRP*). La désensibilisation des TRPV1 et le blocage des TRPA1 peut expliquer les effets analgésiques du camphre [54, 55].

Source

Le menthol se retrouve principalement dans l'HE de menthe poivrée (*Mentha x piperita* (L) var. *piperita*) et la menthe du Japon (*Mentha arvensis* L. var. *piperascens*).

Le camphre est plus largement distribué : HE de bois de camphrier (*Cinnamomum camphora* (L.) Sieb.), l'armoise herbe blanche chémotype thujone- α - camphre et chémotype chrysanthénone - camphre (*Artemisia herba alba* Asso), le romarin de Tunisie ou du Maroc et le romarin d'Espagne (*Rosmarinus officinalis* L.), la sauge officinale (*Salvia officinalis* L.), la lavande aspic (*Lavandula spica* DC.).

L'avvis de l'homme de l'Art

Le camphre et le menthol ou les HE en contenant sont souvent utilisés en combinaison. Les faits montrent que leur association est plus bénéfique que l'utilisation d'un seul composé, leur capacité d'activation pour l'un des TRP du chaud et pour l'autre des TRP du froid permet une graduation, une amplification et un ajustement de la réponse analgésique et peut-être une moindre toxicité, leur pénétration au travers du *Stratum Corneum* étant diminuée lors d'une application topique conjointe à partir d'un hydrogel [56].

Compendium d'aromathérapie pour le traitement de la douleur

Se reporter au paragraphe « Esters terpéniques et leurs HE » ci-après.

Étude sur les potentialités anti-inflammatoires des huiles essentielles et de leurs constituants

Les HE et substances aromatiques, antinociceptives, possèdent pour la plupart une activité certaine sur le contrôle des médiateurs chimiques de l'inflammation. Il n'est donc pas étonnant de les retrouver dans ce chapitre.

L'inflammation : médiateurs chimiques

L'atteinte physique de l'intégrité cellulaire, ou l'invasion d'agents pathogènes, entraîne une réponse inflammatoire. Les signaux de danger exogène produits par les microorganismes (PAMPs) et les signaux de danger endogène émis par le corps (alarmines) conduisent à la production des médiateurs de l'inflammation. Les molécules produites lors du stress cellulaire (HMGB-1, HSP...) contribuent à l'initiation, au contrôle et à l'entretien de l'inflammation. Les cytokines de l'inflammation (IL-1, TNF) dirigent le processus pendant que l'interféron γ l'amplifie. Les chémokines contribuent au recrutement des leucocytes sur le foyer inflammatoire ; le processus implique aussi la participation de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes) et de radicaux libres (monoxyde d'azote, anion superoxyde).

Les HE agiront préférentiellement au niveau de ces médiateurs.

Aldéhydes monoterpéniques aliphatiques, HE de lemon-grass, citral

Le citral, les HE de lemon-grass et les aldéhydes monoterpéniques aliphatiques, d'une manière générale, possèdent des propriétés anti-inflammatoires par :

- inhibition de la production de cytokines par inhibition du facteur de transcription NF- kappa B [57] ;
- inhibition de la production de NO par la suppression de l'expression de l'iNOS et de l'activation du NF-kappa B [58] ;
- inhibition de la COX-2 [59].

L'administration orale chez l'homme de citral (100-800 mg/kg) a montré une activité anti-inflammatoire sans production de lésions gastriques. Ces résultats ont été comparés avec les effets anti-inflammatoires et les lésions gastriques produites par 30 mg/kg d'indométhacine *per os* [60]. L'association dans une même HE ou dans une même préparation, de citral et de citronellal pourrait augmenter les effets anti-inflammatoires des deux molécules, comme dans le cas de l'HE de fruit de *Cinnamomum insularimontanum* Hayata - citronellal 24,64 %, citral 35,89 % [61].

Source

Le néral et le géranial sont les constituants principaux des lemon-grass (*Cymbopogon flexuosus* Stapf) lemon-grass ou verveine des Indes orientales et (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.) lemon-grass des Indes occidentales. On les retrouve aussi en grande quantité dans la litsée citronnée (*Litsea cubeba* (Lour.) Persoon), la verveine (*Aloysia triphylla* (L'Herit.) Britton plus connue sous le nom *Lippia citriodora* (Cav) Kunth), la mélisse (*Melissa officinalis* L.), le rameau fraîchement taillé de myrte citronnée (*Backhousia citriodora* F Muell).

Le citronellal est le constituant principal de l'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora* Hook.f.) et du petit grain combava (*Citrus hystrix* D.C.) et se retrouve dans une moindre mesure dans la citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus* Jowitt).

L'avis de l'homme de l'Art

Les HE, contenant en quantité importante des aldéhydes monoterpéniques aliphatiques, sont utilisées depuis longtemps, comme anti-inflammatoire par voie externe mais délaissées en tant qu'anti-inflammatoire *per os* alors qu'elles pourraient être facilement associées aux AINS afin d'en augmenter l'activité et d'en diminuer les effets néfastes sur les muqueuses. Si la mélisse et la verveine sont peu utilisés dans ce cadre à cause de leur prix, lemon-grass, litsée citronnée, eucalyptus citronné et citronnelle de Java font partie des classiques de l'aromathérapie antalgique et anti-inflammatoire.

L'eucalyptol (1,8-cinéole) et HE à eucalyptol

L'eucalyptol a comme cible principale les voies aériennes et en plus de ses propriétés anti-inflammatoires il s'avère être myorelaxant (trachée) et antinociceptif [62-64].

L'eucalyptol est un puissant inhibiteur du TNF-alpha et de l'IL-1-bêta et dans une moindre mesure de l'effet chimiotactique des cytokines [65, 66].

Source

De très nombreuses HE possèdent de l'eucalyptol. Nous ne citerons que celles utilisées le plus régulièrement, en pratique quotidienne à l'officine : le cajeput (*Melaleuca leucadendron* L. ou *Melaleuca cajeputii* Roxburg), le niaouli contenant au moins 5 % de viridoflorol (*Melaleuca quinquenervia* (Cav.) S.T.Blake), le romarin de Tunisie ou du Maroc (*Rosmarinus officinalis* L. – autour de 45 %), l'eucalyptus de Smith (*Eucalyptus smithii* RT.Baker), le laurier d'Apollon (*Laurus nobilis* L.), le ravintsara (*Cinnamomum camphora* (L.) Sieb. Chémotype 1,8-cinéole).

L'avis de l'homme de l'Art

Les HE à eucalyptol sont utilisées pour traiter les affections des voies aériennes en tant que mucolytiques et expectorantes. Au vu des études ci-dessus, on s'aperçoit que l'activité anti-inflammatoire et myorelaxante de la molécule, permet de contrôler l'hypersécrétion de mucus (inhibition des cytokines) par les voies respiratoires, suggérant la possible utilisation de ces HE pour réduire les exacerbations de l'asthme, de la sinusite et de la bronchite obstructive chronique. Si la sphère pulmonaire semble être sa cible privilégiée, l'eucalyptol s'avère utile dans les inflammations de l'appareil digestif avec l'utilisation de l'HE de cardamome (*Elettaria cardamomum* White et Maton).

L'eugénol et l'HE à eugénol

L'eugénol, antiagrégant plaquettaire [67, 68], régule ou supprime l'activité de la COX-2, de l'IL-1 β , inhibe l'activation du NF-kappa-B et l'expression de l'iNOS [69-71], quelle que soit la voie d'administration.

Source

L'HE de clou et de feuille de girofle (*Eugenia caryophyllata* Thunb.), de feuille de cannelier (*Cinnamomum verum* J. Presl), de basilic tropical (*Ocimum gratissimum* L.), de Bay Saint-Thomas (*Pimenta racemosa* (Miller) JW Moore), de feuille et de baie de piment (*Pimenta officinalis* Lindley) et dans une moindre mesure dans l'HE de partie aérienne fleurie de Tulsi (*Ocimum sanctum* L.)

L'avis de l'homme de l'Art

En aromathérapie, l'eugénol est souvent comparé à un antibiotique. Cependant, on ne peut expliquer sa grande activité antibactérienne sans l'apport de son génie anti-inflammatoire. Ce qui peut expliquer, entre autres, son action sur la cicatrisation d'ulcères gastriques alors qu'il est réputé caustique pour la peau et les muqueuses et considéré comme un allergène cutané pour la cosmétique [72, 73].

Carbures mono- et sesquiterpéniques

De nombreuses HE riches en carbures monoterpéniques et sesquiterpéniques, sont décrites comme anti-inflammatoires et le sont effectivement en pratique quotidienne. Le *d*-limonène inhibe l'expression de l'iNOS et de la COX-2 [74], la production de cytokines et d'espèces réactives à l'oxygène et inactive la migration des éosinophiles [75] ; l'ar-curcumène et le zingibérène (HE de gingembre – *Zingiber officinale* Roscoe) diminuent le chimiotactisme des leucocytes [76] et influencent à la fois l'immunité à médiation cellulaire et la prolifération non spécifique des lymphocytes T [77]. Le β -caryophyllène, l' α -copaène, le β -bisabolène, l' α -trans-bergamotène et l' α -humulène réduisent le chimiotactisme des leucocytes et inhibent la production de NO comme dans les HE de copahu-*Copaifera officinalis* L. (syn. *Copaifera reticulata* Ducke), *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, et *Copaifera multijuga* Hayne [78, 79]. Ces HE de copahu exercent aussi une action antinociceptive centrale et périphérique [80]. Ces activités se retrouvent quelle que soit la voie d'administration utilisée.

Les furanosesquiterpènes contenues dans les HE de différentes espèces de myrrhe comme *Commiphora erythraea* (Ehrenb.) Engl et *Commiphora myrrha* (Nees) Engler seraient aussi de puissants anti-inflammatoires au travers (peut-être ?) d'une activité anti-oxydante. Si le test au DPPH est à prendre avec précaution [81, 82], nous pencherions plutôt comme Philippe Racine et Benoit Auffray pour une activité de « quenching » de l'oxygène singulet [83].

Source

Très nombreuses. Se référer au texte ci-dessus et aux tableaux de ce chapitre et du chapitre 8, « Formulaire ».

L'avis de l'homme de l'Art

Les HE riches en carbures terpéniques se retrouvent souvent dans des compositions antalgiques et anti-inflammatoires, que ce soit celles issues de conifères (pins, cèdres...) ou d'autres familles végétales.

Ester terpéniques et leurs HE

Les esters terpéniques subissent, dès leur entrée dans l'organisme, un clivage par des estérases, conduisant à leur activation soit par exemple en acide salicylique pour le salicylate de méthyle, soit en linalol pour l'acétate de linalyle. En règle générale, l'ester et son métabolite possèdent à différents degrés le même « génie » d'activité.

Le salicylate de méthyle semble plus analgésique qu'anti-inflammatoire par inhibition sous certaines conditions des canaux TRPV1 et activité anti-nociceptive [84, 85]. En revanche, l'acide salicylique, résultant de la biotransformation du salicylate de méthyle que ce soit par ingestion ou par application cutanée, est aussi le principal métabolite de l'aspirine et possède pratiquement la même activité de type AINS : – analgésique par inhibition de la synthèse des prostaglandines et de la libération de bradykinine ;

- anti-inflammatoire par stabilisation de la membrane lysosomiale, inhibition de l'action des médiateurs chimiques de l'inflammation et de la COX1 et entraînerait une réduction de l'expression de COX2 ;
- antiagrégant plaquettaire par inactivation de la prostaglandine GH synthétase de type I qui catalyse la première étape de la synthèse des prostaglandines. L'acétate de linalyle serait analgésique et anti-inflammatoire sur différents modèles animaux [86, 87]. Pour le linalol se référer au paragraphe « - (-)-linalol ».

Source

Le salicylate de méthyle est dans les HE de wintergreen (*Gaultheria procumbens* L. et *Gaultheria fragrantissima* Wall.), de bouleau noir (*Betula lenta* L.), de Bouleau jaune (*Betula alleghaniensis* Britton).

L'acétate de linalyle est dans la sauge sclarée (*Salvia sclarea* L.), la menthe bergamote (*Mentha citrata* Ehrh.), la lavande officinale (*Lavandula vera* DC.), l'estragon du Cap ou ériocéphale africain (*Eriocaphalus africanus* L.), le petit grain et le néroli bigaradier (*Citrus aurantium* L. ssp. *Amara*), le poivre de Sichuan (*Zanthoxylum bungeanum* Maxim.)...

L'avis de l'homme de l'Art

Les essences de wintergreen sont incontournables en aromathérapie anti-inflammatoire et antalgique, surtout chez les confrères anglo-saxons. En Provence, la panacée s'appelle « lavande », à tel point que si Jésus y était né, les rois mages auraient sûrement remplacé la myrrhe ou l'encens par la lavande. Cette digression pour dire que les HE riches en acétate de linalyle ont été employées de tout temps pour alléger les douleurs et les inflammations.

Compendium d'aromathérapie sur les traitements de la douleur et de l'inflammation

Seules quelques molécules et des huiles essentielles plus ou moins étudiées « scientifiquement » ont été revues dans les chapitres sur la douleur et l'inflammation. Cependant, l'arsenal thérapeutique de l'aromathérapie est bien plus vaste et s'appuie, non seulement sur ce que nos amis anglo-saxons appellent *Evidence Based Medicine* mais aussi sur une tradition bientôt millénaire de l'utilisation des HE en thérapeutique.

Les HE présentées dans les tableaux V à VIII peuvent s'employer, seules ou en combinaison, pures ou diluées ; tout dépendra du but recherché, de la galénique utilisée et de la voie d'application. Le prescripteur devra non seulement tenir compte du tableau clinique, mais aussi de la pharmacodynamique, de la pharmacocinétique, des possibles interactions et des biotransformations (voir chapitre 6, « Pharmacie Galénique »).

Tableau V – Lutte contre les algies en application locale.

Il est conseillé de limiter, dans les produits pour application cutanée destinés à l'enfant de 3 à 6 ans, la présence du camphre, de l'eucalyptol et du menthol aux concentrations maximales à 0,15 % pour le camphre, 1,12 % pour l'eucalyptol, 4,5 % pour le menthol et 4,5 % pour la somme de ces substances. Source : Afssaps. (Se référer au chapitre sur la toxicité des HE.)

Plante et type d'extrait	Dénomination latine	Molécule(s) d'intérêt	Précautions
HE Menthe poivrée feuille	<i>Mentha x piperita</i> (L.) var. <i>piperata</i>	Menthol	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois
HE Menthe du Japon feuille	<i>Mentha arvensis</i> L. var. <i>piperascens</i>	Menthol	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois
HE Romarin origine Tunisie, Maroc ou Espagne parties aériennes fleuries	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Association Camphre - 1,8-cinéole	Max 11 % de camphre dans un mélange. Interdit avant l'âge de 36 mois et sur avis médical avant l'âge de 12 ans, femmes enceintes et allaitantes
HE Camphrier bois	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) Sieb.	Camphre	Max 11 % de camphre dans un mélange. Interdit avant l'âge de 36 mois et sur avis médical avant l'âge de 12 ans, femmes enceintes et allaitantes
HE Wintergreen feuille	<i>Gaultheria procumbens</i> L. et <i>G. fragrantissima</i> Wall.	Salicylate de méthyle	Celles de l'aspirine
HE Buplevère ligneux	<i>Bupleurum fruticosum</i> L.	pinènes, 3-méthylbutanoate de 3-méthylbutyle	Aucune connue
HE Combawa feuille	<i>Citrus hystrix</i> DC.	Combinaison Citronellal, citronellol, linalol	Aucune connue
HE Eriocéphale bleue parties aériennes fleuries	<i>Eriocephalus punctulatus</i> Jacq.	Azulène	Aucune connue
HE Eucalyptus citronné feuilles	<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.f.	Combinaison Citronellal, Citronellol	Aucune connue
HE Coriandre feuilles	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Combinaison Aldéhydes aliphatiques	Aucune connue. Éviter <i>per os</i>
HE Matricaire fleurs	<i>Matricaria recutita</i> L.	Combinaison bisabolol α , bisabolol oxydes et chamazulène	Aucune connue
HE Candeia écorce	<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish	Bisabolol α	Aucune connue
HE Lemon-grass plante entière	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf. et <i>Cymbopogon flexuosus</i> Stapf.	Citral (géranial + néral)	Aucune connue
HE Eucalyptus dives chémotype pipéritone	<i>Eucalyptus dives</i> Schauer	Pipéritone	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois et chez les femmes enceintes et allaitantes
HE Lavande officinale parties aériennes fleuries	<i>Lavandula vera</i> DC.	Combinaison Acétate de linalyle, linalol	Aucune connue

Tableau VI – Lutte contre les algies per os et application muqueuse.

Plante et type d'extrait	Dénomination latine	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
HE Wintergreen feuille	<i>Gaultheria procumbens</i> L. et <i>G. fragrantissima</i> Wall.	Salicylate de méthyle	1 mL de salicylate de méthyle équivalent 1,4 g d'acide acétylsalicylique [88]. Possède les précautions d'emploi et les C/I de l'aspirine
HE Mélisse parties aériennes fleuries	<i>Melissa officinalis</i> L.	Combinaison citral et citronellal	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques
HE Matricaire fleurs	<i>Matricaria recutita</i> L.	Combinaison bisabolol α , bisabolol oxydes et chamazulène	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques
HE Candeia écorce	<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish	Bisabolol α	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques
HE Lavande officinale parties aériennes fleuries	<i>Lavandula vera</i> DC.	Combinaison acétate de linalyle, linalol	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques. Tenir compte du taux de camphre (généralement faible – 0,6 %)

Tableau VII – Lutte contre les Inflammations par application locale.

Plante et type d'extrait	Dénomination latine	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
HE Copahu gomme-résine	<i>Copaifera officinalis</i> L.	Combinaison de carbures sesquiterpéniques	Aucune connue
HE Agarwood partie du bois du tronc infecté par des fungi	<i>Aquilaria agallocha</i> Roxb.	2-(2-(4 méthoxyphényl éthyl) chromone, 2-(2-phényléthyl) chromone	Ne pas avaler
HE Opopanax gomme-résine	<i>Commiphora myrrha</i> Holmes var. Bisabol	Combinaison bisabolène α trans, bergamotène α trans, et ocimène β trans	Aucune connue
HE Myrrhe gomme-résine	<i>Commiphora myrrha</i> (Ness) Engler var. molmol	Furanosesquiterpènes + carbures sesquiterpéniques	Aucune connue
HE d'encens gomme-résine	<i>Boswellia carterii</i> Birdw.	Pool terpénique et sesquiterpénique	Aucune connue
HE Wintergreen feuille	<i>Gaultheria procumbens</i> L. et <i>G. fragrantissima</i> Wall.	Salicylate de méthyle	Celles de l'aspirine
HE Pin maritime rameaux fraîchement taillés	<i>Pinus pinaster</i> Solander	Pinène α + carbures sesquiterpéniques	Attention à la formation de peroxydes

Tableau VII – Suite.

Plante et type d'extrait	Dénomination latine	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
HE Pin maritime gomme-résine	<i>Pinus pinaster</i> Solander	Pinène α + pinène β	Attention à la formation de peroxydes
HE Agrumes zeste	<i>Citrus ssp.</i>	Limonène	Attention à la formation de peroxydes
HE Eriocéphale bleue parties aériennes fleuries	<i>Eriocephalus punctulatus</i> Jacq.	Azulène	Aucune connue
HE Eucalyptus citronné feuilles	<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.f.	Combinaison citronnellal, citronellool	Aucune connue
HE Coriandre feuilles	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Aldéhydes aliphatiques	Aucune connue
HE Gingembre rhizome	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingérols, sesquiterpènes et citral. Lors du séchage du rhizome, la quantité de néral et de géranial décroît au profit de celle de β -bisabolène. Un équilibre convenable dans la composition est obtenu lors d'un séchage à 45 °C et l'obtention d'un degré d'humidité de 20 %.	Aucune connue
HE Matricaire fleurs	<i>Matricaria recutita</i> L.	Combinaison bisabolol α , bisabolol oxydes et chamazulène	Aucune connue
HE Candeia écorce	<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish	Bisabolol α	Aucune connue
HE Lemon-grass plante entière	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf. et <i>Cymbopogon flexuosus</i> Stapf.	Citral (géranial + néral)	Aucune connue
HE Immortelle d'Italie sommité fleurie	<i>Helichrysum italicum</i> L.	2,5,7-triméthyl-déc-2-ène-6,8 dione + 3,5-diméthyloctane-4,6-dione + curcumène γ et α + acétate de bornyle	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans, la femme enceinte et allaitante. Interdit avant l'âge de 30 mois
HE Lavande officinale parties aériennes fleuries	<i>Lavandula vera</i> DC.	Combinaison acétate de linalyle, linalol	Aucune connue
HE Pei-mou, bois de Siam, bois du tronc	<i>Fokienia hodginsii</i> (Dunn) Henry & H.H.Thomas	Fokiénol + nérolidol trans	Aucune connue
HE de pin de Corse ou pin Laricio rameaux fraîchement taillés	<i>Pinus nigra</i> Arnold ssp. Laricio (Poir.) Maire	Germacrène D, pinène α , muurolène α	Ne pas avaler. Attention à la peroxydation.
HE de faux poivrier baie	<i>Schinus molle</i> L.	Myrcène, phellandrine α et β , paracymène, cadinène δ	Aucune connue
HE Gurjun gomme résine	<i>Dipterocarpus turbinatus</i> Gaert.	Gurjunène α , β et γ , allo-aromadendrène	Ne pas avaler

Tableau VIII – Lutte contre les Inflammations *per os* et application muqueuse.

Plante et type d'extrait	Dénomination latine	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
HE Wintergreen feuille	<i>Gaultheria procumbens</i> L. et <i>G. fragrantissima</i> Wall.	Salicylate de méthyle	1 mL de salicylate de méthyle équivalent 1,4 g d'acide acétylsalicylique [88]. Possède les C/I de l'aspirine
HE Gingembre rhizome	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingérols + sesquiterpènes + citral. Lors du séchage du rhizome, la quantité de néral et de géranial décroît au profit de celle de β bisabolène. Un équilibre convenable dans la composition est obtenu lors d'un séchage à 45 °C et l'obtention d'un degré d'humidité de 20 %.	Aucune connue
HE Matricaire fleurs	<i>Matricaria recutita</i> L.	Combinaison bisabolol α , bisabolol oxydes et chamazulène	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques
HE Candeia écorce	<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish	Bisabolol α	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques
HE Lavande officinale parties aériennes fleuries	<i>Lavandula vera</i> DC.	Combinaison acétate de linalyle, linalol	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques. Tenir compte du taux de camphre (généralement faible – 0,6 %)
HE Pei-mou, bois de Siam, bois du tronc	<i>Fokienia hodginsii</i> (Dunn) Henry et H.H.Thomas	Fokiénol + nérolidol trans	Aucune connue Uniquement application muqueuse. Éviter <i>per os</i> en l'absence de données
HE Bay Dominique feuilles	<i>Pimenta racemosa</i> (Miller) JW Moore	Eugénol + méthyl eugénol + myrcène	Aucune connue Uniquement application muqueuse. Éviter <i>per os</i> en l'absence de données (méthyl eugénol)
HE Girofle clou, griffe et feuille	<i>Eugenia caryophyllata</i> Thumb.	Eugénol	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques mais tenir compte de l'activité antiagrégant plaquettaire de l'eugénol
HE Gingergrass partie aérienne fleurie	<i>Cymbopogon martinii</i> (Roxburgh) Will. Watson Var. sofia	Limonene + para-mentha-1(7),8-diène-2-ol cis + para-mentha-2,8-diène-1-ol trans +alcool périllique	Respecter la prescription. Aucune connue aux doses thérapeutiques.
HE Cajeput rameaux fraîchement taillés	<i>Melaleuca leucadendron</i> L.	1,8-cinéole + terpinol α	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois
HE Cardamome fruit	<i>Elettaria cardamomum</i> White	1,8 cinéole + acetate α terpénoyle	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois
HE Niaouli rameaux fraîchement taillés	<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) ST Blake	1,8-cinéole + terpinol α + limonène	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois.

Champs d'application

- Sur la peau : problèmes cutanés (sécheresse, eczéma, psoriasis, infections, etc.), problèmes veineux (insuffisance veineuse, varices, ulcères variqueux).
- Sur les muqueuses (application directe) : muqueuses buccales (aphtes, gingivites, parodontites, primo-infection herpétique, abcès, pur ou en association sous forme de liniment, gel gingival, bain de bouche), muqueuse anale (hémorroïdes, fistules sous forme de pommade, gel, liniment ou suppositoires), muqueuse nasale (rhinite infectieuses ou allergiques – mieux vaut utiliser les hydrolats aromatiques de ces HE), muqueuse respiratoire (bronchites, toux, asthme, par voie aérienne), muqueuse vaginale (vaginites, sécheresse, sous forme d'ovule, de gel ou de solutions lavantes).
- Prise *per os* : sur les muqueuses de l'appareil digestif (ulcères gastroduodénaux, colites, syndrome du côlon irritable), sur la circulation veineuse et artérielle, sur tout phénomène inflammatoire localisé ou généralisé.

Étude sur les potentialités anti-infectieuses des HE

L'activité antimicrobienne des substances aromatiques est connue de façon empirique depuis l'Antiquité. Des études expérimentales ont été entreprises en France dès 1885, et en 1938, René-Maurice Gattefossé décrit la considérable avancée de la recherche dans ce domaine. Ces dernières années, la communauté scientifique a montré un intérêt considérable dans l'étude de nouveaux antimicrobiens végétaux. Dans ce contexte, carvacrol, thymol, eugénol et cinnamaldéhyde semblent être, comme le confirme la pratique quotidienne en aromathérapie, les molécules phares de la lutte antimicrobienne et leur cible privilégiée, des bactéries aussi variées que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteria*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* [89 -92].

Phénols terpéniques (C10) : thymol, carvacrol et HE en contenant

Bactéries

- Le thymol est spécialement actif contre *Staphylococcus aureus* et supprime la sécrétion de TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin 1*) à des doses affectant la croissance bactérienne [93, 94]. Cette activité se retrouve aussi bien sur les souches résistantes que sur les souches sensibles à la méthicilline ; le thymol décroît aussi la production d'alpha hémolysine et des entérotoxines A et B [95]. Le thymol est aussi très actif sur *Escherichia coli* [96] et son mode d'action semble être la perturbation de la fraction lipidique des membranes plasmiques bactériennes, entraînant une perméabilité membranaire et des fuites de matériaux intracellulaires. Cet effet est dépendant de la composition lipidique et de la charge de surface nette des membranes bactériennes [97, 98]. Le thymol *in vitro* est capable d'inhiber la formation de biofilm de *Gardnerella vaginalis* et de désorganiser les mêmes biofilms matures [99]. L'HE d'*Ocimum gratissimum*

chémotype thymol semblerait efficace dans une formulation topique à 2 % sur *Propionibacterium acnes* [100, 101].

- Le carvacrol possède aussi un large spectre d'activité, étendu à l'adultération des aliments ou des champignons pathogènes, des levures et des microorganismes pathogènes humains, animaux et végétaux, des biofilms bactériens y compris lors de résistance aux antibiotiques. Cette activité a été attribuée à ses effets considérables sur les propriétés structurales et fonctionnelles de la membrane cytoplasmique [102, 91]. Les cibles préférées du carvacrol sont *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*.

Une association thymol (62,5 mg/kg) – carvacrol (75 mg/kg) inactive *Listeria innocua*. L'ajout d'eugénol augmente encore l'activité du mélange [103], alors qu'un mélange eugénol, cinnamaldéhyde, thymol, carvacrol, inactive *Escherichia coli* [104]. Thymol et carvacrol réduisent la résistance de *Salmonella typhimurium* à l'ampicilline, la tétracycline, la pénicilline, la bacitracine, l'érythromycine et la novobiocine et la résistance de *Streptococcus pyogenes* à l'érythromycine (réduction des doses minimales d'inhibition) [105].

Levures, moisissures

Sur *Candida albicans* et ses biofilms, le thymol et le carvacrol, seuls ou en combinaison, altèrent la perméabilité cellulaire en s'incorporant entre les chaînes grasses acyles constitutives des bicouches lipidiques membranaires et en inhibant la synthèse d'ergostérol, perturbant ainsi la fluidité de la membrane plasmique et conduisant à des altérations majeures de surface et à des déformations qui réduisent la capacité des champignons à adhérer aux muqueuses diminuant ainsi leur virulence et leur contagiosité [106-108]. Le thymol et le carvacrol, seuls ou en combinaison, possèdent aussi la capacité d'inhiber la croissance d'*Aspergillus* sp. et de divers dermatophytes et la production d'aflatoxines [108-110].

Virus

Peu d'études réelles ont été faites sur l'action virucide du thymol et du carvacrol ; quelques tentatives sur herpès virus [111-113].

Sources

Thymol : thym (*Thymus vulgaris* L. chémotype thymol) ; sarriette des jardins. (*Satureja hortensis* L.) ; basilic tropical à thymol (*Ocimum gratissimum* L. chémotype thymol) ; ajowan (*Trachyspermum ammi* (L.) Sprague) ; origan à inflorescences compactes (*Origanum compactum* Bentham) ; origan du Mexique (*Lippia graveolens* Hbk.).

Carvacrol : thym (*Thymus vulgaris* L. chémotype Carvacrol) ; sarriette des jardins (*Satureja hortensis* L.) ; sarriette des montagnes (*Satureja monatana* L.) ; origan à inflorescences compactes (*Origanum compactum* Bentham) ; origan du Mexique (*Lippia graveolens* Hbk.) ; origan d'Europe (*Origanum vulgare* L.) ; cyprès de l'Alaska (*Callitropsis nootkatensis* (D.Don) Florin).

Phénols phénylpropaniques (C9) : eugénol et HE en contenant

Bactéries

L'eugénol et ses isomères sont principalement actifs sur *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*, et *Candida albicans* [114]. Sur *Staphylococcus aureus*, l'eugénol décroît la production d'alpha hémolysine et des entérotoxines A et B [115] et chez *Salmonella typhimurium* augmente la perméabilité de la membrane par déformation des macromolécules membranaires [116].

Levures, moisissures

Sur *Candida albicans*, l'eugénol possède une synergie d'action avec le fluconazole et l'amphotéricine B et s'avère utile pour le traitement de souches multi-résistantes aux antifongiques [117, 118]. L'HE de clou de girofle et l'eugénol montrent une activité inhibitrice sur *Candida*, *Aspergillus* et dermatophytes. L'effet fongicide résulte d'une lésion étendue de la membrane cellulaire par réduction considérable de la quantité d'ergostérol et d'une inhibition complète, ou presque, de la formation du tube germinatif [108]. Cette activité s'étend aux biofilms de *Candida* mais s'avère dose-dépendante [119].

Virus

Actif sur HSV-1 et HSV-2 [120-122].

Sources

Basilic tropical à eugénol (*Ocimum gratissimum* L. chémotype eugénol). L'HE de clou et de feuille de girofle (*Eugenia caryophyllata* Thumb.), de feuille de cannelier (*Cinnamomum verum* J. Presl), de Bay Saint-Thomas (*Pimenta racemosa* (Miller) JW Moore), de feuille et de baie de piment (*Pimenta officinalis* Lindley).

L'avis de l'homme de l'Art sur les phénols

Les phénols sont à l'aromathérapie ce que sont les antibiotiques à la médecine de synthèse. Ils sont utilisés aussi bien *per os* qu'en application locale et l'apport supplémentaire d'une faible activité antioxydante et de propriétés anti-inflammatoires reconnues en font des outils thérapeutiques majeurs.

Aldéhydes aromatiques, trans-cinnamaldéhyde et HE de cannelle, cuminaldéhyde et HE de cumin

Bactéries

D'une manière générale, les HE d'écorce de cannelle et le trans-cinnamaldéhyde sont actifs sur une large variété de bactéries incluant *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Salmonella choleraesuis, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*) [123-126]. Le trans-cinnamaldéhyde inhibe l'acétyl CoA carboxylase bactérienne [127]. De faibles concentrations de trans-cinnamaldéhyde élèvent l'action antimicrobienne de la clindamycine, suggérant un avantage clinique possible dans le traitement de la diarrhée nosocomiale à *Clostridium difficile* chez les patients sous antibiothérapie [128]. L'HE de graines de cumin (*Cuminum cyminum* L.) et le cuminaldéhyde, en association avec la nisine à 8 °C, mais pas à 25 °C, inhibent la croissance de *Bacillus cereus* et *Bacillus subtilis* [129], de souches de *Klebsiella pneumonia* et accentuent l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine [130, 131].

Levures, moisissures

Le trans-cinnamaldéhyde est actif sur les levures du genre *Candida*, (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, et *C. krusei*), les moisissures filamenteuses, (*Aspergillus flavus*, *Fusarium* sp., *Penicillium islandicum*) et les dermatophytes, (*Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum* et *T. mentagrophytes*) [132, 125]. Le cinnamaldéhyde interfère aussi bien en milieu liquide que solide, sur la croissance, l'ultrastructure des hyphes et les facteurs de virulence d'*Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum* et *Aspergillus niger*. Plusieurs sites d'action sont possibles telles les membranes cellulaires et certaines structures endomembranaires de la cellule fongique [117]. L'HE de graines de cumin (*Cuminum cyminum* L.) inhibe la croissance d'*Aspergillus parasiticus* et la production d'aflatoxines [133], de *Trichophyton rubrum* [134].

Virus

Aucune étude recensée. Néanmoins, l'aromathérapie l'utilise grandement dans les infections virales en soutien des mono- et sesquiterpénols.

Sources

HE d'écorce de cannelier de Ceylan (*Cinnamomum verum* J.S. Presl.), HE d'écorce de cannelier de Chine (*Cinnamomum cassia* Blume).

L'avis de l'homme de l'Art

Les HE d'écorce de cannelier sont en aromathérapie anti-infectieuse, l'alter égo des HE riches en phénols. Le cumin est moins connu dans cette activité antifongique, mais s'avère un outil indispensable pour l'aromathérapeute.

Du fait de son potentiel allergisant cutané, l'aldéhyde cinnamique est limité à des concentrations entre 0,1 et 0,3 % dans les cosmétiques.

Il faudrait spécialement attirer l'attention sur le trans-cinnamaldéhyde, qui fait de l'épice « cannelle » et de tous ses extraits, un agent de chémoprévention par :

- activation de la voie Redox Nrf2/Keap1-ARE aboutissant à l'accumulation du facteur de transcription Nrf2, de la stimulation de l'expression d'enzymes antioxydants et du métabolisme de phase II ;
- augmentation de la teneur en glutathion réduit – GSH [135-137].

Alcools mono- et sesquiterpéniques et leurs HE

De tout temps, ils ont été utilisés en aromathérapie comme bactéricides, fongicides et virucides. L'HE d'arbre à thé, par exemple, est bactéricide à des concentrations de 0,003 % - 2 % et fongicide à des concentrations de 0,004 % à 0,25 % [138].

Bactéries

- Terpinène-1-ol-4, HE arbre à thé

Une étude randomisée en double aveugle sur 60 patients a montré l'efficacité d'un gel topique contenant 5 % d'HE de *Melaleuca alternifolia* dans le traitement de l'acné légère à modérée à *Propionibacterium acnes* [139].

E. coli, *S. aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* semblent sensibles à l'HE de *Melaleuca alternifolia* et au terpinène-1-ol-4 [140].

Il est très actif aussi sur les bactéries de la cavité orale [141, 142]. L'activité antibactérienne est attribuée à la perturbation de la perméabilité de la membrane cellulaire et la perte du contrôle chimiosmotique [143].

- Farnésol

Il inhibe les biofilms de *Staphylococcus epidermidis* et possède une synergie d'action avec la nafcilline et la vancomycine [144-146]. Il inhibe aussi la croissance de *Staphylococcus aureus* [147-149] ; cette action est attribuée en partie à une augmentation de la fuite des ions K⁺ entraînant des dommages aux membranes cellulaires [150]. Il diminue chez *Pseudomonas aeruginosa*, la production du PQS (*Pseudomonas quinolone signal*) et de pyocyanine (facteur de virulence du *Pseudomonas* contrôlée par le PQS) [151, 152].

- Linalol, géraniol

Le géraniol, augmente grandement l'efficacité des bêta-lactamines (ampicilline, pénicilline) des fluoroquinolones (norfloxacine) et du chloramphénicol sur *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Acinetobacter baumannii* [153]. Le géraniol augmente l'activité inhibitrice du farnésol sur la croissance de *Staphylococcus*, mais supprime sa capacité à endommager les membranes cellulaires [154].

Levures, moisissures

- Terpinène-1-ol-4, HE arbre à thé

Très actif sur les candidoses quelle que soit leur localisation (orale, digestive, vaginale) et semble être un complément ou une alternative aux candidoses chez l'immunodéprimé [155-158].

Actif sur les dermatophytes dont *Aspergillus niger*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*) [156, 159, 160, 161].

- Farnésol : 20 à 50 micromoles de farnésol inhibent ou tuent différents fungi, des cellules en phase opaque de *C. albicans*, plusieurs lignées cellulaires de mammifères, et certaines bactéries [162]. Néanmoins, *C. albicans* présente une

certaine tolérance au farnésol mais peut aussi être tué par des concentrations de 40 micromoles de cet alcool [163]. Ces susceptibilités au farnésol diffèrent selon les environnements et suggèrent que la tolérance au farnésol est une adaptation physiologique prenant en compte le phénomène de perception du quorum (*quorum sensing*) auquel le farnésol participe pour *Candida albicans* (*C. albicans* peut alterner entre les formes blastospore et mycélium). Cette dernière forme est impliquée dans la formation des biofilms. Le dimorphisme de *C. albicans* est contrôlé en partie par le phénomène de perception du quorum qui, entre autres, est associé à la molécule farnésol, produit par cette levure. La présence de cette molécule, inhibe la formation d'hyphe par *C. albicans* et par conséquent limite la formation de biofilms [164]. Le farnésol est aussi actif sur *Aspergillus nidulans*, *A. niger* [165, 166].

- Linalol, géraniol

Le géraniol et dans une moindre mesure l'HE de palmarosa interfèrent aussi bien en milieu liquide que solide, sur la croissance, l'ultrastructure des hyphes d'*Aspergillus fumigatus* et *Trichophyton rubrum* et inhibe dans des proportions élevées (+ de 90 %) les facteurs de virulence de ces deux souches ainsi que ceux d'*Aspergillus niger* [117].

Virus

- Terpinène-1-ol-4, HE arbre à thé

Il a été montré *in vitro* que l'HE de *Melaleuca alternifolia* possède une activité antivirale contre la grippe H1N1 sous-type viral A/PR/8 et que celle-ci est principalement attribuée au terpinène-4-ol [167, 168]. L'HE de *Melaleuca alternifolia* à 6 % dans une formulation topique a montré dans une étude randomisée en double aveugle une activité prometteuse sur Herpès Simplex 1 [169, 170].

- Linalol, géraniol

On constate peu d'information scientifique réelle. Malgré cela, les HE en contenant sont largement utilisées en aromathérapie par voie interne (maladies virales infantiles et autres) ou externe (herpès, zona, etc.).

Sources

- Terpinène-1-ol-4 : HE d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* Cheel.) ; de marjolaine (*Origanum majorana* L.) ; de thym chémotype thuyanol (*Thymus vulgaris* L. chémotype thuyanol-4) ; d'eucalyptus dives (*Eucalyptus dives* Schauer) ; de lavande officinale (*Lavandula vera* DC.).
- Farnésol : HE de graine d'ambrette (*Hibiscus abelmoschus* L.) ; HE néroli bigarade et surtout absolu néroli bigarade (*Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* var. *amara*) ; HE bois de santal d'Australie (*Santalum spicatum* (R.Brown) D.C.).
- Linalol, géraniol : les HE riches en linalol (+ de 30 %) sont légions : feuille de shiu-laurier du Japon (*Cinnamomum camphora* Sieb. Var. *linaloolifera* Fujita) ; bois de rose Brésil (*Aniba rosaedora* Ducke var. *amazonica*) difficilement disponible grâce aux accords CITES ; bois de rose Cayenne (*Aniba rosaedora* Ducke) idem ; coriandre semence mûre (*Coriandrum sativum* L.) ; lavande aspic

(*Lavandula spica* DC) ; lavande fine (*Lavandula vera* DC) ; lavandin clone abrial (*Lavandula hybrida* Reverchon clone abrial) ; néroli bigarade (*Citrus aurantium* L var. *amara*) ; lavandin clone grosso (*Lavandula hybrida* Reverchon clone grosso) ; lavandin clone super (*Lavandula hybrida* Reverchon clone super)... Le géraniol est le constituant principal de l'HE de plante coupée pré-fanée de la monarde chémotype géraniol (*Monarda fistulosa* L. var. *menthaefolia* (Graham) Fernald. forma « sweet »), de partie aérienne fleurie du palmarosa (*Cymbopogon martinii* (Roxburgh) Will. Watson var. *motia*) et se retrouve au-dessus de 10 % dans les HE de partie aérienne fleurie de la citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus* Jowitt) et de Ceylan (*Cymbopogon nardus* (L.) var. *lenabattu* Staph., de fleur fraîche de la rose de Damas (*Rosa damascena* Miller var. *trigintipetala* Dieck), de partie aérienne du géranium d'Égypte (*Pelargonium graveolens* l'Herit. Ex Aiton) et du géranium de Chine (*Pelargonium x asperum* Ehrh. Ex Willd.).

L'avis de l'homme de l'Art

Les monoterpénols, surtout, et les sesquiterpénols, font, tout comme les phénols, partie de l'arsenal anti-infectieux de l'aromathérapeute. Néanmoins, leur faible agressivité et l'absence de toxicité pour la plupart (se reporter à la toxicité du menthol) les font largement utiliser chez les jeunes enfants, les femmes enceintes et allaitantes, en association ou en remplacement des phénols.

Aldéhydes monoterpéniques aliphatiques et leurs HE

Bactéries

L'HE de lemon-grass (citral) s'est montré actif sur *Streptococcus agalactiae* et *Bacillus cereus* et dans une moindre mesure sur *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, même si l'inhibition des biofilms de *S. aureus* a été plus que convaincante [171].

Levures, moisissures

Ils sont actifs sur *Malassezia furfur* (Synonyme *Pityrosporum ovale*) [172], *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* [173-175].

Virus

Le prétraitement d'Herpès virus 1 et 2, avec l'HE de *Melissa officinalis*, le citral et le citronellal, abolit la virulence du virus et empêche l'infection cellulaire, l'activité antivirale ne s'exerçant plus une fois que le virus a pénétré dans la cellule hôte [176]. Ces molécules, semblent être une alternative dans le traitement topique des infections à Herpès virus.

Sources

Le néral et le géranial sont les constituants principaux des lemon-grass (*Cymbopogon flexuosus* Staph- lemon-grass ou verveine des Indes orientales et

Cymbopogon citratus (DC.) Stapf. - lemon-grass des Indes occidentales. On les retrouve aussi en grande quantité dans la litsée citronnée (*Litsea cubeba* (Lour.) Persoon), la verveine (*Aloysia triphylla* (L'Herit.) Britton plus connue sous le nom *Lippia citriodora* (Cav) Kunth) et la mélisse (*Melissa officinalis* L.). Le citronellal est le constituant principal (60-85 %) de l'eucalyptus citronné – *Eucalyptus citriodora* Hook.f. – et se retrouve dans une moindre mesure (30-35 %) dans la citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus* Jowitt).

L'avis de l'homme de l'Art

Les aldéhydes aliphatiques sont de puissants antifongiques très souvent associés avec les alcools terpéniques et les phénols. Du fait de son potentiel allergisant cutané, le citral est limité à des concentrations entre 0,2 et 0,6 % dans les cosmétiques.

Compendium d'aromathérapie sur les traitements anti-infectieux

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux IX à XI.

Tableau IX – HE majeures dans la lutte contre les bactéries.

Dénomination latine	Plante et type d'extrait et partie utilisée	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl.	HE cannelle écorce	Cinnamaldéhyde, eugénol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	HE cannelle feuille	Eugénol, alcool cinnamique	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important). Attention <i>per os</i> , l'eugénol est un antiagrégant plaquettaire
<i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb.	HE girofle clou, griffe et feuille	Eugénol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important). Attention <i>per os</i> , l'eugénol est un anti-agrégant plaquettaire
<i>Satureja montana</i> L.	HE sarriette des montagnes sommité fleurie	Carvacrol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Satureja hortensis</i> L.	HE sarriette des jardins sommité fleurie	Carvacrol, thymol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Origanum compactum</i> Bentham	HE origan compacte partie aérienne	Carvacrol, thymol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Origanum vulgare</i> L.	HE origan d'Europe partie aérienne	Carvacrol, linalol, thymol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct thymol sommité fleurie	Thymol, carvacrol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct carvacrol sommité fleurie	Carvacrol, thymol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)

Tableau IX – Suite.

Dénomination latine	Plante et type d'extrait et partie utilisée	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
<i>Thymus capitatus</i> Hoffm & Link	HE origan d'Espagne	Carvacrol, linalol, bornéol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Pimenta racemosa</i> (Miller) J.W. Moore	HE Bay Dominique feuille	Eugénol	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)
<i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel.	HE arbre à thé rameau fraîchement taillé	Terpinène-4-ol, globulol, viridoflorol	Aucune connue
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct thuyanol sommité fleurie	Thuyanol, linalol	Aucune connue
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct linalol sommité fleurie	Linalol	Aucune connue
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct géraniol sommité fleurie	Géraniol	Aucune connue
<i>Thymus satureioides</i> Cosson	HE thym satureioides sommité fleurie	Bornéol, linalol, octanol-3	Aucune connue
<i>Fokienia hodginsii</i> (Dunn) Henry et H.H.Thomas	HE Pei-mou, bois de Siam, bois du tronc	Fokiénol + nérololidol trans	Aucune connue
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	HE basilic tropical partie aérienne fleurie	Eugénol, thymol selon les origines	Caustique sur muqueuse et peau (choix galénique important)

Tableau X – HE majeures dans la lutte contre les virus.

Dénomination latine	Plante et type d'extrait	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
<i>Ormenis multicaulis</i> Braun-Blanquet et Maire	HE camomille du Maroc partie aérienne fleurie	Santolina alcool, yomogi alcool, linalol, artemisia alcool, citronellol	Aucune connue
<i>Monarda fistulosa</i> L. var. <i>menthaefolia</i> (Graham) Fernald. forma « sweet »	HE monarde géraniol	Géraniol	Aucune connue
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct thuyanol sommité fleurie	Thuyanol, linalol,	Aucune connue
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct linalol sommité fleurie	Linalol	Aucune connue
<i>Thymus vulgaris</i> L.	HE thym ct géraniol sommité fleurie	Géraniol	Aucune connue
<i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel.	HE arbre à thé rameau fraîchement taillé	Terpinène-4-ol, globulol, viridoflorol	Aucune connue
<i>Nigella sativa</i> L.	HE nigelle cultivée semence	Thymoquinone, carvacrol, linalol, terpinène-4-ol, thymol	Aucune connue
<i>Myrocarpus frondosus</i> Freire Allemão	HE cabreuva des forêts, bois du tronc	Nérololidol trans, farnésol, cadinol, bisabolol α	Aucune connue
<i>Mentha citrata</i> Ehrh.	HE menthe bergamotte origine France plante coupée pré fanée	Linalol, terpinéol α , géraniol	Aucune connue
<i>Inula graveolens</i> Desf.	HE inule odorante sommité fleurie	Bornéol, épi- α -cadinol, terpinéol α	Aucune connue

Tableau X – Suite.

Dénomination latine	Plante et type d'extrait	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
<i>Amyris balsamifera</i> L.	HE Amyris bois du tronc	7-épi-alpha-eudesmol, Eudesmol-gamma-10-épi, Elémol, Eudesmol α , β et γ	Aucune connue
<i>Cistus ladaniferus</i> L.	HE ciste labdanum-Partie aérienne séchée partiellement	Bornéol, Terpinéol α Cis-3-hexénol Géraniol Eugénol nérol, lédol	Aucune connue
<i>Coriandrum sativum</i> L.	HE coriandre semence	Linalol	Aucune connue
<i>Santalum spicatum</i> (R. Brown) D.C.	HE santal Australie bois du tronc	Bergamotol alpha (Z) (-) Farnésol Nuciférol cis et trans Santalol alpha (+)	Aucune connue

Tableau XI – HE majeure dans la lutte contre les fungi.

Dénomination latine	Plante et type d'extrait	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
Toutes les HE	antibactériennes	Voir le tableau IX	Aucune connue
<i>Cuminum cyminum</i> L.	HE cumin semence	Cuminaldéhyde	Aucune connue
HE <i>Laurus nobilis</i> L.	HE laurier d'Appolon Rameau fraîchement taillé	1,8-cinéole, linalol, terpinène-4-ol, terpinéol α	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois.
<i>Cymbogon citratus</i> (DC) Stapf et <i>Cymbopogon flexuosus</i> Stapf.	HE lemon-grass	Citral (géranial + néral)	Aucune connue
<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.f.	HE eucalyptus citronné rameau fraîchement taillé	Citronellal, citronellol, géraniol, linalol	Aucune connue
<i>Coriandrum sativum</i> L.	HE coriandre semence	Linalol	Aucune connue
<i>Pelargonium graveolens</i> l'Herit. Ex Aiton	HE géranium partie aérienne	Quelle que soit l'origine – citronellol, géraniol, linalol, terpinéol α	Aucune connue
<i>Mentha suavolens</i>	HE menthe suave partie aérienne fleurie	Pipériténone oxyde	Éviter <i>per os</i>
<i>Melaleuca leucadendron</i> L.	HE cajéput rameaux fraîchement taillés	1,8-cinéole + terpinéol α . Il existe un chémotype à platyphyllool, extrêmement actif.	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois
<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) ST Blake	HE niaouli rameaux fraîchement taillés	1,8-cinéole + terpinéol α	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois
<i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Persoon	HE litsée citronnée fruit	Citral, citronellol, linalol, citronellal	Aucune connue
<i>Commiphora myrrha</i> (Ness) Engl var. molmol	HE myrrhe amère	furanosesquiterpènes	Aucune connue
<i>Cymbopogon martini</i> Stapf.Var motia	HE palmarosa	Géraniol, linalol	Aucune connue
<i>Ocimum sanctum</i> L.	HE Tulsi partie aérienne fleurie	Eugénol, méthyl eugénol, méthyl chavicol	Aucune connue Pourrait néanmoins s'avérer caustique pour la peau et les muqueuses (choix galénique important)

Possibilité d'action des HE sur le SNC et le SNV

La perception olfactive trouve son origine dans l'interaction entre les composés chimiques volatils transportés par l'air inhalé, par voie directe ou rétronasale, et les neurones olfactifs situés dans l'épithélium nasal. Les neurones olfactifs possèdent un pôle apical orienté vers la cavité nasale et un pôle basal, orienté vers la partie profonde de l'épithélium. Le pôle apical va disposer d'une ramifications dendritique unique, qui se termine à son extrémité par le bouton olfactif. Celui-ci va se prolonger en ramifications : les cils olfactifs. C'est à leur surface que se trouvent les récepteurs olfactifs qui vont détecter les molécules aromatiques et permettre la genèse d'un message nerveux électrique. À leur autre extrémité, les neurones se regroupent pour converger dans le premier niveau de connexions synaptiques avec les cellules mitrales. Les amas de connexions synaptiques constituent les glomérule qui sont localisées dans les deux bulbes olfactifs. Les axones des cellules mitrales forment les filets nerveux qui vont assurer les connexions avec le cortex olfactif. De nombreuses zones du cerveau sont activées lors des stimuli olfactifs (thalamus, amygdale rattachée au système limbique). L'information olfactive se trouve donc toujours associée à son contexte sensoriel [177].

Effet de l'inhalation des huiles essentielles sur le SNC et le SNV

Les données expérimentales sur les propriétés psychopharmacologiques des huiles essentielles inhalées sont assez rares et le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé, mais il est d'ores et déjà acquis que celui-ci diffère selon les odeurs.

Si l'étude d'un composé aromatique unique semble plus aisée, celle d'une HE, complexe dans sa composition, amène la prise en compte de facteurs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques difficiles à appréhender. Néanmoins, quelques résultats probants sont venus encourager les recherches.

Pour exemple, l'HE de citron zeste, utilisé comme anti-stress en aromathérapie inhalée, possède des propriétés anxiolytiques et antidépresseurs en relation étroite avec le 5-hydroxytryptophane, via le récepteur 5-HT (1A). Par ailleurs, l'HE de citron accélère considérablement le taux de renouvellement métabolique de la dopamine dans l'hippocampe et du 5-HT dans le cortex préfrontal et le striatum [178].

- Terpinolène : l'inhalation de 1-octen-3-ol, de terpinolène et de patchouli alcool réduit l'activité locomotrice de la souris ; l'association de patchouli alcool et de salicylate de méthyle ne produit aucun effet. De plus, le terpinolène réduit par inhalation l'excitation locomotrice provoquée par la caféine et allonge le temps de sommeil induit par le phénobarbital, ce qui indiquerait une action sédatrice directe par inhalation, du terpinolène sur le SNC [179].
- L'HE de bergamote (*Citrus aurantium* subsp. *bergamia* (Risso) Wright et Arn.) augmente considérablement le taux d'acide gamma-aminobutyrique dans l'hippocampe, réduit la réponse corticostéronique au stress et augmente l'activité locomotrice chez le rat, suggérant des propriétés anxiolytiques par inhalation [180, 181].

• Linalol, oxyde de linalol : l'inhalation de linalol et/ou d'oxyde de linalol chez la souris mâle adulte soumise à deux tests d'évaluation de l'anxiété (l'exploration clair/obscur (*light/dark box test*) et le labyrinthe en forme de plus surélevé (*elevated plus maze*)) et un test d'évaluation de la locomotion (test de motricité Rotarod (*Rotarod test*)) démontre des propriétés anxiolytiques sans causer de déficit moteur par comparaison avec l'injection intrapéritonéale de diazépam [182, 183]. De plus, des souris placées 60 minutes en chambre d'inhalation en atmosphère saturée à 1 ou 3 % de linalol ont présenté une augmentation du temps de sédation provoqué par le pentobarbital, une diminution de la température corporelle (à 1 et 3 %) et un ralentissement de la locomotion (à 3%) [184]. La chiralité du linalol semble influencer, non pas son activité sur le stress, mais ses effets physiologiques (taux salivaire de cortisol, pression artérielle, rythme cardiaque) [185]. Des expérimentations plus anciennes ont montré une activité plus ou moins similaire de l'HE de lavande ; celle-ci est attribuée au linalol et à l'acétate de linalyle qui, ne l'oubliions pas, subit l'action d'estérases en pénétrant l'organisme, d'où formation de linalol et d'acide acétique.

L'HE d'ylang-ylang (*Cananga odorata* Hook. et Thom. (Baillon) var. *genuina*) administrée par voie aérienne à 24 volontaires a entraîné une diminution significative de la pression artérielle et du pouls ainsi que des augmentations significatives de l'attention et de la vigilance subjective. Les analyses de corrélation ont révélé que les effets observés sont dus principalement à une expérience subjective d'odeur [186] ; une autre étude montre une réduction du stress, une diminution du cortisol sérique ainsi que de la tension artérielle de patients atteints d'hypertension essentielle [187]. Le 1,8-cinéole stimule le débit sanguin cérébral après un temps d'inhalation de 20 minutes [188, 189], ce qui augmente l'oxygénéation cérébrale et les fonctions cognitives.

Sources

- Terpinolène : il ne se trouve jamais en très grande quantité, mais est assez largement distribué. Les plus intéressantes semblent être les HE de cannabis (plante entière fraîche) (*Cannabis sativa* L.), de zeste de limette distillée (*Citrus limetta* Risso), de feuille de persil (*Petroselinum sativum* Hoffmann), de marjolaine (*Origanum majorana* L.), d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* Cheel) et de l'absolu bourgeon de cassis (*Ribes nigrum* L.).
- Linalol : les sources de linalol ont déjà été recensées. Néanmoins comme l'activité de cette molécule pourrait dépendre de sa chiralité, il est intéressant d'explorer cette voie au travers de certaines HE telles que : HE de bois de rose Brésil – linalol 3R(-) 50 %, linalol 3S(+) 50% ; HE de bergamote zeste – linalol 3R(-) 99,5 %, linalol 3S(+) 0,5 % ; HE de basilic et linalol – linalol 3R(-) 99-100 %, linalol 3S(+) 0-1% ; HE shiu – linalol 3R(-) 96 %, linalol 3S(+) 4% ; HE de lavande officinale (Drome) – linalol 3R(-) 95-97 %, linalol 3S(+) 3-5% ; HE de coriandre fruit mature – linalol 3R(-) 10-14 %, linalol 3S(+) 86-90 %.

L'avis de l'homme de l'Art

Encore trop peu utilisés par inhalation en France en médecine palliative, les mélanges d'HE à effet relaxant, sédatif, antistress, antidépresseur sont largement

répandus dans les pays anglo-saxons ainsi qu'au Japon et en Corée du Sud. Dans ce dernier pays par exemple, le docteur Sung Jun Cho, neurologue, chef du service des soins palliatifs à l'Incheon Christian Hospital, diffuse à la tête du lit de chaque patient en réanimation des combinaisons d'HE ; ces mélanges diffèrent en fonction de la physiopathologie de la maladie ou du traumatisme ayant provoqué le coma et l'état du patient. Les résultats sont extrêmement encourageants.

HE et molécules aromatiques à effet central (SNC) hors inhalation

L'HE de petit grain citronnier (*Citrus limon* L. (Burm.) possède *per os* chez la souris des effets sédatifs et anxiolytiques pouvant impliquer une action sur les récepteurs de type benzodiazépine, et aussi un effet antidépresseur où les mécanismes noradrénergiques et sérotoninergiques jouent probablement un rôle [132]. Les molécules d'intérêt de cette HE sont le géranal, le néral, le limonène, le nérol et l'acétate de néryle.

Les deux HE de lemon-grass et le citral sont considérées comme anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes. Injectés par voie intrapéritonéale chez la souris, elles possèdent une activité anticonvulsivante attribuée à une régulation de la transmission gabaergique [190-192].

Le linalol module les transmissions glutamatergiques et GABAergiques et interagirait directement sur le récepteur au NDMA (N-méthyl-D-aspartate), ce qui expliquerait son action anticonvulsivante, sédatrice et hypnotique [193, 194]. La Thujone produit des effets centraux marqués et peut devenir neurotoxique et convulsivante par inhibition du métabolisme oxydatif au niveau cérébral.

Sources

Thujone : les thujones α et β sont très toxiques (voir le chapitre 7, « Toxicologie »). Les HE en contenant sont réglementées en France. Elles peuvent toutefois faire l'objet d'une prescription médicale ; celle-ci devra prendre en compte le bénéfice/risque. La thujone se retrouve principalement (liste non exhaustive) dans les HE de : *Artemisia absinthium* L. (absinthe, partie aérienne fleurie), *Artemisia afra* Jacq. (lanyana partie aérienne), *Artemisia herba alba* Asso (armoise blanche plante entière, chémotype davanone, chémotype thujone α , chémotype thujone α + camphre, chémotype thujone α et β), *Artemisia vulgaris* L. (armoise commune partie aérienne fleurie), *Chrysanthemum balsamita* var. *balsamita* (L.) Baill. (menthe coq partie aérienne), *Salvia officinalis* L. (sauge officinale plante entière), *Tanacetum vulgare* L. (tanaisie plante fraîche fleurie), *Thuya occidentalis* L. (thuya commun rameau fraîchement taillé), *Thuja plicata* D. Don var *atrovirens* (*thuya atrovirens*).

L'avis de l'homme de l'Art

L'aromathérapie médicale française utilise largement ce type d'HE, *per os*, en association avec des extraits végétaux, afin d'éviter ou de limiter la prise d'anxiolytiques, de sédatifs ou d'antidépresseurs. Les massages avec ces mêmes huiles sont de plus en plus fréquents. Il est nécessaire de se méfier des HE riches en cétones, très toxiques pour le SNC.

Compendium d'aromathérapie sur l'apport des HE et extraits de plante sur les déséquilibres nerveux

Les résultats de nos investigations sont présentés dans les tableaux XII et XIII.

Tableau XII – Essences d'intérêt en inhalation ou massage sur les déséquilibres nerveux.

Plante et type d'extrait	Dénomination latine	Molécule(s) d'intérêt- action principale	Précautions
HE Pamplemousse zeste	<i>Citrus paradisi</i> Macf.	Limonène + divers aldéhydes - Anti-stress	Éviter la peroxydation. Interdit <i>per os</i> avant l'âge de 36 mois. À utiliser avec précaution après. Attention à la possible phototoxicité si application dermique.
HE Orange douce zeste	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	Limonène + divers aldéhydes - Anti-stress	Éviter la peroxydation. Interdit <i>per os</i> avant l'âge de 36 mois. À utiliser avec précaution après.
HE Encens gomme-résine	<i>Boswellia carterii</i> Birdw.	Limonene + pool de sesquiterpènes - anxiolytique	Aucune connue
HE Lavande officinale Sommité fleurie	<i>Lavandula vera</i> DC.	Linalol + acétate de linalyle - Anti-stress, sédatif, relaxant	Aucune connue
HE Camomille romaine	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	Isobutyl angélate + isoamyl angélate + pool d'esters divers - Sédatif	Aucune connue
HE Verveine odorante feuille	<i>Lippia citriodora</i> H. B. et K.	Citronellal + citral - Sédatif, relaxant	Aucune connue
HE Eucalyptus de Staiger feuille	<i>Eucalyptus staigeriana</i> F Muell.	Limonène + acétate de géranyle + géranial + néral - hypnotique, relaxante	Aucune connue
HE Bigaradier fleur (néroli)	<i>Citrus aurantium</i> , ssp. <i>Amara</i> var. <i>pumila</i>	Linalol, acétate de linalyle, acétate de gérynl, acétate de néryle	Aucune connue
HE Lemon-grass plante entière	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf. et <i>Cymbopogon flexuosus</i> Stapf.	Citral (géranial + néral)	Aucune connue
HE Bigaradier feuille (petit grain)	<i>Citrus aurantium</i> L. ssp. <i>Amara</i> var. <i>pumila</i>	Linalol, acétate de linalyle	Aucune connue

Tableau XIII – Essences d'intérêt en prise per os sur les déséquilibres nerveux.

Plante et type d'extrait	Dénomination latine	Molécule(s) d'intérêt-action principale	Précautions
HE Valériane des Indes rhizome, racine, stolon	<i>Valeriana wallichii</i> D.C.	Patchouli alcool Patchouyl acétate Phényléthyl hexanoate Thymyl isovalérate	Aucune connue
HE Nard indien rhizome, racine, stolon	<i>Nardostachys jatamansi</i> (Roxburgh) D.C.	Patchouli alcool Pool de sesquiterpènes	Aucune connue
HE Ylang-ylang fleur-Extra	<i>Cananga odorata</i> Hook et Thom. Baillon var. <i>genuina</i>	Cinnamyl acétate Méthyl benzoate Benzyl acétate	Aucune connue
HE Lavande officinale Sommité fleurie	<i>Lavandula vera</i> DC.	Linalol + acétate de linalyle - Anti-stress, sédatif, relaxant	Aucune connue
HE Camomille romaine fleur	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	Isobutyl angélate + isoamyl angélate + pool d'esters divers - Sédatif	Aucune connue
HE Verveine odorante feuille	<i>Lippia citriodora</i> H. B. et K.	Citronellal + Citral – Sédatif, relaxant	Aucune connue
HE Camomille du Maroc partie aérienne fleurie	<i>Ormenis multicaulis</i> Braun-Blanquet et Maire	Santolina alcool, yomogi alcool, linalol, artemisia alcool, citronellol	Aucune connue
HE Cumin semence	<i>Cuminum cyminum</i> L.	Cuminaldéhyde	Aucune connue
HE Ledon du Groenland rameaux fleuris	<i>Ledum groenlandicum</i> Oeder	Pool de sesquiterpènes	Aucune connue
HE Mandarine (feuille) petit grain	<i>Citrus reticulata</i> Blanco	N-diméthyl anthranilate	Aucune connue

Possibilité d'action des HE sur la musculature lisse (autre que voie respiratoire)

L'HE de menthe poivrée présente une activité antispasmodique sur le péristaltisme gastrique [195-197], sur les spasmes duodénaux [199] et coliques [198]. Par voie intraveineuse chez le rat, le citronellol diminue la pression artérielle par un effet direct relaxant sur la musculature lisse amenant la vasodilatation [200]. L'HE de citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus* Jowitt) provoque hypotension et vasorelaxation par blocage des canaux calciques [201].

L'HE de gingembre, surtout les extraits riches en citral, bloque les contractions du myomètre de la rate par inhibition des canaux calciques de type-L [202]. L'inhibition des spasmes de l'iléon du rat est attribuée à une interaction avec les récepteurs ionotrope 5-HT 3 ; les molécules responsables sembleraient être le terpinolène, le β -pinène et l' α -phellandrène [203]. Par inhalation, l'HE de gingembre à 5 % a été testée sur la prévention des nausées postopératoires ; 80 % des personnes testées n'ont eu ni nausées, ni vomissement, alors que dans le groupe traité, 60 % des sujets ont ressenti des nausées [204].

L'HE de lavande réduit les spasmes vasculaires par la déphosphorylation de la myosine [205].

L'HE d'ylang-ylang (*Cananga odorata* Hook. & Thom. (Baillon) var. *genuina*) démontre un effet relaxant sur les muscles de la vessie, *in vivo* (lapin) et *in vitro* au travers d'un mécanisme faisant intervenir l'AMP cyclique [206].

Possibilité d'action des HE sur les voies respiratoires

Nous avons déjà mentionné l'activité analgésique, anti-inflammatoire et antispasmodique du 1,8-cinéole ; celle-ci s'exerce préférentiellement sur les muqueuses respiratoires où il facilite en outre l'activité des cils vibratiles des cellules épithéliales, augmente les sécrétions et aide à les fluidifier [207-209]. Cette action mucolytique est aussi exercée par les cétones, notamment la fenchone [207].

L'HE de menthe poivrée présente une activité antispasmodique sur la trachée de rats impliquant la prostaglandine E(2), ce qui peut expliquer son utilisation populaire dans les maladies respiratoires [210].

Le menthol est antitussif et anti-dyspnéique [211-213] mais n'est pas réellement décongestionnant pour la muqueuse nasale ; on parle plutôt de pseudo décongestionnant car si le menthol améliore de façon significative le débit d'air nasal, il n'a aucun effet sur la résistance nasale. L'action du menthol sur le thermo-récepteur M8 peut provoquer par réflexe du système nerveux autonome une augmentation à la résistance à l'air inspiré ce qui pourrait expliquer l'exacerbation de l'asthme ou de divers problèmes respiratoires par le menthol ou l'air froid.

Le thymol et le carvacrol ainsi que d'autres composés non identifiés d'extraits de thym ont un effet antispasmodique, dose dépendant de la concentration, sur la trachée du rat stimulée par l'acétylcholine, le potassium (K⁺) ou le baryum (Ba⁺⁺) et augmentent le transport et la clairance muco-ciliaire chez la souris. Cette activité semble aussi impliquer les récepteurs bêta 2 [214, 215]. Cette double action fait du thym et de ses extraits un excellent broncholytique et expectorant. L'HE d'Ajowan (*Trachyspermum ammi* (L.) Sprague) avec le même type de composés, inhibe les récepteurs (H1) à l'histamine, stimule les récepteurs bêta-2-adrénergiques et possède une activité xanthine-like [215bis].

Le safranal, substance aromatique contenue dans la partie volatile et les extraits de safran, auraient une activité relaxante sur la chaîne trachéale du cochon d'Inde attribuée en partie à l'inhibition des récepteurs (H1) à l'histamine et la stimulation des récepteurs bêta-2-adrénergiques [216-218].

Le safranal, sensibilisant cutané, est limité à 0,005 % (50 ppm) dans les produits cosmétiques non rincés « *leave on* » et 0,05 % dans les produits rincés.

Conclusion

Ce chapitre ne se veut pas une étude complète de l'activité pharmacologique des substances aromatiques contenues dans les HE, mais veut tout simplement ouvrir la voie à une réflexion positive et scientifique sur la place de l'aromathérapie dans l'arsenal thérapeutique moderne.

Références

1. Wattenberg LW (1990) Inhibition of carcinogenesis by minor anutrient constituents of the diet. *Proc Nutr Soc* 49: 173-83
2. Sun J (2007) D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev* 12(3): 259-64
3. Van der Logt EM, Roelofs HM, van Lieshout EM *et al.* (2004) Effects of dietary anticarcinogens and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on rat gastrointestinal UDP-glucuronosyltransferases. *Anticancer Res* 24: 843-9
4. Gelb MH, Tamanoi F, Yokoyama K *et al.* (1995) The inhibition of protein prenyltransferases by oxygenated metabolites of limonene and perillyl alcohol. *Cancer Lett* 91(2): 169-75
5. Cestac P, Doisneau-Sixou S, Favre G (2005) Development of farnesyl transferase inhibitors as anticancer agents. *Ann Pharm Fr* 63(1): 76-84
6. Belanger JT (1998) Perillyl alcohol: applications in oncology. *Altern Med Rev* 3(6): 448-57
7. Fischer Jde S, Carvalho PC, Gattass CR *et al.* (2006) Effects of perillyl alcohol and heat shock treatment in gene expression of human lung adenocarcinoma cell line A549. *J Exp Ther Oncol* 5(4): 301-7
8. Gould MN (1997) Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 4: 977-9
9. Lantry LE, Zhang Z, Crist KA *et al.* (2000) Chemopreventive efficacy of promising farnesyltransferase inhibitors. *Exp Lung Res* 26(8): 773-90
10. Xu M, Floyd HS, Greth SM, Chang WC *et al.* (2004) Perillyl alcohol-mediated inhibition of lung cancer cell line proliferation: potential mechanisms for its chemotherapeutic effects. *Toxicol Appl Pharmacol* 195(2): 232-46
11. YeruvaL^{http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22YeruvaL%22%5BAuthor%5D}, Pierre KJ, Elegbede A *et al.* (2007) Perillyl alcohol and perillie acid induced cell cycle arrest and apoptosis in non small cell lung cancer cells. *Cancer Lett* 257(2): 216-26. Epub 2007 Sep 20
12. Burke YD, Ayoubi AS, Werner SR *et al.* (2002) Effects of the isoprenoids perillyl alcohol and farnesol on apoptosis biomarkers in pancreatic cancer chemoprevention. *Anticancer Res* Nov-Dec 22(6A): 3127-34
13. Lebedeva IV, Su ZZ, Vozhilla N *et al.* (2008) Chemoprevention by perillyl alcohol coupled with viral gene therapy reduces pancreatic cancer pathogenesis. *Mol Cancer Ther* 7(7): 2042-50
- 13bis. Lebedeva IV, Su ZZ, Vozhilla N *et al.* (2008) Mechanism of in vitro pancreatic cancer cell growth inhibition by melanoma differentiation-associated gene-7/interleukin-24 and perillyl alcohol. *Cancer Res*. Sep 15;68(18): 7439-47
14. Low-Baselli A, Huber W, Kafer M *et al.* (2002) Failure to demonstrate chemoprevention by the monoterpene perillyl alcohol during early rat hepatocarcinogenesis: a cautionary note. *Carcinogenesis (Lond)* 21: 1869-77
15. Matos JM, Schmidt CM, Thomas HJ *et al.* (2008) A pilot study of perillyl alcohol in pancreatic cancer. *Surg Res* 147(2): 194-9. Epub 2008 Mar 13
16. Stark MJ, Burke YD, McKinzie JH *et al.* (1995) Chemotherapy of pancreatic cancer with the monoterpene perillyl alcohol. *Cancer Lett* 96: 15-21
17. Wiseman DA, Werner SR, Crowell PL (2007) Cell cycle arrest by the isoprenoids perillyl alcohol, geraniol, and farnesol is mediated by p21(Cip1) and p27(Kip1) in human pancreatic adenocarcinoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 320(3): 1163-70. Epub 2006 Nov 30
18. Arafa HM (2010) Possible contribution of beta-glycosidases and caspases in the cytotoxicity of novel glycoconjugates in colon cancer cells. *Invest New Drugs* 28(3): 306-17. Epub 2009 May 5

19. Bardon S, Foussard V, Fournel S, Loubat A (2002) Monoterpene inhibit proliferation of human colon cancer cells by modulating cell cycle-related protein expression. *Cancer Lett* 181(2): 187-94
20. Meadows SM, Mulkerin D, Berlin J *et al.* (2002) Phase II trial of perillyl alcohol in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 32(2-3): 125-8
21. Reddy BS, Wang CX, Samaha H *et al.* (1997) Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol. *Cancer Res* 57(3): 420-5
22. Stayrook KR, McKinzie JH, Barbhaiya LH, Crowell PL (1998) Effects of the antitumor agent perillyl alcohol on H-Ras vs. K-Ras farnesylation and signal transduction in pancreatic cells. *Anticancer Res* 18(2A): 823-8
23. Mills JJ, Chari RS, Boyer IJ *et al.* (1995) Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol. *Cancer Res* 55: 979-83
24. Gould MN (1995) Prevention and therapy of mammary cancer by monoterpene. *J Cell Biochem Suppl* 22: 139-44
25. Hudes GR, Szarka CE, Adams A *et al.* (2000) Phase I pharmacokinetic trial of perillyl alcohol (NSC 641066) in patients with refractory solid malignancies. *Clin Cancer Res* 6(8): 3071-80
26. Vigushin DM, Poon GK, Boddy A *et al.* (1998) Phase I and pharmacokinetic study of D-limonene in patients with advanced cancer. *Cancer Research Campaign Phase I/II Clinical Trials Committee. Cancer Chemother Pharmacol* 42(2): 111-7
27. Miller JA, Hakim IA, Chew W *et al.* (2010) Adipose tissue accumulation of d-limonene with the consumption of a lemonade preparation rich in d-limonene content. *Nutr Cancer* 62(6): 783-8
28. Ahmad A, Khan A, Akhtar F (2011) Fungicidal activity of thymol and carvacrol by disrupting ergosterol biosynthesis and membrane integrity against *Candida*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(1): 41-50. Epub 2010 Sep 11
29. Vieira A, Heidor R, Cardozo MT *et al.* (2011) Efficacy of geraniol but not of β -ionone or their combination for the chemoprevention of rat colon carcinogenesis. *Braz J Med Biol Res* 44(6): 538-45. Epub 2011 Mar 29
30. Kim SH, Bae HC, Park EJ *et al.* (2011) Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 407(1): 129-34. Epub 2011 Mar 1
31. Cardozo MT, de Conti A, Ong TP *et al.* (2011) Chemopreventive effects of β -ionone and geraniol during rat hepatocarcinogenesis promotion: distinct actions on cell proliferation, apoptosis, HMGCoA reductase, and RhoA. *Nutr Biochem* 22(2): 130-5
32. Ong TP, Heidor R, de Conti A *et al.* (2006) Farnesol and geraniol chemopreventive activities during the initial phases of hepatocarcinogenesis involve similar actions on cell proliferation and DNA damage, but distinct actions on apoptosis, plasma cholesterol and HMGCoA reductase. *Carcinogenesis* 27(6): 1194-203. Epub 2005 Dec 6
33. Polo MP, de Bravo MG (2006) Effect of geraniol on fatty-acid and mevalonate metabolism in the human hepatoma cell line Hep G2. *Biochem Cell Biol* 84(1): 102-11
34. Nagi MN, Almakki HA (2009) Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Phytother Res* 23(9): 1295-8
35. Alhosin M, Ibrahim A, Boukhari A *et al.* (2011) Anti-neoplastic agent thymoquinone induces degradation of α and β tubulin proteins in human cancer cells without affecting their level in normal human fibroblasts. *Invest New Drugs*. Epub ahead of print
36. Wu ZH, Chen Z, Shen Y *et al.* (2011) Anti-metastasis effect of thymoquinone on human pancreatic cancer. *Yao Xue Xue Bao* 46(8): 910-4
37. Connelly L, Barham W, Onishko HM *et al.* (2011) Inhibition of NF-kappa B activity in mammary epithelium increases tumor latency and decreases tumor burden. *Oncogene* 30(12): 1402-12. Epub 2010 Nov 15

38. Sayed-Ahmed MM, Aleisa AM, AL-Rejaie SS *et al.* (2012) Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *Oxid Med Cell Longev* Jul 1;3(4): 254-61
39. Grosso C, Figueiredo AC, Burillo J *et al.* (2009) Enrichment of the thymoquinone content in volatile oil from *Satureja montana* using supercritical fluid extraction. *J Sep Sci* 32(2): 328-34
40. Missopolinou D, Tsioptsias C, Lambrou C, Panayiotou C (2011) Selective extraction of oxygenated compounds from oregano with sub-critical water. *J Sci Food Agric* doi: 10.1002/jsfa.4652
41. Viana GS, Vale TG, Pinho RS, Matos FJ (2000) Antinociceptive effect of the essential oil from *Cymbopogon citratus* in mice. *J Ethnopharmacol* 70(3): 323-7
42. Ortiz MI, Ramírez-Montiel ML, González-García MP *et al.* (2010) The combination of naproxen and citral reduces nociception and gastric damage in rats. *Arch Pharm Res* 33(10): 1691-7. Epub 2010 Oct 30
43. Ortiz MI, González-García MP, Ponce-Monter HA *et al.* (2010) Synergistic effect of the interaction between naproxen and citral on inflammation in rats. *Phytomedicine* 18(1): 74-9. Epub 2010 Jul 16
44. Melo MS, Sena LC, Barreto FJ *et al.* (2010) Antinociceptive effect of citronellal in mice. *Pharm Biol* 48(4): 411-6
45. Quintans-Júnior LJ, Melo MS, De Sousa DP *et al.* (2010) Antinociceptive effects of citronellal in formalin-, capsaicin-, and glutamate-induced orofacial nociception in rodents and its action on nerve excitability. *J Orofac Pain* 24(3): 305-12
- 45bis. Quintans-Junior LJ, da Rocha RF, Caregnato FF *et al.* (2011) Antinociceptive action and redox properties of citronellal, an essential oil present in lemongrass. *J Med Food* Jun;14(6): 630-9
46. Rocha NF, Rios ER, Carvalho AM *et al.* (2011) Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of (-)- α -bisabolol in rodents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 384(6): 525-33
47. Sousa OV, Silvério MS, Del-Vechio-Vieira G *et al.* (2008) Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the essential oil from *Eremanthus erythropappus* leaves. *J Pharm Pharmacol* 60(6): 771-7
48. Batista PA, Werner MF, Oliveira EC *et al.* (2008) Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice. *Neurosci Lett* 440(3): 299-303. Epub 2008 Jun 24
49. Peana AT, Rubattu P, Piga GG *et al.* (2006) Involvement of adenosine A1 and A2A receptors in (-)-linalool-induced antinociception. *Life Sci* 78(21): 2471-4. Epub 2005 Dec 15
50. Peana AT, Marzocco S, Popolo A, Pinto A (2006) (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpenic compound. *Life Sci* 78(7): 719-23. Epub 2005 Aug 31
51. Xie ZQ (2009) Role of thermo TRP channels in cutaneous neurogenic inflammation and itch. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 38(4): 409-14
52. Ma S, G G, Ak VE, Jf D, H H (2008) Menthol derivative WS-12 selectively activates transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) ion channels. *Pak J Pharm Sci* 21(4): 370-8
53. Naziroğlu M, Ozgül C (2012) Effects of Antagonists and Heat on TRPM8 Channel Currents in Dorsal Root Ganglion Neuron Activated by Nociceptive Cold Stress and Menthol. *Neurochem Res* 37(2): 314-20
54. Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ *et al.* (2005) Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science* 307: 1468-72
55. Xu H, Blair NT, Clapham DE (2005) Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci* 25(39): 8924-37

56. Cal K (2009) Skin disposition of d-camphor and l-menthol alone and together. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31(4): 237-40
57. Bachiega TF, Sforcin JM (2011) Lemon-grass and citral effect on cytokines production by murine macrophages. *J Ethnopharmacol* 137(1): 909-13. Epub 2011 Jul 18
58. Lee HJ, Jeong HS, Kim DJ *et al.* (2008) Inhibitory effect of citral on NO production by suppression of iNOS expression and NF-kappa B activation in RAW264.7 cells. *Arch Pharm Res* 31(3): 342-9. Epub 2008 Apr 13
59. Katsukawa M, Nakata R, Takizawa Y *et al.* (2010) Citral, a component of lemon-grass oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression. *Biochim Biophys Acta* 1801(11): 1214-20. Epub 2010 Jul 23
60. Ponce-Monter H, Fernández-Martínez E, Ortiz MI *et al.* (2010) Spasmolytic and anti-inflammatory effects of Aloysia triphylla and citral, in vitro and in vivo studies. *J Smooth Muscle Res* 46(6): 309-19
61. Lin CT, Chen CJ, Lin TY *et al.* (2008) Anti-inflammation activity of fruit essential oil from Cinnamomum insularimontanum Hayata. *Bioresour Technol* 99(18): 8783-7. Epub 2008 May 29
62. Bastos JF, Moreira IJ, Ribeiro TP *et al.* (2010) Hypotensive and vasorelaxant effects of citronellol, a monoterpenic alcohol, in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* (4):331-7. Epub 2009 Dec 7
63. Bastos VP, Gomes AS, Lima FJ *et al.* (2011) Inhaled 1,8-cineole reduces inflammatory parameters in airways of ovalbumin-challenged Guinea pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 108(1): 34-9. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00622.x. Epub 2010 Aug 16
64. Santos FA, Rao VS (2000) Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytother Res* 14(4): 240-4
65. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G *et al.* (2003) Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med* 97(3): 250-6
66. Juergens UR, Engelen T, Racké K *et al.* (2004) Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. *Pulm Pharmacol Ther* 17(5): 281-7
67. Chen SJ, Wang MH, Chen IJ (1996) Antiplatelet and calcium inhibitory properties of eugenol and sodium eugenol acetate. *Gen Pharmacol* Jun 27(4): 629-33
68. Srivastava KC (1993) Antiplatelet principles from a food spice clove (*Syzygium aromaticum* L.). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 48(5): 363-72
69. Hussain A, Brahmbhatt K, Priyani A *et al.* (2011) Eugenol Enhances the Chemotherapeutic Potential of Gemcitabine and Induces Anticarcinogenic and Anti-inflammatory Activity in Human Cervical Cancer Cells. *Cancer Biother Radiopharm* 26(5): 519-27. Epub 2011 Sep 22
70. Magalhães CB, Riva DR, DePaula LJ *et al.* (2010) In vivo anti-inflammatory action of eugenol on lipopolysaccharide-induced lung injury. *J Appl Physiol* 108(4): 845-51. Epub 2010 Jan 14
71. Yeh JL, Hsu JH, Hong YS *et al.* (2011) Eugenolol and glyceryl-isoeugenol suppress LPS-induced iNOS expression by down-regulating NF-kappaB AND AP-1 through inhibition of MAPKs and AKT/IkappaBalphalambda signaling pathways in macrophages. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24(2): 345-56
72. Jung J, Lee JH, Bae KH, Jeong CS (2011) Anti-gastric actions of eugenol and cinnamic acid isolated from Cinnamomi Ramulus. *Yakugaku Zasshi* 131(7): 1103-10
73. Santin JR, Lemos M, Klein-Junior LC *et al.* (2011) Gastroprotective activity of essential oil of the *Syzygium aromaticum* and its major component eugenol in different animal models. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* Feb 383(2):149-58
74. Yoon WJ, Lee NH, Hyun CG (2010) Limonene suppresses lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E2, and pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. *J Oleo Sci* 59(8): 415-21

75. Hirota R, Roger NN, Nakamura H *et al.* (2010) Anti-inflammatory effects of limonene from yuzu (*Citrus junos* Tanaka) essential oil on eosinophils. *J Food Sci* Apr; 75(3): H87-92
76. Nogueira de Melo GA, Grespan R, Fonseca JP *et al.* (2011) Inhibitory effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) essential oil on leukocyte migration in vivo and in vitro. *J Nat Med* 65(1): 241-6. Epub 2010 Oct 28
77. Zhou HL, Deng YM, Xie QM (2006) The modulatory effects of the volatileoil of ginger on the cellular immune response in vitro and in vivo in mice. *J Ethnopharmacol* 105(1-2): 301-5. Epub 2005 Dec 9
78. Kobayashi C, Fontanive TO, Enzweiler BG *et al.* (2011) Pharmacological evaluation of *Copaifera multijuga* oil in rats. *Pharm Biol* 49(3): 306-13
79. Veiga Junior VF, Rosas EC, Carvalho MV *et al.* (2007) Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne—a comparative study. *J Ethnopharmacol* 112(2): 248-54. Epub 2007 Mar 7
80. Gomes NM, Rezende CM, Fontes SP *et al.* (2007) Antinociceptive activity of Amazonian *Copaiba* oils. *J Ethnopharmacol* 109(3): 486-92. Epub 2006 Aug 26
81. Fraternale D, Sosa S, Ricci D *et al.* (2011) Anti-inflammatory, antioxidant and antifungal furanosesquiterpenoids isolated from *Commiphora erythraea* (Ehrenb.) Engl. resin. *Fitoterapia* 82(4): 654-61. Epub 2011 Feb 21
82. Tonkal AM, Morsy TA (2008) An update review on *Commiphora molmol* and related species. *J Egypt Soc Parasitol* 38(3): 763-96
83. Racine P, Auffray B (2005) Quenching of singlet molecular oxygen by *Commiphora myrrha* extracts and menthofuran. *Fitoterapia* 76(3-4): 316-23
84. Ohta T, Imagawa T, Ito S (2009) Involvement of transient receptor potential vanilloid subtype 1 in analgesic action of methylsalicylate. *Mol Pharmacol* 75(2): 307-17. Epub 2008 Nov 5
85. Taniguchi Y, Deguchi Y, Saita M, Noda K (1994) Antinociceptive effects of counterirritants. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 104(6): 433-46
86. Peana AT, D'Aquila PS, Panin F *et al.* (2002) Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine* 9(8): 721-6
87. Sakurada T, Kuwahata H, Katsuyama S *et al.* (2009) Intraplantar injection of bergamot essential oil into the mouse hindpaw: effects on capsaicin-induced nociceptive behaviors. *Int Rev Neurobiol* 85: 237-48
- 87bis. Sakurada T, Mizoguchi H, Kuwahata H *et al.* (2011) Intraplantar injection of bergamot essential oil induces peripheral antinociception mediated by opioid mechanism. *Pharmacol Biochem Behav* Jan 97(3): 436-43
88. Johnson PN, Welch DW (1984) Methyl salicylate/Aspirin (Salicylate) Equivalence: Who do you trust? *Vet Hum Toxicol* 26: 317-8
89. Burt S (2004) Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *Int J Food Microbiol* 94(3): 223-53
90. Dorman HJD, Deans SG (2000) Antimicrobial agents from plants: antimicrobial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol* 88: 308-16
91. Nostro A, Papalia T (2011) Antimicrobial Activity of Carvacrol: Current Progress and Future Prospectives. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* Epub ahead of print
92. Satrani B. *et al.* (2008) Composition chimique et activité antimicrobienne de l'huile essentielle de *Cladanthus mixtus*. *Bull Soc Pharm Bordeaux* 146: 85-96
93. Nostro A, Blanco AR, Cannatelli MA *et al.* (2004) Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. *FEMS Microbiol Lett* 230: 191-5
94. McNamara PJ, Syverson RE, Milligan-Myhre K *et al.* (2009) Surfactants, aromatic and isoprenoid compounds, and fatty acid biosynthesis inhibitors suppress *Staphylococcus aureus* production of toxic shock syndrome toxin 1. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 1898-906

95. Qiu J, Wang D, Xiang H *et al.* (2010) Subinhibitory concentrations of thymol reduce enterotoxins A and B and alpha-hemolysin production in *Staphylococcus aureus* isolates. *PLoS One* 5(3): e9736
96. Tsai ML, Lin CC, Lin WC, Yang CH (2011) Antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of essential oils from five selected herbs. *Biosci Biotechnol Biochem* 75(10): 1977-83. *Epublish* 2011 Oct 7
97. Cristani M, D'Arrigo M, Mandalari G *et al.* (2007) Interaction of four monoterpenes contained in essential oils with model membranes: implications for their antibacterial activity. *J Agric Food Chem*. Jul 55(15): 6300-8
98. Trombetta D, Castelli F, Sarpietro MG *et al.* (2005) Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. *Antimicrob Agents Chemother* 49(6): 2474-8
99. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Spallino A (2010) Inhibitory activity of thymol on native and mature *Gardnerella vaginalis* biofilms: *in vitro* study. *Arzneimittelforschung* 60(11): 675-81
100. Orafidaya LO, Agbani EO, Oyedele AO *et al.* (2002) Preliminary clinical tests on topical preparations of *Ocimum gratissimum* Linn. Leaf essential oil for the treatment of *acne vulgaris*. *Clin.Drug Invest* 22(5): 33-319
101. Orafidaya LO, Agbani EO, Oyedele AO *et al.* (2004) The effect of aloe vera gel on the anti-acne properties of the essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn. – a preliminary clinical investigation. *Int J Aromather* 14: 15-21
102. Iannitelli A, Grande R, Di Stefano A *et al.* (2011) Potential Antibacterial Activity of Carvacrol-Loaded Poly (DL-lactideco-glycolide)(PLGA) Nanoparticles against Microbial Biofilm. *Int J Mol Sci*. 12(8): 5039-51
103. García-García R, López-Malo A, Palou E (2011) Bactericidal action of binary and ternary mixtures of carvacrol, thymol, and eugenol against *Listeria innocua*. *J Food Sci* 76(2): M95-100. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.02005.x. *Epublish* 2011 Feb 3
104. Pei RS, Zhou F, Ji BP, Xu J (2009) Evaluation of combined antibacterial effects of eugenol, cinnamaldehyde, thymol, and carvacrol against *E. coli* with an improved method. *J Food Sci* 74(7): M379-83
105. Palaniappan K, Holley RA (2010) Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *Int J Food Microbiol* 140(2-3): 164-8. *Epublish* 2010 Apr 13
106. Ahmad ST, Arjumand W, Seth A *et al.* (2011) Preclinical renal cancer chemopreventive efficacy of geraniol by modulation of multiple molecular pathways. *Toxicology* 290(1): 69-81. *Epublish* 2011 Sep 3
107. Braga PC, Culici M, Alfieri M, Dal Sasso M (2008) Thymol inhibits *Candida albicans* biofilm formation and mature biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 31(5): 472-7. *Epublish* 2008 Mar 10
- 107bis. Braga PC, Culici M, Alfieri M *et al.* (2008) Thymol-induced alterations in *Candida albicans* imaged by atomic force microscopy. *Methods Mol Biol* 736: 401-10
108. Pinto E, Vale-Silva L, Cavaleiro C, Salgueiro L (2009) Antifungal activity of the clove essential oil from *Syzygium aromaticum* on *Candida*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *Med Microbiol* 58(Pt 11): 1454-62. *Epublish* 2009 Jul 9
109. Rasooli I, Owlia P (2005) Chemoprevention by thyme oils of *Aspergillus parasiticus* growth and aflatoxin production. *Phytochemistry* Dec 66(24): 2851-6
110. Vale-Silva IA, Gonçalves MJ, Cavaleiro C *et al.* (2010) Antifungal activity of the essential oil of *Thymus x viciosii* against *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *Planta Med*. Jun;76(9): 882-8
111. Astani A, Reichling J, Schnitzler P (2010) Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytother Res*. 24(5): 673-9
112. Koch C, Reichling J, Schneele J, Schnitzler P (2008) Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytomedicine* 15(1-2): 71-8. *Epublish* 2007 Oct 31

113. Schnitzler P, Koch C, Reichling J (2007) Susceptibility of drug-resistant clinical herpes simplex virus type 1 strains to essentialoils of ginger, thyme, hyssop, and sandalwood. *Antimicrob Agents Chemother* 51(5): 1859-62. Epub 2007 Mar 12
114. Pauli A, Kubeczka KH (2010) Antimicrobial properties of volatile phenylpropanes. *Nat Prod Commun* Sep 5(9): 1387-94
115. Qiu J, Feng H, Lu J, Xiang H *et al.* (2010) Eugenol reduces the expression of virulence-related exoproteins in *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol* 76(17): 5846-51. Epub 2010 Jul 16
116. Devi KP, Nisha SA, Sakthivel R, Pandian SK (2010) Eugenol (an essential oil of clove) acts as an antibacterial agent against *Salmonella typhi* by disrupting the cellular membrane. *Ethnopharmacol* 130(1): 107-15. Epub 2010 May 7
117. Khan MS, Ahmad I (2011) In vitro antifungal, anti-elastase and anti-keratinase activity of essential oils of *Cinnamomum*-, *Syzygium*- and *Cymbopogon*-species against *Aspergillus fumigatus* and *Trichophyton rubrum*. *Phytomedicine* 19(1): 48-55
118. Khan MS, Ahmad I (2011) In vitro antifungal, anti-elastase and anti-keratinase activity of essential oils of *Cinnamomum*, *Syzygium* and *Cymbopogon*-species against *Aspergillus fumigatus* and *Trichophyton rubrum*. *Phytomedicine* Sep 3
119. He M, Du M, Fan M *et al.* (2007) In vitro activity of eugenol against *Candida albicans* biofilms. *Micopathologia* Mar 163(3): 137-43
120. Benencia F, Courrèges MC. In vitro activity of eugenol on human herppesvirus. *Phytother Res* Nov 14(7): 495-500
121. Bournes KZ, Bourne N, Reising SF *et al.* (1999) Plant products as topical microbicide candidates: assessment of in vitro and in vivo activity against herpes simplex virus type 2. *Antiviral Res* 42(3): 219-26
122. Tragoolpua Y, Jatisatiens A (2007) Anti-herpes simplex virus activities of *Eugenia caryophyllus* (Spreng) Bullock & S.G Harrison and essential oil, eugenol. *Phytother Res*. Dec 32(12): 1153-8
123. López P, Sanchez C, Batlle R, Nerín C (2007) Vapor-phase activities of cinnamon, thyme, and oregano essentialoils and key constituents against foodborne microorganisms. *J Agric Food Chem* 55(11): 4348-56. Epub 2007 May 8
124. Nuryastuti T, van der Mei HC, Busscher HJ *et al.* (2009) Effect of cinnamonoil on icaA expression and biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Appl Environ Microbiol* 75(21): 6850-5. Epub 2009 Sep 11
125. Ooi LS, Li Y, Kam SL *et al.* (2006) Antimicrobial activities of cinnamonoil and cinnamaldehyde from the Chinese medicinal herb *Cinnamomum cassia* Blume. *Am J Chin Med* 34(3): 511-22
126. Unlu M, Ergene E, Unlu GV *et al.* (2010) Composition, antimicrobial activiy and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraccae). *Food Chem Toxicol* Nov 48(11): 3274-80
127. Meades G Jr, Henken RL, Waldrop GL *et al.* (2010) Constituents of cinnamon inhibit bacterial acetyl CoA carboxylase. *Planta Med*. Oct 76(14): 1570-5
128. Shahverdi AR, Monsef-Esfahani HR *et al.* (2007) Trans-cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil reduces the clindamycin resistance of *Clostridium difficile* in vitro. *J Food Sci* 72(1): S055-8
129. Pajohi MR, Tajik H, Farshid AA, Hadian M (2011) Synergistic antibacterial activity of the essential oil of *Cuminum cyminum* L. seed and nisin in a food model. *J Appl Microbiol* doi: 10.1111/j.1365-2672.2011.04946.x
130. Derakhshan S, Sattari M, Bigdeli M (2010) Effect of cumin (*Cuminum cyminum*) seed essential oil on biofilm formation and plasmid Integrity of *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacogn Mag* 6(21): 57-61. Epub 2010 Feb 13
131. Derakhshan S, Sattari M, Bigdeli M (2008) Effect of subinhibitory concentrations of cumin (*Cuminum cyminum* L.) seed essential oil and alcoholic extract on the morphology, capsule expression and urease activity of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 32(5): 432-6. Epub 2008 Aug 19

132. L M Lopes C, Gonçalves e Sá C, de Almeida AA, da Costa JP *et al.* Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of *Citrus limon* (Burn) essential oil in mice. *Pharmazie* 66(8): 623-7
133. Khosravi AR, Shokri H, Minooeianhaghghi M (2011) Inhibition of Aflatoxin Production and Growth of *Aspergillus parasiticus* by *Cuminum cyminum*, *Ziziphora clinopodioides*, and *Nigella sativa* Essential Oils. *Foodborne Pathog Dis* 8(12): 1275-80
134. Romagnoli C, Andreotti E, Maietti S *et al.* (2010) Antifungal activity of essential oil from fruits of Indian *Cuminum cyminum*. *Pharm Biol* 48(7): 834-8
135. Cabello CM, Bair WB 3rd, Lamore SD *et al.* (2009) The cinnamon-derived Michael acceptor cinnamic aldehyde impairs melanoma cell proliferation, invasiveness, and tumor growth. *Free Radic Biol Med* 46(2): 220-31. Epub 2008 Nov 1
136. Dhuley JN (1999) Anti-oxidant effects of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark and greater cardamom (*Amomum subulatum*) seeds in rats fed high fat diet. *Indian J Exp Biol* 37(3): 238-42
137. Wondrak GT, Villeneuve NF, Lamore SD *et al.* (2010) The cinnamon-derived dietary factor cinnamic aldehyde activates the Nrf2-dependent antioxidant response in human epithelial colon cells. *Molecules* 15(5): 3338-55
138. Hammer KA, Carson CF, Riley TV (2003) Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *J Appl Microbiol* 95: 85360
139. Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraji F (2007) The efficacy of 5 % topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73(1): 22-5
140. McMahon MA, Blair IS, Moore JE, McDowell DA. Habitation to sub-lethal concentrations of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) is associated with reduced susceptibility to antibiotics in human pathogens. *J Antimicrob Chemother* Jan 59(1): 125-7
141. Hammer KA, Dry L, Johnson M *et al.* (2003) Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (teatree) oil in vitro. *Oral Microbiol Immunol* 18(6): 389-92
142. Takarada K, Kimizuka R, Takahashi N *et al.* (2004) A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. *Oral Microbiol Immunol* Feb 19(1): 61-4
143. Cox SD, Mann CM *et al.* (2000) The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J Appl Microbiol* 88(1): 170-5
144. Gomes FI, Teixeira P, Cerca N *et al.* (2011) Effect of farnesol on structure and composition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm matrix. *Curr Microbiol* 63(4): 354-9. Epub 2011 Jul 29
145. Gomes FI, Teixeira P, Azeredo J, Oliveira R (2009) Effect of farnesol on planktonic and biofilm cells of *Staphylococcus epidermidis*. *Curr Microbiol* 59(2): 118-22. Epub 2009 Apr 14
146. Pammi M, Liang R, Hicks JM *et al.* (2011) Farnesol Decreases Biofilms of *Staphylococcus epidermidis* and Exhibits Synergy With Nafcillin and Vancomycin. *Pediatr Res* 70(6): 578-83
147. Kaneko M, Togashi N, Hamashima H *et al.* (2011) Effect of farnesol on mevalonate pathway of *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot (Tokyo)* 64(8): 547-9. doi: 10.1038/ja.2011.49. Epub 2011 Jul 20
148. Kuroda M, Nagasaki S, Ito R, Ohta T (2007) Sesquiterpene farnesol as a competitive inhibitor of lipase activity of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 273(1): 28-34. Epub 2007 Jun 7
149. Unnanuntana A, Bonsignore L, Shirtliff ME, Greenfield EM (2009) The effects of farnesol on *Staphylococcus aureus* biofilms and osteoblasts. An in vitro study. *J Bone Joint Surg Am* 91(11): 2683-92
150. Inoue Y, Shiraishi A, Hada T *et al.* (2004) The antibacterial effects of terpene alcohols on *Staphylococcus aureus* and their mode of action. *FEMS Microbiol Lett* 237(2): 325-31

151. Cugini C, Calfee MW, Farrow JM 3rd *et al.* (2007) Farnesol, a common sesquiterpene, inhibits PQS production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol*. 65(4): 896-906. *Epib* 2007 Jul 19
152. Wade DS, Calfee MW, Rocha ER *et al.* (2005) Regulation of *Pseudomonas* quinolone signal synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 187(13): 4372-80
153. Lorenzi V, Muselli A, Bernardini AF *et al.* (2009) Geraniol restores antibiotic activities against multidrug-resistant isolates from gram-negative species. *Antimicrob Agents Chemother* 53(5): 2209-11. *Epib* 2009 Mar 2
154. Togashi N, Inoue Y, Hamashima H, Takano A (2008) Effects of two terpene alcohols on the antibacterial activity and the mode of action of farnesol against *Staphylococcus aureus*. *Molecules* 13(12): 3069-76
155. Hammer KA, Carson CF, Riley TV (1998) In-vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (teatree) oil and tea tree oil products, against *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother* 42(5): 591-5
156. Nenoff P, Haustein UF, Brandt W (1996) Antifungal activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) against pathogenic fungi in vitro. *Skin Pharmacol* 9(6): 388-94
157. Spence D (2010) Candidiasis (vulvovaginal). *Clin Evid* (Online) pii: 0815
158. Vazquez JA, Arganoza MT, Boikov D *et al.* (2000) In vitro susceptibilities of *Candida* and *Aspergillus* species to *Melaleuca alternifolia* (teatree) oil. *Rev Iberoam Micol* 17(2): 60-3
159. Hammer KA, Carson CF, Riley TV (2002) In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (teatree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother* 50(2): 195-9
160. Satchell AC, Saurajen A, Bell C (2002) Treatment of interdigital tinea pedis with 25% and 50% tea tree oil solution: a randomized, placebo-controlled, blinded study. *Australas J Dermatol* Aug 43(3): 175-8
161. Tong MM, Altman PM, Barnetson RS (1992) Tea tree oil in the treatment of tinea pedis. *Australas J Dermatol* 33(3): 145-9
162. Langford ML, Atkin A L, Nickerson KW (2009) Cellular interactions of farnesol, a quorum sensing molecule produced by *Candida albicans*. *Fut Microbiol* 4: 1353-62
163. Shirtliff M E, Krom B P, Meijering R A *et al.* (2009) Farnesol-induced apoptosis in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 2392-401
164. Langford ML, Hasim S, Nickerson KW, Atkin AL (2010) Activity and toxicity of farnesol towards *Candida albicans* are dependent on growth conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 54(2): 940-2. *Epib* 2009 Nov 23
165. Dichtl K, Ebel F, Dirr F *et al.* (2010) Farnesol misplaces tip-localized Rho proteins and inhibits cell wall integrity signalling in *Aspergillus fumigatus*. *Mol Microbiol* 76(5): 1191-204. *Epib* 2010 Apr 14
166. Dinamarco TM, Goldman MH, Goldman GH (2011) Farnesol-induced cell death in the filamentous fungus *Aspergillus nidulans*. *Biochem Soc Trans* 39(5): 1544-8
167. Garozzo A, Timpanaro R, Bisignano B *et al.* (2009) In vitro antiviral activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *Lett Appl Microbiol* 49(6): 806-8. *Epib* 2009 Sep 18
168. Garozzo A, Timpanaro R, Stivala A *et al.* (2011) Activity of *Melaleuca alternifolia* (teatree) oil on Influenza virus A/PR/8: study on the mechanism of action. *Antiviral Res* 89(1): 83-8. *Epib* 2010 Nov 21
169. Carson CF, Ashton L, Dry L *et al.* (2001) *Melaleuca alternifolia* (teatree) oil gel (6 %) for the treatment of recurrent herpes labialis. *J Antimicrob Chemother* 48(3): 450-1
170. Carson CF, Smith DW, Lampacher GJ, Riley TV (2008) Use of deception to achieve double-blinding in a clinical trial of *Melaleuca alternifolia* (teatree) oil for the treatment of recurrent herpes labialis. *Contemp Clin Trials* 29(1): 9-12. *Epib* 2007 May 6
171. Aiemsaard J, Aiumlamai S, Aromdee C *et al.* (2011) The effect of lemon-grass oil and its major components on clinical isolate mastitis pathogens and their mechanisms of

- action on *Staphylococcus aureus* DMST 4745. *Res Vet Sci* 91(3): e31-7. Epub 2011 Feb 12
172. Wuthi-Udomlert M, Chotipatoomwan P, Panyadee S, Gritsanapan W (2011) Inhibitory effect of formulated lemon-grass shampoo on *Malassezia furfur*: a yeast associated with dandruff. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 42(2): 363-9
173. Abe S, Sato Y, Inoue S *et al.* (2003) Anti-*Candida albicans* activity of essential oils including Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) oil and its component, citral. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 44(4): 285-91
174. Silva Cde B, Guterres SS, Weisheimer V, Schapoval EE (2008) Antifungal activity of the lemon-grass oil and citral against *Candida* spp. *Braz J Infect Dis* 12(1): 63-6
175. Tyagi AK, Malik A (2010) Liquid and vapour-phase antifungal activities of selected essential oils against *Candida albicans*: microscopic observations and chemical characterization of *Cymbopogon citratus*. *BMC Complement Altern Med* 10: 65
176. Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J (2008) *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine* 15(9): 734-40
177. Meierhenrich Uwe J, Golebiowski J, Fernandez X, Cabrol-Bass D (2005) De la molécule à l'odeur. Les bases moléculaires des premières étapes de l'olfaction. L'actualité chimique n° 289
178. Komiya M, Takeuchi T, Harada E (2006) Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav Brain Res* 172(2): 240-9. Epub 2006 Jun 15
179. Ito K, Ito M (2011) Sedative effects of vapor inhalation of the essential oil of *Microtoena patchoulii* and its related compounds. *J Nat Med* 65(2): 336-43. Epub 2011 Feb 3
180. Faturi CB, Leite JR, Alves PB *et al.* (2010) Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(4): 605-9. Epub 2010 Mar 6
181. Saiyudthong S, Marsden CA (2011) Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. *Phytother Res* 25(6): 858-62. doi: 10.1002/ptr.3325. Epub 2010 Nov 23
182. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M *et al.* (2010) Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine* 17(8-9): 679-83. Epub 2009 Dec 3
183. Souto-Maior FN, Carvalho FL, Morais LC *et al.* (2011) Anxiolytic-like effects of inhaled linalool oxide in experimental mouse anxiety models. *Pharmacol Biochem Behav* 100(2): 259-63. Epub 2011 Sep 10
184. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M *et al.* (2009) Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine* 16(4): 303-7. Epub 2008 Sep 27
185. Höferl M, Krist S, Buchbauer G (2006) Chirality influences the effects of linalool on physiological parameters of stress. *Planta Med* 72(13): 1188-92. Epub 2006 Sep 18
186. Hongratanaworakit T, Buchbauer G (2004) Evaluation of the harmonizing effect of ylang-ylang oil on humans after inhalation. *Planta Med* 70(7): 632-6
187. Hwang JH (2006) The effects of the inhalation method using essential oils on blood pressure and stress responses of clients with essential hypertension. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 36(7): 1123-34
188. Jäger W, Nasel B, Nasel C *et al.* (1996) Pharmacokinetic studies of the fragrance compound 1,8-cineol in humans during inhalation. *Chem Senses* 21(4): 477-80
189. Nasel C, Nasel B, Samec P *et al.* (1994) Functional imaging of effects of fragrances on the human brain after prolonged inhalation. *Chem Senses* 19(4): 359-64
190. Blanco MM, Costa CA, Freire AO *et al.* (2009) Neurobehavioral effect of essential oil of *Cymbopogon citratus* in mice. *Phytomedicine* 16(2-3): 265-70. Epub 2007 Jun 11
191. Quintans-Júnior LJ, da Rocha RF, Caregnato FF, Moreira JC *et al.* (2011) Antinociceptive action and redox properties of citronellal, an essential oil present in lemon-grass. *J Med Food* 14(6): 630-9. Epub 2011 Apr 11

192. Silva MR, Ximenes RM, da Costa JG *et al.* (2010) Comparative anticonvulsant activities of the essential oils (EOs) from *Cymbopogon winterianus* Jowitt and *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 381(5): 415-26. Epub 2010 Mar 17
193. Brum LF, Elisabetsky E, Souza D (2001) Effects of linalool on [(3)H]MK801 and [(3)H] muscimol binding in mouse cortical membranes. *Phytother Res* 15(5): 422-5
194. Elisabetsky E, Marschner J, Souza DO (1995) Effects of Linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res* 20(4): 461-5
195. Hiki N, Kurosaka H, Tatsutomi Y *et al.* (2003) Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial. *Gastrointest Endosc* 57(4): 475-82
196. Hiki N, Kaminishi M, Yasuda K *et al.* (2011) Antiperistaltic effect and safety of L-menthol sprayed on the gastric mucosa for upper GI endoscopy: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastrointest Endosc* 73(5): 932-41. Epub 2011 Feb 26
197. Hiki N (2010) Peppermint oil reduces gastric motility during the upper gastrointestinal endoscopy. *Nihon Rinsho* 68(11): 2126-34
198. Asao T, Kuwano H, Ide M *et al.* (2003) Spasmolytic effect of peppermint oil in barium during double-contrast barium enema compared with Buscopan. *Clin Radiol* 58(4): 301-5
199. Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N *et al.* (2006) Efficacy of peppermint oil as an antispasmodic during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol Hepatol* 21(9): 1394-8
200. Bastos VP, Brito TS, Lima FJ *et al.* (2009) Inhibitory effect of 1,8-cineole on guinea-pig airway challenged with ovalbumin involves a preferential action on electromechanical coupling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 36(11): 1120-6. Epub 2009 Apr 27
201. de Menezes IA, Moreira IJ, de Paula JW *et al.* (2010) Cardiovascular effects induced by *Cymbopogon wintcianus* essential oil in rats:involvement of calcium channels and vagal pathway. *J Pharm Pharmacol* Feb 62(2): 215-21
202. Buddhakala N, Talubmoock C, Sriyotha P *et al.* (2008) Inhibitory effects of ginger oil on spontaneous and PGF2alpha-induced contraction of rat myometrium. *Planta Med* 74(4): 385-91
203. Riyazi A, Hensel A, Bauer K *et al.* (2007) The effects of the volatile oil from ginger rhizomes (*Zingiber officinale*), its fractions and isolated compounds on the 5-HT3 receptor complex and the serotonergic system of the rat ileum. *Planta Med* Apr 73(4): 355-62
204. Geiger JL (2005) The essential oil of ginger, *Zingiber officinale*, and anaesthesia. *Int. J Aromather* 15: 7-14
205. Koto R, Imamura M, Watanabe C *et al.* (2006) Linalyl acetate as a major ingredient of lavender essential oil relaxes the rabbit vascular smooth muscle through dephosphorylation of myosin light chain. *J Cardiovasc Pharmacol* 48(1): 850-6
206. Kim HJ, Yang HM, Kim DH *et al.* (2003) Effects of ylang-ylang essential oil on the relaxation of rat bladder muscle in vitro and white rabbit bladder in vivo. *J Korean Med Sci* 18(3): 409-14
207. Boyd EM, Sheppard EP (1971) An autumn-enhanced mucotropic action of inhaled terpenes and related volatile agents. *Pharmacology* 6(2): 65-80
208. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U (2004) Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 114(4): 738-42
209. Zänker KS, Blümel G (1993) Terpene-induced lowering of surface tension in vitro: a rationale for surfactant substitution. *Res Exp Med (Berl)* 182(1): 33-8
210. de Sousa AA, Soares PM, de Almeida AN *et al.* (2010) Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats. *J Ethnopharmacol* 130(2): 433-6. Epub 2010 May 19

211. Haidl P, Kemper P, Butnarusu SJ *et al.* (2001) Does the inhalation of a 1 % L-menthol solution in the premedication of fiberoptic bronchoscopy affect coughing and the sensation of dyspnea? *Pneumologie* 55(3): 115-9
212. Kenia P, Houghton T, Beardsmore C (2008) Does inhaling menthol affect nasal patency or cough? *Pediatr Pulmonol* 43(6): 532-7
213. Morice AH, Marshall AE, Higgins KS, Grattan TJ (1994) Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects. *Thorax* 49(10): 1024-6
214. Begrow F, Engelbertz J, Feistel B *et al.* (2010) Impact of thymol in thyme extracts on their antispasmodic action and ciliary clearance. *Planta Med* 76(4): 311-8. Epub 2009 Oct 6
215. Wienkötter N, Begrow F, Kinzinger U *et al.* (2007) The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. *Planta Med* 73(7): 629-35. Epub 2007 Jun 12
- 215bis. Boskabady MH, Ramazani M, Tabei T (2003) Relaxant effects of different fractions of essential oil from *Carum copticum* on guinea pig tracheal chains. *Phytother Res* Dec 17(10): 1145-9
216. Boskabady MH, Rahbardar MG, Jafari Z (2011) The effect of safranal on histamine (H(1)) receptors of guinea pig tracheal chains. *Fitoterapia* 82(2): 162-7. Epub 2010 Sep 8
217. Boskabady MH, Aslani MR (2006) Relaxant effect of *Crocus sativus* (saffron) on guinea-pig tracheal chains and its possible mechanisms. *J Pharm Pharmacol* 58(10): 1385-90
218. Nematic H, Boskabady MH, Ahmadzadef Vostakolaei H (2008) Stimulatory effect of *Crocus sativus* (saffron) on beta2-adrenoceptors of guinea pig tracheal chains. *Phytomedicine* 15(12): 1038-45. Epub 2008 Sep 3

Pour en savoir plus

- Alves Ade M, Gonçalves JC, Cruz JS, Araújo DA (2010) Evaluation of the sesquiterpene (-)-alpha-bisabolol as a novel peripheral nervous blocker. *Neurosci Lett* 472(1): 11-5. Epub 2010 Jan 25
- Hadji-Minaglou F, Monin Claude, Roos P (2000) Encyclopédie universelle d'aromathérapie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
- Khan MS, Malik A, Ahmad I (2012) Anti-candidal activity of essential oils alone and in combination with amphotericin B or fluconazole against multi-drug resistant isolates of *Candida albicans*. *Med Mycol* 50(1) : 33-42
- Kwieciński J, Eick S, Wójcik K (2009) Effects of teatree (*Melaleuca alternifolia*) oil on *Staphylococcus aureus* in biofilms and stationary growth phase. *Int J Antimicrob Agents* 33(4): 343-7. Epub 2008 Dec 17
- Monin C, Hadji-Minaglou F, Roos P (2002) Encyclopédie universelle des matières premières naturelles pour la parfumerie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
- Sayed-Ahmed MM, Aleisa AM, Al-Rejaie SS *et al.* (2010) Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *Oxid Med Cell Longev* 3(4): 254-61
- Sakurada T, Mizoguchi H, Kuwahata H *et al.* (2011) Intraplantar injection of bergamot essential oil induces peripheral antinociception mediated by opioid mechanism. *Pharmacol Biochem Behav* 97(3): 436-43. Epub 2010 Oct 13
- Takarada K, Kimizuka R, Takahashi N, Honma K, Okuda K, Kato T. A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. *Oral Microbiol Immunol*. 2004 Feb;19(1):61-4.
- Unlu M, Ergene E, Unlu GV *et al.* (2010) Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Food Chem Toxicol* 48(11): 3274-80. Epub 2010 Sep 7

Pharmacie galénique

Ce chapitre ne traitera que l'étude de la pharmacie galénique orientée phyto-aromathérapie en pharmacie d'officine.

Étude des voies (interfaces) d'administration

Quatre Interfaces principales mettent en contact l'organisme et le monde extérieur : digestive, cutanée, pulmonaire, génito-urinaire. Les injections, quelles qu'elles soient (IM : Intramusculaire, IV: Intraveineuse, SC : Sous-cutanée), sont contre-indiquées (C/I) en l'état actuel des connaissances et des formes galéniques disponibles à l'officine.

Voie orale ou *per os*

Le tube digestif va de la bouche au rectum. La voie orale peut être utilisée pour un traitement local ou général :

- traitement local : le but est d'éviter que le xénobiotique ne franchisse, ou tout au moins de façon limitée, le tube digestif. Le type de pathologie traité relève des infections intestinales, des parasitoses ou alors d'un traitement local anti-inflammatoire ou cicatrisant d'un ulcère localisé et d'une technologie galénique type « pansements ». L'administration d'un pansement se fait à distance des repas, et le soir au couche pour permettre au pansement de mieux s'appliquer sur la muqueuse. Les HE anti-inflammatoires, anti-infectieuses ou antiparasitaires, se prêtent facilement à ce type de galénique ;
- traitement général : c'est la voie habituelle d'administration et l'absorption digestive est suivie de la diffusion du produit dans l'organisme. C'est une voie d'intérêt pour les HE et substances aromatiques, mais plus ou moins bien tolérée. La galénique sera là encore primordiale.

L'absorption digestive des HE et des molécules aromatiques peut se faire à tous les niveaux du tube digestif. Cette absorption se fait vraisemblablement en grande majorité par diffusion passive à travers la bicoche lipidique. Certaines molécules aromatiques peuvent aussi faire l'objet d'un transport actif, ciblé sur les isomères lévogyres plutôt que dextrogyres.

L'absorption *per os* se réalise à différents niveaux :

- La bouche (voie buccale et sublinguale) : l'absorption des molécules aromatiques se fait directement par la muqueuse buccale et la langue, ce qui présente de multiples avantages :
 - l'absorption dans la circulation générale est rapide et la concentration en actif dans la circulation est optimum ;
 - évite l'effet de premier passage hépatique et intestinal (métabolisation) ;
 - évite le contact avec l'acidité de l'estomac et les fluides digestifs.

Dans le cadre de l'aromathérapie, c'est une voie d'excellence qui doit, néanmoins, au vu de la capacité d'irritation et du goût prononcé de certaines HE, bénéficier d'une galénique appropriée.

- L'estomac : la surface de l'estomac est d'environ 1 m^2 . Le pH du liquide gastrique est acide. Le débit de drainage sanguin de l'estomac est faible, environ $0,2 \text{ L/min}$. Les molécules neutres et les acides non ionisés à pH acide sont absorbés au niveau de l'estomac.

- L'intestin : la surface de l'intestin est de $200 \text{ à } 300 \text{ m}^2$ et son pH entre 6 et 8. L'irrigation sanguine est importante (1 L/min). La majorité des molécules aromatiques est absorbée à ce niveau.

- Le rectum : l'absorption est rapide et intense à ce niveau ; c'est une voie primordiale pour l'aromathérapie, notamment dans le traitement des troubles respiratoires. Un seul bémol, la biodisponibilité du produit administré est variable.

Une particularité de l'absorption digestive est le métabolisme de premier passage et la biodisponibilité :

- *effet de premier passage* : le médicament, absorbé au niveau du tube digestif, passe par le foie, atteint le cœur et après passage pulmonaire se distribue dans l'ensemble de l'organisme. Le métabolisme des médicaments siège essentiellement au niveau du foie. Une part moins importante du métabolisme est observée au niveau de l'intestin grêle. L'effet de premier passage reflète la part du médicament absorbé par voie orale qui ne va pas atteindre la circulation générale en raison d'un métabolisme intestinal puis hépatique et d'un phénomène de contre-transport intestinal, dépendant de la P-glycoprotéine. L'effet de premier passage s'oppose à la pénétration des médicaments dans l'organisme et représente un déterminant majeur de la biodisponibilité orale des médicaments métabolisés ;

- *biodisponibilité* : la biodisponibilité décrit la fraction d'une dose de xénobiotique qui atteint la circulation générale.

Facteurs influençant la biodisponibilité après administration per os

La forme galénique

Une HE apportée sous forme liquide (gouttes, sirop, potion,...) est immédiatement disponible à l'absorption alors que la forme solide (gélule, comprimés, pilules) doit au préalable se déliter pour libérer la poudre qui s'émulsionne.

Le coefficient de partition Eau-lipide

Le degré d'ionisation des molécules et le pH du milieu

Les molécules aromatiques oxydées se comportent plutôt comme des acides faibles et en solution existent plutôt sous forme ionisée. Les carbures terpéniques, hydrophobes se retrouvent plutôt sous forme non ionisée. Les formes non ionisées étant plus lipophiles, pénètrent plus facilement les membranes cellulaires.

Le transit intestinal

Si une absorption rapide est désirée, les molécules doivent être administrées sur un estomac vide. Les repas, spécialement ceux riches en graisses, retardent l'absorption. L'administration d'HE de type AINS (*wintergreen*) ou caustique pour les muqueuses (aldéhyde cinnamique, phénols) se fera préférentiellement pendant les repas pour réduire l'irritation gastrique qu'ils provoquent. Toute modification du transit intestinal du bol alimentaire, soit d'origine pathologique (vomissements, diarrhées...), soit d'origine médicamenteuse (accélération ou ralentissement du transit), est susceptible de modifier la cinétique d'absorption et la biodisponibilité.

La modification de l'effet de premier passage hépatique

Inhibiteur enzymatique, inducteur enzymatique.

La dégradation dans la circulation systémique

Les interactions médicamenteuses dans le tube digestif

Le traitement de troubles dyspeptiques en aromathérapie associe souvent charbon activé, argiles et HE ; cette association réduit grandement la biodisponibilité des HE.

Indications en aromathérapie de l'interface digestive

Par voie buccale locale

Toutes les infections et inflammations de la cavité buccale (gingivites, parodontites, aphtoses, primo-infection herpétique, abcès...) et l'hygiène buccale (halitose, contrôle de la plaque dentaire...).

Par voie buccale systémique (per os)

Toutes les affections (infectieuses, inflammatoires), préférentiellement localisées dans le tube digestif mais aussi dans tous les organes (diffusion systémique), après le premier passage hépato-intestinal.

Voie pulmonaire et nasale, interface respiratoire

C'est une voie d'absorption et d'élimination : le médicament absorbé au niveau du poumon, passe dans l'oreillette gauche et le ventricule gauche et ensuite dans la circulation générale. C'est l'une des voies les plus efficaces et les plus logiques pour l'administration naturelle des substances hautement volatiles que sont les HE et les substances aromatiques. Son intérêt est d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique et de se retrouver rapidement dans la circulation générale.

Cette voie d'administration est soit locale (β -mimétiques, bronchodilatateurs, expectorant, mucolytiques, HE possédant une ou plusieurs de ces activités...) par action sur le tissu pulmonaire, soit générale (anesthésiques volatils ou gazeux). Aucune HE ne possède ce type d'activité.

Voie d'administration locale, en aromathérapie, l'interface respiratoire s'applique au traitement des rhinites, sinusites, pharyngites, laryngites, bronchites aiguës, bronchites chroniques obstructives ou non et toute inflammation et infection des muqueuses respiratoires. Les méthodes de traitement utilisent soit l'aérosol-thérapie (voir précaution au paragraphe « Préparations galéniques », ci-après), soit la diffusion aérienne.

Voie transdermique - interface cutanée

L'absorption cutanée est un transfert d'une substance xénobiotique à travers la peau du milieu extérieur jusqu'au sang. Deux phénomènes vont entrer en jeu : une pénétration de la substance dans les différentes couches de la peau, suivie d'une résorption par la circulation sanguine ou lymphatique.

1. L'étape de pénétration est pour la plupart des molécules aromatiques une diffusion passive au travers des espaces intercellulaires ou au travers des cellules de la couche cornée qui agit principalement comme une barrière lipophile. Les structures dermiques contribuent de façon très modeste à la fonction de « barrière » de la peau et la vascularisation favorise la résorption des molécules en provenance de l'épiderme. Une fois absorbées, les substances aromatiques sont distribuées dans l'organisme puis, après avoir été ou non métabolisées, éliminées.

2. Après la phase de contact entre la molécule et la surface de la peau, les molécules aromatiques quitteront leur préparation galénique pour pénétrer dans la couche cornée qu'elles rempliront. Ce remplissage se fait très rapidement et les quantités retrouvées au sein du *stratum corneum* dépendront de l'affinité des molécules pour les kératinocytes. Il s'établit ensuite un passage dans le tissu vivant d'une certaine quantité de molécules aromatiques ayant rempli le *stratum corneum*. Une fois le tissu vivant atteint, la molécule peut gagner le derme superficiel (métabolisme et action locale) et le réseau vasculaire.

Facteurs influençant la biodisponibilité après application cutanée

La perméabilité de la peau à une substance chimique dépend de ses caractéristiques physicochimiques et de sa galénique et varie en fonctions de plusieurs paramètres :

- épaisseur du derme : la perméabilité est faible au niveau de la plante des pieds, de la paume des mains, importante au niveau des aisselles, du pli du coude, du poignet, du scrotum ;
- poids moléculaire (PM) de la molécule : plus le PM est faible, plus la diffusibilité est grande ; d'une manière générale, toutes les molécules inférieures à un PM de 500 (cas des substances aromatiques volatiles) pénètrent facilement ;
- caractéristique physicochimique de la molécule : de par sa nature hydrolipidique, le *stratum corneum* permet l'absorption de molécules amphiphiles (ce qui est le cas de la plupart des molécules aromatiques à l'exception des carbures terpéniques). Le point de fusion joue aussi un rôle ; plus le

point de fusion de la molécule aromatique sera bas, plus son absorption sera grande ;

- température : plus elle est élevée, plus l'absorption est grande ;
- circulation cutanée : une vasodilatation capillaire et artérielle encourage la pénétration ;
- état de la peau : l'existence de lésions (brûlures, par exemple) augmente l'absorption ;
- âge : elle diminue avec l'âge ;
- hydratation : augmente l'absorption ;
- massage : cette technique majeure de l'aromathérapie augmente le passage transcutané des xénobiotiques ;
- concentration dans la préparation galénique : plus la concentration de la molécule est grande, plus l'absorption est grande ;
- nature des excipients : la nature même de l'excipient joue un rôle dans la pénétration transcutanée. En effet, une molécule passera d'autant mieux la barrière cutanée qu'elle a peu d'affinité pour son support. Ainsi le véhicule idéal pour une molécule hydrophile est de nature lipophile et inversement ;
- promoteurs d'absorption : de nombreux excipients sont reconnus pour leur effet promoteur d'absorption. Le promoteur d'absorption doit de façon idéale présenter une inertie physiologique et ne pas présenter d'action irritante, toxique ou d'effet allergisant. Il doit aussi présenter une grande stabilité chimique et physique sans oublier une réversibilité de l'activité et une spécificité vis-à-vis d'un principe actif. Les excipients les plus utilisés comme facteurs d'absorption demeurent l'éthanol, l'éthoxydiglycol, l'isopropanol, le propylène glycol, les acides gras et certains terpènes aromatiques.

Cas particulier des terpènes utilisés comme promoteurs d'absorption

L'utilisation de promoteurs d'absorption est une vieille idée pour surmonter la fonction barrière du *stratum corneum*. L'un des axes d'investigation a été de rechercher des molécules permettant une diminution temporaire de la résistance de la barrière et une réversibilité d'action par leur rapide décomposition. Ces promoteurs agissent directement sur la kératine à l'intérieur des cornéocytes, perturbent le desmosome et la liaison intercellulaire, modifient la nature physicochimique des lipides intercellulaires et du *stratum corneum* et agissent comme solvant d'extraction lipidique. Parmi les substances naturelles, la capsaïcine, l'acide cinnamique et ses dérivés (cinnamaldehyde, par exemple), certains terpènes (limonène, eugénol) ont montré de réelles disponibilités [1-3].

1,8-cinéole, iso-eucalyptol et les HE d'eucalyptus et de niaouli en contenant

Les HE d'eucalyptus riches en 1,8-cinéole et de niaouli et le 1,8-cinéole promettent l'absorption cutanée par extraction des lipides de la couche cornée et induction du relâchement des liaisons hydrogène entre les céramides conduisant à la fluidisation de la bicouche lipidique [4-11].

HE de citrus et limonène

Les *d*-limonène et *l*-limonène extraient les lipides intracellulaires et extracellulaires conduisant à la désorganisation du *stratum corneum* [12].

Cinnamènes - Acide cinnamique, cinnamaldéhyde, alcool cinnamique

Ils agissent par modification de la nature physicochimique des lipides, par établissement des liaisons hydrogènes avec les groupes amides des céramides dans le *stratum corneum* [12].

Indications en aromathérapie de l'interface cutanée

La voie cutanée est utilisée en général pour des traitements locaux avec des HE et/ou des molécules aromatiques anti-infectieuses (bactéries, virus, fungi), antalgiques, anti-inflammatoires, cicatrisants... La diffusion de ces molécules dans l'ensemble de l'organisme dépendra de la galénique d'application ; d'une manière générale, si ces molécules sont appliquées avec une composition lipophile (huile végétale, lipogel), la pénétration et la diffusion resteront localisées. Si le véhicule est hydrophile (hydrogel, émulsions H/E), la distribution sera plus systémique *via* la circulation générale. Si la voie cutanée est utilisée pour une distribution générale dans l'organisme afin d'éviter l'effet de premier passage hépatique, elle est appelée voie transdermique.

Voies transmuqueuses : auriculaire, vaginale et oculaire dans une certaine mesure

Ces voies sont utilisées pour des traitements à visée locale ; une diffusion dans l'organisme est rare mais toujours possible.

L'application oculaire est interdite avec les HE, mais peut s'avérer pratique avec les hydrolats aromatiques.

La voie auriculaire ne peut être utilisée que sur les tympans intègres afin d'éviter une éventuelle ototoxicité. Quoi qu'il en soit, la concentration en HE devra être infime.

La voie vaginale est traitée en aromathérapie comme la voie rectale mais pour des pathologies locales lui appartenant.

Indications en aromathérapie de l'interface muqueuse

Yeux

Hydrolats uniquement, pour apaiser, « désenflammer ». Ce sont les 100 premiers litres d'un hydrolat qui sont intéressants en aromathérapie, car contenant encore quelques dizaines voire centaines de ppm des substances les plus hydrophiles de l'HE.

Oreilles

Avant toute introduction de composés chimiques dans le conduit auditif, s'assurer de l'intégrité du tympan. À notre avis, il faut éviter d'introduire des

HE dans l'oreille. En cas de nécessité, se limiter à des HE non toxiques et non irritantes, à des concentrations inférieures à 2 %. En revanche, des applications péri-auriculaires sont judicieuses lors de traitements d'otites moyennes (aiguës, chroniques, séreuses ou non).

Vagin

Sous forme d'ovules, de lavements ou de crèmes dans toutes les inflammations, infections ou même déséquilibres notamment attribués à la ménopause.

Préparations galéniques – Toutes les voies d'administration – Procédures de réalisation

Principales formes galéniques orales

Gélule

C'est la forme solide orale de prédilection en officine. Les gélules sont traditionnellement en officine des capsules en gélatine durcie de diamètres légèrement différents pour permettre l'emboîtement de deux demi-capsules. De nos jours, il existe des gélules végétales, marines, bovines, porcines, bio. Les gélules existent sous 8 numéros différents allant de 000 à 5 selon la grosseur. Ces différentes tailles correspondent chacune à un volume total :

Tailles	Volume (en mL)
000	1,37
00	0,95
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13

Poudres végétales et huiles essentielles sont facilement incorporables dans les gélules. Les HE seront cependant absorbées préférentiellement dans des silices précipitées amorphes et chimiquement inertes. Les huiles essentielles gastro-toxiques peuvent être administrées à des malades ulcériens gastriques grâce à la possibilité de fabriquer un enrobage gastro-entérique dont voici une formule :

Acétophtalate de cellulose	10,0 g
Chloroforme rectifié	30,0 g
Acétone	70,0 g

Exemple de gélules à visée antipyrrétique et antalgique pour adulte, de prescription courante :

HE *Gaultheria procumbens* (Wintergreen) 0,360 g

Tixosil 0,10 g

Gélules à enrobage gastro-entérique

Maximum 3 par jour. Réservé à l'adulte. C/I chez les femmes enceintes, allaitantes, en période de menstruations et chez toute personne allergique aux salicylés ou prenant des anticoagulants oraux. Attention, agit comme un AINS et en a toutes les contre-indications.

Avantages des gélules

- Permet l'administration d'HE à odeur ou saveur désagréable.
- Faciles à transporter et à administrer.
- Les HE sont ainsi protégées de l'air et de la lumière, ce qui limite les phénomènes d'oxydation.
- Réalisation facile de placebo.
- Deux HE incompatibles peuvent être associées dans une même gélule sous des formes galéniques compatibles (encapsulation).
- Obtention des gélules à action prolongée.
- Possibilité d'enrobages gastro-résistants.
- Nombres d'adjuvants réduit, ce qui facilite les contrôles et la mise au point.
- Libération facile des principes actifs dans le tube digestif.
- Pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson.
- À l'officine, la forme gélule est facilement réalisée.

Inconvénients des gélules

- Ne sont pas fractionnables.
- Parfois trop faciles à ouvrir, ce qui a une incidence dans le transport ; on peut aussi ouvrir une gélule et y mettre un autre produit.
- Conservation à l'abri de l'humidité.
- Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation).
- Résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés.

Poudres et granulés

Poudres

Il peut s'agir de poudres simples ou de poudres composées, les huiles essentielles étant mélangées dans une poudre inerte telle que le lactose, le kaolin ou simplement du sucre. Ces poudres sont plutôt destinées à être soit dissoutes soit mises en suspension dans de l'eau ou dans une autre boisson ou alors divisées dans la nourriture des enfants. Il est également possible de mélanger les huiles essentielles à des poudres végétales.

Exemple de préparation magistrale d'une poudre à visée rééquilibrante du système immunitaire chez les enfants à partir de 7 ans. À mélanger à un jus de fruit ou un sirop ou du lait :

HE <i>Melaleuca alternifolia</i> (arbre à thé)	0,30 g
HE <i>Thymus vulgaris</i> ct thujanol (thym)	0,30 g
HE <i>Thymus satureioides</i> (thym satureoïde)	0,30 g
Lactose	50,00 g

1 gramme par jour de 7 à 8 ans ; 2 grammes par jour de 8 à 10 ans ; 2 grammes par jour de 10 à 12 ans. À partir de 12 ans, tenir compte du poids. Actuellement de nombreux enfants atteignent rapidement les 40 kg.

Granulés et saccharures granulés

Les granules sont des préparations solides destinées à la voie orale, obtenues en agglomérant les particules d'une poudre sous forme d'éléments plus ou moins volumineux et de forme plus ou moins régulière. Ils sont obtenus par granulation. Il faut préparer une pâte sur laquelle est opérée la granulation par passage forcé à travers une surface perforée. Les vermicelles obtenus sont séchés à l'étuve et les excipients utilisés sont des liants comme la gomme arabique et le sirop ou alors des aromatisants et parfois des délitants s'ils doivent être dissous ou dispersés dans un grand verre d'eau. Ils peuvent être avalés tels quels ou croqués ou alors absorbés après mise en suspension dans l'eau.

Exemple de préparation magistrale d'un saccharure granulé à visée expectorante et mucolytique chez l'adulte (QSP : quantité suffisante pour) :

HE <i>Melaleuca leucadendron</i> (cajéput)	20 g
Solubilisant alimentaire	QSP solubiliser l'HE
Sucre glace	750 g
Sirop simple	QSP 1 000 g

2 à 3 cuillères à café par jour dans un verre d'eau.

Avantages des poudres et granulés

- La pulvérisation ne modifie pas la composition chimique des HE.
- Plus une drogue est divisée finement, plus la vitesse de dissolution est forte, ce qui entraîne une forte rapidité d'action.
- Elle permet de former un film autour de l'estomac.

Inconvénients des poudres et granulés

- Surface accrue de la poudre qui entraîne une altération par l'oxygène, l'humidité, la lumière, les germes.
- Sensations d'étouffement car les poudres absorbent l'eau, tapissent la muqueuse.
- La saveur souvent forte de certaines HE n'est pas totalement masquée par le sucre.
- Quand on administre une cuillère à café, on administre un « volume » et non un « poids », d'où une absence de précision.
- Contenance très souvent de sucre.

Formes orales liquides

Sirops

Ce sont des préparations aqueuses sucrées préparées à partir d'une solution de saccharose. Ce n'est qu'à partir d'une concentration à 45 % qu'une solution

de saccharose est appelée « sirop ». Une ou plusieurs huiles essentielles, ainsi que des extraits de plantes, peuvent être utilisés lors de la confection d'un sirop.

• Préparation : avant toute chose, il faut fabriquer la solution de saccharose. La dissolution du sucre se fait à froid ou à chaud :

– à froid, il faut 180 grammes de sucre pour 100 grammes d'eau ; la densité du sirop obtenu est de 1,32 ;

– à chaud, il faut 165 grammes de sucre pour 100 grammes d'eau en atmosphère ouverte et il faut 180 grammes de sucre pour 100 grammes d'eau en atmosphère confinée ; le point d'ébullition est de 105 °C, la densité au point d'ébullition de 1,26 et la densité après le point d'ébullition de 1,32.

En officine, de nos jours, il est plus facile d'utiliser du sirop simple, préparé à l'avance et d'y ajouter une teinture alcoolique ou une HE. Un sirop doit normalement être limpide ; il ne faut donc pas oublier d'accompagner les HE par un solubilisant alimentaire approprié.

• Exemple de formulation d'un sirop toux grasse pour adulte :

HE <i>Inula graveolens</i> (inule odorante)	0,50 g
HE <i>Abies sibirica</i> (pin de sibérie)	0,50 g
HE <i>Melaleuca quinquenervia</i> (Niaouli)	0,50 g
HE <i>Eucalyptus dives</i> ct pipérítone	0,50 g
Teinture officinale d' <i>Eucalyptus</i>	20,00 g
Émulsionnant autorisé	QSP solubiliser les HE
Sirop (obtenir 45 % de saccharose)	QSP 250,00 g

1 cuillère à café 2 à 3 fois par jour. Éviter chez les femmes enceintes et allaitantes (présence de pipérítone) et chez les insuffisants rénaux.

Solutions buvables

Elles correspondent à de simples mélanges de liquides entre eux. Si les liquides ne sont pas miscibles, on parle de suspension buvable.

Exemple d'une solution buvable pour adulte à visée de drainage des émonctoires :

HE <i>Levisticum officinalis</i> racine (livèche)	0,50 g
HE <i>Angelica archangelica</i> racine	0,50 g
HE <i>Rosmarinus officinalis</i> ct verbénone (romarin)	0,50 g
Teinture mère <i>Carduus Marianus</i> (chardon-Marie)	20,00 g
TM <i>Urtica dioica</i> (ortie)	20,00 g
TM <i>Lappa major</i>	QSP 100,00 g

Agiter avant l'emploi ou alors solubiliser les HE.

10 gouttes 2 à 3 fois par jour dans un verre d'eau

Avantages des formes liquides orales (sirops, solutions buvables)

- Homogénéité (si solubilisation des HE).
- Personnalisation de la dose avec posologie progressive ou dégressive.
- Précision suffisante.
- Principes actifs mieux tolérés.

- Meilleure biodisponibilité donc action plus rapide.
- Pas de problème de déglutition.

Inconvénients des solutions buvables

- Conservation limitée par la dégradation plus rapide du principe actif en milieu liquide.
- Conditionnement encombrant, fragile, lourd.
- Péremption relativement courte après ouverture du flacon.
- Obligation de masquer une saveur désagréable.
- Utilisation obligatoire d'un verre, d'une cuillère, d'un compte-gouttes, etc.
- Contenance de sucre pour les sirops.

Principales formes galéniques pour application locale

Crèmes dermiques

Ce sont des émulsions consistant à la réunion d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile au moyen d'agents émulsifiants. Nous obtenons, soit des émulsions H/E, soit des émulsions E/H.

- Exemple d'une crème à visée antalgique et anti-inflammatoire à appliquer sur une tendinite du coude (tennis elbow)

HE <i>Eucalyptus citriodora</i> (Eucalyptus citronné)	1,00 g
HE <i>Rosmarinus officinalis</i> ct 1,8 cinéole	1,00 g
HE <i>Bupleurum fruticosum</i> (Buplèvre ligneux)	2,00 g
Huile de macération <i>d'Arnica montana</i>	10,0 g
Base auto-émulsionnable	QSP une crème stable
Émulsionnant	QSP une crème stable
Teinture mère <i>Arnica montana</i> (arnica)	10,00 g
Teinture mère <i>Harpagophytum procumbens</i> (harpagophytum)	10,00 g
Hydrolat aromatique <i>Helichrysum italicum</i> (immortelle)	QSP 100,00 g

Gels dermiques

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

Gels hydrophobes

Ce sont des oléogels dont les excipients sont des corps gras (paraffine, huiles végétales...) gélifiés par l'oxyde de silicium colloïdal ou par des savons d'aluminium ou de zinc.

- Exemple d'un gel hydrophobe pour une action locale au niveau d'une cicatrice chéloïde

HE <i>Lavandula stoechas</i> (lavande stoechade)	0,50 g
HE <i>Lippia javanica</i> (verveine de Java)	0,50 g
HE <i>Helichrysum italicum</i> (immortelle)	0,30 g
HE <i>Pelargonium graveolens</i> (géranium)	0,30 g

HE <i>Hypericum perforatum</i> (millepertuis)	0,30 g
HE <i>Calophyllum inophyllum</i>	10,00 g
Oxyde de silicium colloïdal	QSP viscosité appropriée
Huile de macération de <i>Calendula officinalis</i> (souci)	QSP 100,00 g

Gels hydrophiles

Ce sont des hydrogels dont les excipients sont, en règle générale, l'eau, les infusés de plantes, les teintures mères gélifiées à l'aide d'agents gélifiants appropriés (différentes gommes végétales, amidon, dérivés cellulosiques, polymères carboxyvinyliques, silicates de magnésium et aluminium).

- Exemple d'un gel hydrophile à visée phlébotonique

HE <i>Pistacia lentiscus</i> (lentisque)	2,00 g
HE <i>Cupressus sempervirens</i> (cyprès de Provence)	2,00 g
HE <i>Santalum spicatum</i> (santal d'Australie)	1,00 g
HE <i>Pogostemon cablin</i> (patchouli)	1,00 g
Teinture mère <i>Mentha x piperita</i> (menthe poivrée)	10,00 g
Substance gélifiante	QSP un gel de consistance appropriée
HA <i>Helichrysum italicum</i> (immortelle)	QSP 100,00 g

Liniment

C'est une préparation liquide de viscosité plus ou moins élevée destinée à être appliquée sur la peau en onction ou en friction. Les liniments contiennent une ou plusieurs huiles essentielles dissoutes dans une ou plusieurs huiles végétales. La pénétration des huiles essentielles peut être contrôlée jusque sous le derme avec atteinte des couches musculaires. L'activité antalgique et anti-inflammatoire est le plus souvent recherchée.

- Exemple d'un liniment à visée myorelaxante après un effort musculaire intensif (effort sportif)

HE <i>Cupressus sempervirens</i> (cyprès)	0,50 g
HE <i>Gaultheria procumbens</i> (wintergreen)	2,00 g
HE <i>Cananga odorata</i> (ylang-ylang)	2,00 g
HE <i>Thymus vulgaris</i> et paracymène	0,50 g
HE <i>Cymbopogon flexuosus</i> (lemon-grass)	1,00 g
Huile de macération d' <i>Arnica montana</i>	QSP 50,00 g

Pommades

Ce sont des préparations de consistance semi-solides destinées à être appliquées sur la peau afin de réaliser une action locale ou de réaliser la pénétration transcutanée du (ou des) principe(s) actif(s). Elles sont composées d'excipient simples ou composés mais toujours appartenant à une même phase (phase lipidique ou phase aqueuse). Selon la nature des excipients, on aura affaire soit à une pommade hydrophobe soit à une pommade hydrophile.

Pommades hydrophobes

Elles ne peuvent absorber normalement qu'une petite quantité de substances hydrophiles. Les excipients les plus fréquemment utilisés sont : paraffine, paraffine liquide, huiles végétales, graisses animales, glycérides synthétiques, cires, polyalkylsiloxanes liquides.

- Exemple d'une pommade à visée protectrice et cicatrisante des lèvres gercées

HE <i>Rosa damascena</i> (rose)	0,25 g
HE <i>Citrus reticulata</i> feuilles (mandarine petit grain)	0,50 g
HE <i>Fokienia hodginsi</i> (peimou)	0,50 g
HE <i>Lavandula angustifolia</i> (lavande officinale)	0,50 g
HV <i>Camellia japonica</i>	10,00 g
Vaseline codex	QSP 50,00 g

Cas particulier du cérat

Le cérat est une pommade hydrophobe de consistance molle, dont les éléments principaux sont la cire et l'huile, auxquelles on peut adjoindre des eaux distillées odorantes, des extraits végétaux, des HE et des substances aromatiques, des sels, des poudres. L'aromathérapie utilise souvent les cérats comme véhicule de ses substances aromatiques dans les traitements de dermatoses inflammatoires de type eczéma, psoriasis ou de la sécheresse cutanée.

- Exemple d'un cérat aromatique pour le traitement d'un eczéma sec localisé au niveau des mains

HE <i>Matricaria recutita</i> (matricaire)	0,50 g
HE <i>Pelargonium graveolens</i> (géranium origine Égypte)	0,50 g
HE <i>Commiphora myrrha</i> var. molmol (myrrhe)	0,50 g
HE <i>Citrus limon</i> zeste (citron)	0,50 g
Teinture de benjoin	2,00 g
Acétate α -tocophérol	0,10 g
HV Onagre	5,00 g
HV Bourrache	5,00 g
HV Avocat	45,00 g
Cire blanche d'abeille	24,00 g
Hydrolat aromatique de rose de Damas	16,00 g
Borate de sodium	0,50 g

Pommades absorbant l'eau

Elles peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Les excipients sont identiques à ceux d'une pommade hydrophobe ; la différence se situe dans l'incorporation d'émulsifiants du type E/H tels que : lanoline, alcools de lanoline, esters de sorbitane, monoglycérides, alcools gras.

- Exemple d'une pommade à visée anti-ecchymotique

HE <i>Helichrysum italicum</i> (immortelle)	3,00 g
HE <i>Vanillosmopsis erythropapa</i> (candeia)	2,00 g
TM <i>Arnica montana</i>	10,00 g

Lanoline	QSP absorber la TM
Vaseline	aa QSP 100,00 g

Pommades hydrophiles

Ce sont des pommades dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ce sont des mélanges de polyéthylèneglycols liquides et solides pouvant contenir des quantités appropriées d'eau.

- Exemple d'une pommade hydrophile à visée antiherpétique cicatrisante

HE <i>Cinnamomum camphora</i> ct linalol (shiu)	0,25 g
HE <i>Cymbopogon martini</i> var sofia (palmarosa)	0,25 g
HE <i>Melaleuca alternifolia</i> (arbre à thé)	5,00 g
HE <i>Lavandula spica</i>	0,50 g
HE <i>Myroxylon pereirae</i> (benjoin)	1,00 g
Mélange de polyoxyéthylènes-glycols	QSP 100,00 g

Patchs

Ce sont des systèmes transdermiques dont le but est de libérer régulièrement un principe actif destiné à la voie systémique. Ces systèmes sont soit de type réservoir soit de type matriciel. Actuellement, le principe actif est inclus dans l'adhésif d'où le nom d'adhésif actif (DIA- *drug in adhesif*). Ces systèmes associent l'effet occlusif à une application longue (un à plusieurs jours) et l'adjonction éventuelle de promoteurs d'absorption. C'est une forme qui peut s'avérer très utile en aromathérapie, surtout dans les douleurs et les phénomènes inflammatoires profonds ; ici, le but n'étant pas forcément d'atteindre la circulation systémique mais d'apporter régulièrement et profondément des molécules aromatiques dans un but d'analgesie, de « désinflammation » et surtout de cicatrisation. C'est une voie à creuser pour l'aromathérapie médicale, car non seulement les molécules aromatiques sont facilement diffusibles au travers de la peau mais sont aussi pour certaines de formidables facteurs d'absorption.

Avantages des dispositifs transdermiques

- Pas de premier passage hépatique.
- Pas d'interaction avec la muqueuse gastrique.
- Action prolongée jusqu'à une semaine.
- Diminution des doses, donc diminution des effets indésirables systémiques.
- Pas d'exposition solaire ; intéressant pour les HE phototoxiques.

Inconvénients des dispositifs transdermiques

- Rares allergies à l'adhésif.
- Pas d'exposition solaire.
- Pas d'activité aquatique.
- Résorption du principe actif variable en fonction de l'épaississement de la peau.

Principales formes galéniques pour application muqueuse

Suppositoires

Un suppositoire est une forme galénique destinée à être introduite dans le rectum par l'anus. Les excipients et les composants doivent fondre à 37 °C. Réservés tout d'abord à une action thérapeutique locale, ils sont aussi prescrits pour une action systémique. Les excipients utilisés sont essentiels et doivent présenter les caractères suivants :

- innocuité et bonne tolérance pour la muqueuse anale ;
- inertie vis-à-vis des actifs incorporés ;
- consistance convenable ;
- la libération des principes actifs dans le rectum, par fusion, dissolution ou dispersion doit être rapide et totale.

On distingue trois types d'excipients de base : les bases lipidiques fusibles, les bases hydrosolubles, les bases hydrodispersibles.

- Exemple de suppositoires pour adulte en accompagnement du traitement du protocole d'une bronchite virale aiguë

HE <i>Laurus nobilis</i> (laurier d'Apollon)	0,50 g
HE <i>Thymus serpyllum</i> (serpolet)	0,50 g
HE <i>Fokienia hodginsii</i> (peimou)	0,25 g
HE <i>Cymbopogon martini</i> var. <i>sofia</i> (gingergrass)	0,25 g
HE <i>Abies sibirica</i> (pin de Sibérie)	0,50 g
HE <i>Eucalyptus polybractea</i> à cryptone	0,50 g
HE <i>Eugenia caryophyllata</i> clou (girofle)	0,50 g
Excipient	QSP 3,00 g

Avantages des suppositoires

- Permet l'administration de substances irritantes pour le tube digestif ou altérées par les sucs digestifs.
 - Facilité d'utilisation pour les nourrissons.
 - Résorption rapide du principe actif car le rectum est très vascularisé.
 - Libération lente du principe actif et action durable.
 - Une partie des principes actifs évite l'effet de premier passage hépatique. Les veines hémorroïdaires inférieures sont reliées à la veine cave inférieure et les veines hémorroïdaires supérieures sont reliées à la veine porte.
- Les HE sont totalement et rapidement résorbées au niveau du rectum.

Inconvénients des suppositoires

- Plaît peu. Les Anglo-Saxons font même des crises d'apoplexie quand on leur propose cette forme.
- Conservation au frais.
- Prises difficiles dans la journée.
- Aromatique.

Ovules

Un ovule est une forme galénique destinée à être introduite dans le vagin. Elle est très utilisée en aromathérapie mais a été remplacée en thérapeutique de synthèse par les comprimés gynécologiques. La masse d'un ovule varie de 1 à 15 grammes. Les HE sont dissoutes dans les mêmes excipients que ceux utilisés pour les suppositoires.

Technique de prescription à l'usage des médecins et de conseil à l'usage des pharmaciens. Dosage, posologie recommandée en fonction du type de molécules retrouvées

Les techniques, posologies, dosages des formes galéniques décrites ci-après ne relèvent pas d'une étude pharmacodynamique et pharmacocinétique des préparations. Pour être conforme à la législation pharmaceutique et pour que les formules utilisées en aromathérapie puissent être acceptées en tant que médicament, il faudrait d'une part les figer pour pouvoir les inclure dans un formulaire (formulaire national par exemple) et d'autre part réaliser les études adéquates pour chacune des formules et des HE les composant. Tout ce qui sera écrit ci-après relève du fruit de l'expérience et d'une étude de plusieurs milliers de prescriptions magistrales et de longues heures de discussion avec les médecins, les pharmaciens et les toxicologues spécialistes de la prescription des HE. Ce chapitre ciblera l'utilisation magistrale de l'HE au travers d'une famille chimique et donnera, pour chaque famille phytochimique d'importance, sa possible toxicité, les posologies et dosages à respecter. Les doses maximales indiquées ici sont le fruit de l'expérience et bénéficient d'un rapport bénéfice/risque avantageux. Tout dépassement doit être pesé avec soin et tenir compte de la sensibilité individuelle du patient. Il est question ici de toxicité aiguë. Il ne faut donc jamais oublier que certains composés chimiques à demi-vie d'élimination très longue se concentrent dans les différents organes cibles, notamment riches en adipocytes et sont responsables d'une toxicité chronique. Il est donc recommandé de laisser des fenêtres thérapeutiques de 7 jours par mois, lors des traitements au long cours. Il ne faut pas oublier que la plupart des HE ne sont pas constituées de composés uniques et que l'association de plusieurs HE entre elles amène la formation de composés hautement complexes.

Cétones et lactones terpéniques

Toxicité générale de la famille chimique

Les cétones monoterpéniques semblent plus toxiques que les cétones sesquiterpéniques.

- Neurotoxique par inhibition de la respiration cellulaire.
- Emménagogue, donc abortive. À éviter chez les femmes enceintes.

- Éviter d'une manière générale chez les enfants de moins de 9 ans.
- Se méfier de toutes les voies d'absorption, même de la voie cutanée car selon la forme galénique, le passage peut être intense.
- Éviter dans tous les troubles d'origine du SNC (maladie dégénérative comme Alzheimer ou acquise comme les suites de traumatisme crânien).
- Ne jamais oublier que l'action toxique des cétones peut être amenée par l'ingestion de doses physiologiques répétées.

Ce sont à faible dose de très grands draineurs hépatiques mais peuvent devenir hépatotoxiques à doses plus élevées.

Certaines lactones sesquiterpéniques possèdent des potentialités allergisantes élevées (Massoia lactone par exemple).

Prescription

Voie orale

- Avoir toujours à l'esprit :
 - ne jamais donner aux femmes enceintes ;
 - ne jamais donner aux femmes allaitantes ;
 - ne jamais donner aux nourrissons ;
 - ne jamais donner aux enfants avant 7 ans (contre-indication relative) ;
 - ne jamais donner aux personnes souffrant de troubles neurologiques à type d'hyperexcitabilité.

Ces contre-indications sont données pour protéger le malade. Mais comme dans tout autre acte thérapeutique, le médecin est seul juge et peut choisir d'ignorer les recommandations en pesant néanmoins extrêmement sérieusement le rapport bénéfice/risque.

- Doses maximales

Celles-ci seront exprimées par rapport à la teneur en cétones(s) contenue(s) dans l'HE. Il est donc préférable pour une aromathérapie bien contrôlée et un maximum d'efficacité et d'innocuité, d'obtenir, pour chaque huile essentielle utilisée, son profil chromatographique.

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 10 milligrammes par gélule ou par prise, maximum 30 milligrammes par jour. Tenir compte de la sensibilité individuelle aux substances neurotoxiques.
- *Enfants* (de 12 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 3 milligrammes par gélule ou par prise, maximum 9 milligrammes par jour
- *Enfants* (de 8 à 11 ans) : à éviter, sinon 1 milligramme par gélule ou par prise, maximum 3 milligrammes par jour.

Voie rectale et vaginale

Ne pas oublier que même la voie vaginale présente une possibilité d'absorption systémique.

- Doses maximales

Celles-ci seront exprimées par rapport à la teneur en cétones(s) contenue(s) dans l'HE. Il est donc préférable pour une aromathérapie bien contrôlée et un

maximum d'efficacité et d'innocuité, d'obtenir, pour chaque huile essentielle utilisée, son profil chromatographique.

- Voie rectale

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 20 milligrammes par prise, maximum 60 milligrammes par jour.

- *Enfants* (de 12 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 9 milligrammes par prise, maximum 27 milligrammes par jour.

- *Enfants* (de 8 à 11 ans) : 3 milligrammes par prise, maximum 9 milligrammes par jour.

- Voie vaginale

- *Adultes* (à partir de 13 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 20 milligrammes par prise, maximum 60 milligrammes par jour.

Ne pas oublier que les ovules préparés à l'officine ne doivent être utilisés que chez la femme et la jeune femme ayant déjà eu des rapports sexuels (taille des ovules).

Même si la voie vaginale est considérée comme voie locale, le possible passage systémique contre-indique l'utilisation d'HE cétoniques chez la femme enceinte.

Voie cutanée

- Doses maximales

Celles-ci seront exprimées par rapport à la teneur en cétone(s) contenue(s) dans l'HE.

- *Adultes* (plus de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 300 milligrammes par application et 3 applications par jour.

- *Enfants* (de 11 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 150 milligrammes par application, 3 applications par jour.

- *Enfants* (de 7 à 10 ans) : 75 milligrammes par application, 3 applications par jour.

- *Femmes enceintes* : autorisé seulement si la forme galénique utilisée ne permet pas une absorption systémique. 30 milligrammes par application, 60 milligrammes par jour. Ne pas appliquer sur la zone abdominale.

Éviter chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Voie aérienne

Éviter l'aérosolthérapie pneumatique, sonique. Si l'utilisation de ces appareils est obligatoire, ne pas dépasser : 1 % de cétones dans le mélange à inhaller.

- *Adultes* : 3 minutes par séance et 3 séances par jour.

- *Adolescents* : 3 minutes par séance et 2 séances par jour.

- *Enfants* : 2 minutes par séance et 2 séances par jour.

- Éviter chez la femme enceinte et les enfants en bas âge.

La diffusion atmosphérique n'est pas interdite, à la condition de ne pas dépasser 5 % d'huile essentielle cétonique dans la composition. Tout dépassement de ces doses doit être mûrement réfléchi et n'être décidé qu'en mettant en balance le rapport bénéfice/risque.

Phénols

Toxicité générale des phénols terpéniques et/ou aromatiques

- Toxicité locale : dermatose puis gangrène.
- Toxicité générale : troubles neurologiques amenant convulsions puis coma et des œdèmes pulmonaires.

Voie orale

Tous les composés chimiques à noyau benzénique oxydé subissent une métabolisation hépatique et peuvent donc s'avérer hépatotoxique. Les phénols étant de possible irritants pour les muqueuses, mieux vaut utiliser la forme gélule gastrorésistante. Comme il s'agit d'anti-infectieux, il est préférable, dans la mesure du possible, d'effectuer un aromatogramme.

Les doses maximales recommandées sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 100 milligrammes par prise, 300 milligrammes par jour.
- *Enfants* (11 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 75 milligrammes par prise, 150 milligrammes par jour.
- *Enfants* (7 à 10 ans) : 50 milligrammes par prise, 100 milligrammes par jour.
- *Enfants* (4 à 6 ans) : 25 milligrammes par prise, 50 milligrammes par jour.
- Ne pas donner aux *femmes enceintes*, certains phénols possédant des propriétés antiagrégants plaquettaires.

Ces traitements anti-infectieux seront toujours de courte durée.

Voie rectale et vaginale

Voie rectale

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 200 milligrammes par prise, 600 milligrammes par jour.
- *Enfants* (11 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 100 milligrammes par prise, 300 milligrammes par jour.
- *Enfants* (6 à 11 ans) : 65 milligrammes par prise, 200 milligrammes par jour.
- *Enfants* (36 mois à 5 ans) : 32 milligrammes par prise, 100 milligrammes par jour.
- *Nourrissons* : 16 milligrammes par prise, 50 milligrammes par jour.

Voie vaginale

Ne pas oublier que les ovules doivent être utilisés que chez la femme et chez les jeunes femmes ayant déjà eu des rapports sexuels. Il est recommandé de diviser les doses proposées pour la voie rectale par 2 (à cause de la plus grande irritabilité de la muqueuse vaginale par les phénols).

Voie cutanée

Ces composés sont très irritants pour la peau et nécessitent une forme galénique appropriée.

Voie aérienne

Éviter l'aérosolthérapie pneumatique, sonique ou ultrasonique par risque d'irritation grave de la muqueuse pulmonaire. La diffusion aérienne est possible mais comporte quand même certains risques irritatifs.

Oxydes terpéniques

Toxicité générale des oxydes

Non connues aux doses thérapeutiques.

Cas du 1,8-cinéole : *per os*, il est épileptogène par inhibition de la consommation de l'oxygène et inhibition des gradients ioniques tissulaires au niveau encéphalique. Chez l'homme, l'ingestion de 10 à 30 ml d'Huile Essentielle à 70 % de 1,8-cinéole peut être mortelle.

- À dose plus faible, hypotension, hypothermie, confusion mentale.
- À dose thérapeutique, il n'y a pas de risque.

Voie orale

Tenir compte de la toxicité aiguë du 1,8-cinéole.

Les doses usuelles sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel). Par prise : 25 milligrammes, 25 à 75 milligrammes par jour.
- *Enfants* (de 11 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel). Par prise : 10 milligrammes, 10 à 30 milligrammes par jour.
- *Enfants* (7 à 10 ans). Par prise : 5 milligrammes, 5 à 10 milligrammes par jour.
- Ne pas administrer avant l'âge de sept ans.

Voie rectale et vaginale

Tenir compte de la toxicité aiguë du 1,8-cinéole.

Voie rectale

Les doses usuelles sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel). Par prise : 100 milligrammes, 200 à 400 milligrammes par jour.
- *Enfants* (de 11 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel). Par prise : 25 milligrammes, 50 à 100 milligrammes par jour.
- *Enfants* (7 à 10 ans). Par prise : 10 milligrammes, 20 à 40 milligrammes par jour.
- *Enfants* (4 à 6 ans). Par prise : 5 milligrammes, 10 à 20 milligrammes par jour.
- Ne pas administrer avant l'âge de trois ans.

Voie vaginale

Ne pas oublier que les ovules doivent être utilisés que chez la femme et chez les jeunes femmes ayant déjà eu des rapports sexuels.

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) 300 milligrammes par ovule de 3 grammes et 2 ovules/J maximum.

Voie cutanée

Les essences d'eucalyptus riches en 1,8-cinéole, ainsi que le 1,8-cinéole pur, sont facilement résorbés par la peau ; ce qui rend possible la pénétration transcutanée de nombreuses substances, alcaloïdes, hormones, vitamines. Il s'agit donc de facteurs de pénétration de haute qualité dont il faut tenir compte dans toute formulation aromatique ainsi que dans toute association avec tous types de substances chimiques ou naturelles.

Les doses usuelles (pour les essences à 1,8-cinéole) sont de 1 à 2 % mais il est tout à fait possible d'aller jusqu'à 5 à 10 %, sauf chez les jeunes enfants et pour de courtes périodes d'application. Pour toutes les autres essences contenant d'autres oxydes, leur concentration ne doit pas excéder 5 % du poids total de la préparation.

Voie aérienne

Les Huiles Essentielles à oxydes, surtout celles contenant du 1,8-cinéole sont très utiles en diffusion aérienne ou lors de séances d'aérosolthérapie pneumatique ou sonique.

Esters

Toxicité générale des esters

Aucune connue. Se méfier cependant de leur hydrolyse libérant l'acide constitutif comme la transformation de salicylate de méthyle en acide salicylique. Voir au cas par cas.

Voie orale

Les doses maximales recommandées sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 125 milligrammes par gélule et 3 gélules par jour au maximum.
- *Enfants* (10 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 100 milligrammes par gélule et 3 gélules par jour au maximum.
- *Enfants* (6 à 10 ans) : 75 milligrammes par gélule et 3 gélules par jour au maximum.
- *Enfants* (3 à 6 ans) si l'enfant peut avaler les gélules ! Sinon les ouvrir et les mélanger à une boisson ou à de la nourriture. 50 milligrammes par gélule et 2 gélules par jour au maximum.

Voie rectale et vaginale

Voie rectale

Les doses maximales recommandées sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 500 milligrammes par suppositoire de 3 grammes et 3 suppositoires par jour au maximum.

- *Enfants* (10 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 300 milligrammes par suppositoire de 2 grammes et 3 suppositoires par jour au maximum.
- *Enfants* (6 à 9 ans) : 200 milligrammes par suppositoire de 2 grammes et 2 suppositoires par jour au maximum.
- *Enfants* (3 ans à 5 ans) : 150 milligrammes par suppositoire de 2 grammes et 2 suppositoires par jour au maximum.
- *Nourrissons* (0 à 2 ans) : 75 milligrammes par suppositoire de 1 gramme et 2 suppositoires par jour au maximum.

Voie vaginale

Ne pas oublier que les ovules doivent être utilisés que chez la femme et chez les jeunes femmes ayant déjà eu des rapports sexuels. Les doses maximales recommandées sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 600 milligrammes par ovule de 3 grammes et 2 ovules/J au maximum.

Voie cutanée

Il existe une très bonne tolérance cutanée vis-à-vis des esters. C'est une voie de choix. On peut aller jusqu'à 50 % d'esters dans la préparation.

Voie aérienne

Les huiles essentielles à esters sont très intéressantes en diffusion aérienne pour obtenir un effet calmant du sujet.

Carbures terpéniques

Toxicité générale des carbures terpéniques

L'application cutanée de carbures terpéniques est interdite avant l'âge de 36 mois.

Ces composés sont capables de se peroxyder. Conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et protéger si nécessaire en y ajoutant des antioxydants du type DL-alpha tocophérol. L'ingestion des terpènes entraîne une élimination rénale et par voie de conséquence une néphrotoxicité certaine lors de traitements au long cours ou de surdosage. Cette élimination rénale se fait sous forme de dérivés conjugués. Par conséquent il serait bon d'en limiter l'usage *per os* et de le réserver à des cas où l'activité stimulante surrénalienne de ces composés s'avère être une nécessité.

Voie orale

N'utiliser cette voie que si elle est strictement nécessaire. Certains thérapeutes les prescrivent *per os*. Dans ce cas, l'expérience recommande de ne pas dépasser :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 50 mg par prise et deux prises par jour sans dépasser 14 jours par mois.

- *Enfants* (13-14 ans, ou sujets de moins de 40 kg de poids corporel) : 25 mg par prise et deux prises par jour sans dépasser 14 jours par mois.
- *Enfants* (7 à 12 ans) : 15 mg par prise et deux prises par jour sans dépasser 14 jours par mois.
- *Enfants* (5 à 7 ans) : 5 mg par prise et deux prises par jour sans dépasser 14 jours par mois.

N'étant pas irritants pour l'estomac, il n'est pas nécessaire de les administrer dans des gélules gastrorésistantes.

La demi-vie d'élimination des dérivés terpéniques est de l'ordre de 1 à 4 heures.

Voie rectale et vaginale

Voie rectale

Adaptée à tous les âges. Les restrictions concernant la toxicité rénale sont moindres, l'élimination se faisant ici par voie pulmonaire sous forme inchangée et par voie urinaire sous forme de dérivés conjugués.

Les doses admissibles sont à fixer comme suit :

- suppositoire adulte (3 g) à partir de 15 ans : 55 mg par suppositoire, 1 à 3 suppositoires par jour ;
- suppositoire adulte (3 g) de 12 ans à 15 ans : 35 mg par suppositoire ;
- suppositoire enfant (2 g) de 9 ans à 12 ans : 30 mg par suppositoire, 1 à 3 suppositoires par jour ;
- suppositoire enfant (2 g) de 7 ans à 9 ans : 25 mg par suppositoire, 1 à 3 suppositoires par jour ;
- suppositoire enfant (2 g) de 4 ans à 7 ans : 20 mg par suppositoire, 1 à 3 suppositoires par jour. Interdit avant l'âge de 36 mois.

Voie vaginale

Ne pas oublier que les ovules doivent être utilisés que chez la femme et chez les jeunes femmes ayant déjà eu des rapports sexuels. Pour la voie vaginale, il est recommandé de diviser les doses proposées pour la voie rectale, par 2 (à cause de la plus grande irritabilité de la muqueuse vaginale).

Voie cutanée

Voie de prédilection tant au niveau de la zone thoracique qu'au niveau des lombaires. L'élimination se fait par voie pulmonaire sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination des dérivés terpéniques est de l'ordre de 1 à 4 heures. Mais ces composés peuvent entraîner des phénomènes d'irritation ou de sensibilisation par formation de peroxydes. L'application cutanée de carbures terpéniques est interdite avant l'âge de 36 mois.

Voie aérienne

Interdiction absolue de mettre des huiles essentielles (terpénoées ou autres) dans les appareils pour aérosolthérapie, classiques, soniques ou ultrasoniques,

le risque de choc allergique n'étant pas quantifiable. En revanche, la diffusion aérienne à partir d'appareils vendus dans le commerce est tout à fait souhaitable.

Alcools terpéniques

Toxicité générale des alcools terpéniques

Aucune connue. Voir au cas par cas (par exemple, menthol).

Voie orale

Ne pas oublier que, bien que les alcools soient inoffensifs, certains comme le menthol sont hautement toxiques pour des enfants de moins de 7 ans.

Les doses maximales recommandées sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 125 milligrammes par gélule et 3 gélules par jour au maximum.
- *Enfants* (10 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 100 milligrammes par gélule et 3 gélules par jour au maximum.
- *Enfants* (6 à 10 ans) : 75 milligrammes par gélule et 3 gélules par jour au maximum.
- *Enfants* (3 à 6 ans) si l'enfant peut avaler les gélules ! 30 milligrammes par gélule et 2 gélules par jour au maximum.

Voie rectale et vaginale

Voie rectale

Ne pas oublier que bien que les alcools terpéniques soient inoffensifs, certains, comme le menthol, sont hautement toxiques pour des enfants de moins de 7 ans.

Les doses maximales recommandées sont :

- *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 500 milligrammes par suppositoire de 3 grammes et 3 suppositoires par jour au maximum.
- *Enfants* (10 à 14 ans ou sujet de moins de 40 kg de poids corporel) : 300 milligrammes par suppositoire de 2 grammes et 3 suppositoires par jour au maximum.
- *Enfants* (6 à 10 ans) : 200 milligrammes par suppositoire de 2 grammes et 3 suppositoires par jour au maximum.
- *Enfants* (3 ans à 5 ans) : 150 milligrammes par suppositoire de 2 grammes et 3 suppositoires par jour au maximum.
- *Nourrissons* (0 à 2 ans) : 50 milligrammes par suppositoire de 1 gramme et 3 suppositoires par jour au maximum.

Voie vaginale

Ne pas oublier que les ovules ne doivent être utilisés que chez la femme et chez les jeunes femmes ayant déjà eu des rapports sexuels. Cependant si cette voie est indispensable, voici les doses maximales recommandées :

– *Adultes* (à partir de 15 ans ou sujet de plus de 40 kg de poids corporel) : 600 milligrammes par ovule de 3 grammes et 3 ovules par jour au maximum.

Références

1. Parhi R, Mondal S, Kumar PM (2011) Novel Penetration Enhancers for Skin Applications: A Review. *Curr Drug Deliv*
2. Vávrová K, Zbytovská J, Hrabálek A (2005) Amphiphilic transdermal permeation enhancers: structure-activity relationships. *Curr Med Chem* 12(19): 2273-91
3. Zhang CF, Yang ZL, Luo JB *et al.* (2007) Effects of cinnamene enhancers on transdermal delivery of ligustrazine hydrochloride. *Eur J Pharm Biopharm* 67(2): 413-9. *Epublish 2007 Mar 2*
4. Ahad A, Aqil M, Kohli K *et al.* (2011) Role of novel terpenes in transcutaneous permeation of valsartan: effectiveness and mechanism of action. *Drug Dev Ind Pharm* 37(5): 583-96
5. Amin S, Kohli K, Khar RK *et al.* (2008) Mechanism of in vitro percutaneous absorption enhancement of carvedilol by penetration enhancers. *Pharm Dev Technol* 13(6): 533-9
6. Amrish C, Kumar SP (2009) Transdermal delivery of ketorolac. *Yakugaku Zasshi* 129(3): 373-9
7. Biruss B, Kählig H, Valenta C (2007) Evaluation of an eucalyptus oil containing topical drug delivery system for selected steroid hormones. *Int J Pharm* 328(2): 142-51. *Epublish 2006 Aug 12*
8. Brunner M, Davies D, Martin W *et al.* (2011) A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 71(6): 852-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03914.x
9. Elgorashi AS, Heard CM, Niazy EM *et al.* (2008) Transdermal delivery enhancement of haloperidol from gel formulations by 1,8-cineole. *J Pharm Pharmacol* 60(6): 689-92
10. Monti D, Tampucci S, Chetoni P *et al.* (2009) Niaouli oils from different sources: analysis and influence on cutaneous permeation of estradiol in vitro. *Drug Deliv* 16(5): 237-42
11. Monti D, Chetoni P, Burgalassi S *et al.* (2002) Effect of different terpene-containing essential oils on permeation of estradiol through hairless mouse skin. *Int J Pharm* 237(1-2): 209-14
12. Zhang CF, Yang ZL, Luo JB (2006) Effects of enantiomer and isomer permeation enhancers on transdermal delivery of ligustrazine hydrochloride. *Pharm Dev Technol* 11(4): 417-24

Pour en savoir plus

Hadj-Minaglou F, Monin Claude, Roos P (2000) Encyclopédie universelle d'aromathérapie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr

Hazebroucq G *et al.* (1995) Dorvault, l'Officine. 23^e édition. Vigot

Monin C, Hadji-Minaglou F, Roos P (2002) Encyclopédie universelle des matières premières naturelles pour la parfumerie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
<http://www.humans.be/pages/pharmacoadministration.htm>
<http://www.scribd.com/doc/13455533/Voies-dadministration>
http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=402
<http://xxenola.over-blog.com/catégorie-851747.html>

Toxicologie

Biotransformation

La biotransformation définit les modifications chimiques subies par les xénobiotiques dans l'organisme. La biotransformation doit permettre de détoxifier un xénobiotique, mais parfois certaines substances sont transformées en métabolite actif.

Point fondamental : l'organisme humain est constitué d'eau à plus de 80 %. Les substances aromatiques sont plutôt liposolubles même si certaines sont amphiphiles (dépend du degré d'oxydation). Pour pouvoir les éliminer, l'organisme est obligé de les rendre hydrosolubles. C'est pour cela que la plupart des HE subiront les mécanismes de biotransformations. D'une manière schématique, on distingue deux types de biotransformation : les métabolismes de phase I et de phase II.

Métabolisme de phase I

La phase I comporte des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse ; ce métabolisme conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH) des amines (-NH₂) et des carboxyles (-COOH). On peut y trouver, selon les cas, des mécanismes d'hydroxylation des chaînes carbonées aliphatiques ou aromatiques, de N-oxydation ($R_1-NH-R_2 \rightarrow R_1-NOH-R_2$), de S-oxydation ($R_1-S-R_2 \rightarrow R_1-SO-R_2$) et des réactions de N- et O-déalkylation.

Ces réactions d'*oxydation* sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les cytochromes P450.

Les réactions de *réduction* sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.

L'*hydrolyse* est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type estérase sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide est chez l'homme très rapide.

Cytochrome P-450

Le cytochrome P450 est la monooxygénase terminale d'une courte chaîne de transfert d'électrons. Il y a deux grandes classes de P450 : les microsomaux et les mitochondriaux. Pour les deux classes, la chaîne de transfert d'électrons est différente.

Les cytochromes P450 microsomaux font partie des membranes du réticulum endoplasmique. La chaîne de transfert d'électrons est la suivante :



Deux électrons sont délivrés simultanément du NADPH à la réductase. La réductase, qui contient deux flavines (FAD et FMN), transfère ensuite les électrons un par un au P450.

Les cytochromes mitochondriaux sont aussi membranaires : ils sont intégrés dans les membranes internes des mitochondries. Les plus connus sont ceux du cortex des glandes surrénales. Leur fonction est la biosynthèse des hormones stéroïdes. La chaîne de transfert d'électrons est composée de :



L'adrénodoxine réductase est similaire à la cytochrome P450 réductase : elle contient aussi deux flavines (FAD et FMN).

Le terme cytochrome P450 (CYP) recouvre en réalité un grand nombre d'isoenzymes qui se subdivisent en différentes familles et sous-familles en fonction de leurs ressemblances dans la séquence des acides aminés. Les changements du degré d'oxydoréduction du fer sont à l'origine des biotransformations catalysées par l'enzyme.

Le fonctionnement du cytochrome P450 nécessite la présence d'une enzyme associée, appelée cytochrome P450 réductase, qui préleve deux électrons à une flavoprotéine réduite pour les transférer au substrat qui sera oxydé. La flavoprotéine elle-même reçoit ses électrons du NADPH + H⁺.

Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 ou CYP.

Les familles sont désignées par un chiffre (par exemple, CYP 3).

Les sous-familles sont désignées par une lettre (par exemple, CYP3 A).

Les isoenzymes individuelles sont désignées de nouveau par un chiffre (par exemple, CYP3A 4).

Chaque famille métabolise préférentiellement des substrats déterminés, certains d'entre eux étant inducteurs de l'isoenzyme correspondante. Certaines substances sont des inhibiteurs.

On constate que la même substance aromatique peut être métabolisée par deux ou plusieurs isoenzymes différentes. Les cytochromes P450 sont également responsables de la transformation de certains procarcinogènes en carcinogènes, en particulier par formation d'époxydes.

Une induction des cytochromes P450 entraîne une accélération du métabolisme des médicaments. Celle-ci va se traduire par :

- une diminution de l'effet si les métabolites sont inactifs ;
- une augmentation de l'effet si les métabolites sont actifs ;
- une augmentation de la toxicité si les métabolites sont réactifs.

Une inhibition des cytochromes P450 va se traduire par une diminution du métabolisme des médicaments et par une augmentation de l'effet du médicament et de sa toxicité potentielle.

Quelques exemples [1]

- Le safrole induit la réductase, l'hydroxylase, l'UDP-glucuronyltransferase et le cytochrome P450.
- Le géraniol, le limonène, le bornéol et le terpinéol induisent l'activité du cytochrome P450.
- Le 1,8-cinéole induirait l'activité de certains enzymes par inhalation.

- La β -asarone, la d-pulégone détruisent le cytochrome P450.
- L'essence d'amande amère inhibe l'activité de l'aldéhyde déhydrogénase hépatique.
- L'essence d'amande amère et les HE anisées inhibent l'alcool déhydrogénase hépatique.

Certains aliments peuvent également influencer le métabolisme de xénobiotiques au niveau du CYP.

Métabolisme des dérivés terpéniques chez l'homme et l'animal

Nous donnerons quelques exemples de molécules fréquemment utilisées au travers de leurs HE.

1,8-cinéole

Par les microsomes hépatiques de rat et le CYP3A, il est préférentiellement converti en 3-hydroxy-1,8-cinéole puis en 9-hydroxycinéole [2]. Sur les microsomes humains, seuls les dérivés 2-hydroxy- et 3-hydroxy- ont été retrouvés et identifiés dans l'urine de volontaires humains. Ce sont des marqueurs de l'ingestion du 1,8-cinéole par l'homme [2].

Les phénols

Le métabolisme des phénols serait catalysé par le CYP2E1 et conduirait selon les substances, à des quinones, des catéchols ou parfois à des quinone-imines hépatotoxiques qui seraient ensuite éliminés sous forme de glucurononconjugués.

- Cas du carvacrol : le carvacrol, chez le rat, subit une hydroxylation aromatique puis une oxydation conduisant, par exemple, à du 2-(3-hydroxy-4-méthylphényl)propan-1- et 2-ol, de l'acide 2-(3-hydroxy-4-méthylphényl)propionique, et de l'acide 2-hydroxyméthyl-4-(1-méthyléthyl) benzoïque. L'élimination urinaire se faisant sous forme de glucurono- et sulfate conjugués [3].
- Cas du thymol : après administration orale chez le rat, une grande quantité est excrétée sous forme inchangée ou sous forme de glucurono- et sulfate conjugués. Au niveau des microsomes hépatiques, le thymol est oxydé en dérivés de l'alcool benzylique et du 2-phénylpropanol.

Citral

Ne pas oublier que c'est un mélange d'isomères, géranial et néral ; le géranial est prédominant, en règle générale. Chez le rat, le citral est rapidement métabolisé en acides et excrété (par ordre décroissant) par l'urine, l'air expiré et les fèces. L'élimination rénale et biliaire se fait sous forme de dérivés glucurononconjugués [4].

Farnésol

Il est métabolisé *in vitro* par le cytochrome P450 en 12-hydroxyfarnésol ; ce composé et le farnésol lui-même sont glucuronés en glucuronide de farnésyl et en glucuronide de 12-hydroxyfarnésyl [5].

Limonène

Chez l'homme, les métabolites principaux sont l'alcool périllique, l'acide périllique et un de ses isomères, le limonène-1,2-diol, le limonène-8,9-diol, plusieurs dérivés glucoconjugués [6, 7].

Métabolisme de phase II, conjugaison

La phase II comporte les réactions de conjugaison. Les réactions de conjugaison sont dues aux enzymes cytosoliques, principalement présentes dans le foie, mais aussi dans les poumons, le cerveau, le tractus gastro-intestinal et le rein. Les réactions de conjugaison résultent en un transfert des groupements polaires sur la molécule, soit par l'acide glucuronique (glucuronoconjugaion), soit par la glycine (glycoconjugaion), soit par le sulfate (sulfoconjugaion) ou par d'autres radicaux (méthyl, acetyl...). Elles permettent d'augmenter la solubilité et le poids moléculaire, ce qui empêche leur réabsorption dans les tissus et donc favorise l'élimination de ces composés dans la bile ou l'urine. Elle conduit aussi à des produits moins actifs que la substance initiale.

La glucuronoconjugaion constitue le mécanisme principal : elle est catalysée par des UDP-glycosyltransférase (UGT) qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule.

Cas particulier du système glutathion réduit

L'organisme limite l'extension des réactions radicalaires par des réactions enzymatiques, par piégeage des métaux et par des antioxydants susceptibles de piéger les radicaux libres sous une forme peu réactive. L'un de ces antioxydants est le glutathion réduit. Si le taux de glutathion est déprimé, les molécules oxydantes peuvent attaquer les hépatocytes. La glutathion peroxydase, enzyme à sélénium présente à la fois dans le cytosol et dans la mitochondrie, détruit l'eau oxygénée HOOH et les hydroperoxydes ROOH. Le maintien de l'activité de la glutathion peroxydase nécessite la régénération du glutathion réduit GSH qui est assurée par la glutathion réductase à partir du NADPH réduit qui est régénéré par la voie des pentoses. Certains composants des HE sont activés en substances électrophiles de type époxyde ou radicaux libres. Ils sont détoxifiés par la voie enzymatique de la glutathion peroxydase.

Distribution

À une concentration plasmatique donnée d'un composé aromatique, correspond une concentration tissulaire déterminée.

Fixation aux protéines

Dans le sang les substances aromatiques peuvent se fixer réversiblement aux protéines. La concentration des protéines dans le plasma est normalement de 60 à 70 g/L. Les protéines utilisées sont variées :

- l'albumine fixe surtout les substances acides (cible privilégiée des substances aromatiques possédant des degrés d'oxydation divers) ;
- l' $\alpha 1$ -glycoprotéine acide fixe surtout les molécules basiques ;
- les lipoprotéines ;
- les immunoglobulines ;
- les érythrocytes.

La fixation aux protéines dépend de plusieurs facteurs :

- l'affinité de la substance aromatique pour les sites de liaison sur les protéines ;
- la quantité de protéines présentes ; celle-ci varie en fonction de l'état physiologique ou pathologique ;
- la saturation des sites de fixation ;
- la compétition entre plusieurs molécules ayant les mêmes sites de fixation sur la même protéine.

Cette fixation est réversible et le complexe substance-protéine est inactif (atoxique). Cétones, esters, aldéhydes et acides carboxyliques possèdent une grande affinité pour l'albumine. Cette affinité est due à la charge électrique de ces composés en affinité avec celle des protéines.

Distribution tissulaire

La substance aromatique diffuse dans l'ensemble de l'organisme à partir du plasma. La distribution tissulaire dépendra de différents facteurs :

- de la concentration plasmatique sous forme libre et des caractéristiques physicochimiques de la substance aromatique (liposolubilité, surtout affinité pour les organes riches en lipides). Les substances lipophiles passent rapidement dans le cerveau et le foie, plus lentement dans le muscle et très lentement dans le tissu adipeux (affinité) ;
- de la caractéristique des membranes à franchir et de l'importance du débit ;
- le tissu adipeux est le réservoir des substances lipophiles. Les substances aromatiques non métabolisées, liposolubles, restent peu dans la circulation et sont distribuées rapidement dans le muscle (débit sanguin élevé) puis stockées dans le tissu adipeux. Une fois dans le tissu adipeux, ces substances sont inactives (atoxiques) et restent inchangées. Elles s'y accumulent lentement mais sont retenues fermement ; les substances peuvent rester plusieurs jours, avant d'être complètement éliminées ;
- la distribution dépend des composés. Le citral est complètement et rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et distribué à tous les tissus. Le thymol, le carvacrol, l'eugénol et le gaïacol sont rapidement distribués dans la circulation générale et les reins [1].

Excrétion

Les xénobiotiques aromatiques et leurs métabolites s'éliminent essentiellement dans l'urine, la bile et les poumons. L'insuffisance de l'élimination d'une substance se traduit par un allongement de sa demi-vie, un risque d'accumulation et une augmentation de toxicité. Les posologies devront donc être adaptées chez les insuffisants rénaux. Nous parlerons ici des trois voies principales d'élimination des substances aromatiques : la voie urinaire, la voie pulmonaire et la voie biliaire ou intestinale.

Élimination rénale

L'urine est la voie majeure de l'excrétion des dérivés de biotransformation hépatique, pouvant être des dérivés d'oxydation par les CYP, ou des dérivés de conjugaison, ou des dérivés d'oxydation suivie de conjugaison. Un nombre limité de substances aromatiques sont éliminées telles quelles dans l'urine (par exemple, 7 % du limonène ingéré).

Mécanismes d'élimination urinaire

L'excrétion urinaire des xénobiotiques met en jeu trois mécanismes de transfert des substances par le néphron.

Du plasma vers l'urine

- Filtration glomérulaire, transport passif.
- Sécrétion tubulaire, transport actif.

De l'urine vers le plasma

Réabsorption tubulaire, rétrodiffusion passive.

L'élimination rénale des substances aromatiques se fait selon deux mécanismes :

- les molécules aromatiques et leurs métabolites sont suffisamment petits pour être filtrés, mais seule la fraction libre (ionisée ou non, peu importe) passe dans l'urine glomérulaire, la fraction liée aux protéines est retenue dans le plasma. Seules pourront être excrétées par ce processus les molécules aromatiques faiblement liées aux protéines ;
- molécules activement sécrétées par le tubule selon deux mécanismes sélectifs :
 - l'un excrète les métabolites acides (anioniques) comme par exemple l'HE de wintergreen (salicylate de méthyle - acide salicylique) ; le cinnamaldéhyde, l'acétate de benzyle. Les transporteurs pouvant être saturées, la compétition s'établit entre les différentes substances chimiques devant être excrétées ;
 - l'autre, les substances basiques (cationiques) : semble peu intéresser les molécules aromatiques.

Problème de l'insuffisance rénale

Toute altération de la fonction rénale provoquera une diminution de l'élimination et par conséquent une accumulation pouvant s'avérer toxique. Ce sont surtout les substances éliminées par filtration glomérulaire qui sont affectées, parce que trop polaires pour être bio-transformés assez vite. Néanmoins, l'insuffisance rénale présente peu de risque de surdosage pour les HE ayant subi le passage par les CYP car les dérivés sont très rarement toxiques et finissent toujours par être excrétés par voie fécale. En revanche, parmi ceux-ci, les moins hydrosolubles ayant nécessité en plus une conjugaison (notamment glucuronoconjugaison) seront déconjugués par la flore digestive (recyclage entérohépatique) ; le principe actif de départ pouvant ainsi s'accumuler.

Étude de l'élimination rénale de certaines molécules aromatiques [1]

Le *d*-limonène : 72 % sont excrétés dans l'urine sous forme conjuguée, 7 % dans les selles (bile et non-absorption dans le tractus gastro-intestinal).

Les terpènes sont généralement transformés en alcool puis transformés en acide carboxylique.

Le cinnamaldéhyde est oxydé en acide cinnamique puis conjugué par l'acide glucuronique ou la glycine et excrété dans l'urine sous forme d'acide hippurique.

Citronellal, hydroxycitronellal, citral et périllaldéhyde sont oxydés et transformés en acides carboxyliques.

L'acétate de benzyle se retrouve dans les urines sous forme d'acide benzoïque et hippurique.

Le trans-anéthole est excrété dans l'urine (9 métabolites d'oxydation). Il est aussi excrété par voie aérienne sous forme de dioxyde de carbone.

Élimination pulmonaire

L'élimination pulmonaire (air expiré) concerne un certain nombre de substances aromatiques pour lesquelles elle représente une voie majeure d'élimination (eucalyptol, gaiacol). C'est un phénomène passif, se faisant dans le sens du gradient de concentration entre le sang et les alvéoles pulmonaires.

Élimination biliaire

La sécrétion biliaire permet d'éliminer les molécules non excrétées par le rein, les grosses molécules et les molécules non hydrosolubles. Ce n'est donc pas une voie majeure pour les molécules aromatiques, substances de faible poids moléculaire, rendues plus ou moins hydrosolubles par les mécanismes de phase I. Ce phénomène d'élimination intestinale peut être contrebalancé par un cycle entérohépatique ; la bile contenant les substances sous forme conjuguée est déversée au niveau duodénal. Les substances conjuguées subissent souvent une hydrolyse pour redonner naissance à la molécule initiale. Elle est alors à nouveau

résorbée et rejoint en partie la circulation générale. Ce type d'élimination est peu diminué en cas d'insuffisance rénale.

Toxicité des molécules aromatiques

Toxicité orale aiguë

Elle est mesurée par la DL50 (dose létale 50) donnant pour une population test donnée (rongeurs le plus souvent), dans des conditions expérimentales définies, la dose tuant 50 % des cobayes.

La dose létale varie avec le poids corporel

Elle est comptée en g/kg de poids corporel.
 L'HE la plus toxique est celle de boldo : 0,13 g/kg.
 Le composé le plus toxique est l'acide hydrocyanique : 0,005 g/kg.
 Si la DL50 est supérieure ou égale à 1,0 g/kg, l'HE est considérée comme non toxique dans les limites d'utilisation de l'aromathérapie.

DL50 d'HE communément utilisées [1]

Thym thymol	4,7 g/kg
Sarriette	1,37 g/kg
Lavande aspic	3,8 g/kg
Sauge officinale	2,6 g/kg
Menthe poivrée	4,4 g/kg
Girofle clou	2,65 g/kg
Girofle feuilles	1,37 g/kg
Girofle tiges	2,02 g/kg

En comparaison, le sucre à une DL50 estimée à 3 g/kg.

DL50 d'HE reconnues comme toxiques [1]

HE	DL50 (g/kg)	composé
Boldo	0,13	ascaridole 16 %
Chenopodium	0,25	ascaridole 60-80 %
Armoise	0,37	thujone 35 %
Calamus	0,84	asarone 45-80 %
Absinthe	0,96	thujone 34-71 %

Ces résultats restent valables pour les humains même si les tests faits sur animaux ne sont pas calquables à 100 % sur l'homme (systèmes enzymatiques hydroxylants différents).

Toxicité dermique aiguë

La toxicité cutanée aiguë est l'effet néfaste qui se produit dans un court laps de temps après l'application dermique d'une dose unique

d'une substance à tester. La DL50 (dose létale moyenne) dermique est une valeur statistique de la dose unique d'une substance dont l'application sur la peau provoque la mort de 50 % des animaux traités. La valeur de la DL50 s'exprime en poids de substance à tester par unité de poids d'animal d'expérience (mg/kg).

Le *dosage* est un terme général qui comprend la dose, sa fréquence et sa durée d'exposition. La *dose-réponse* est le rapport entre la dose et la proportion d'un échantillon de population qui laisse apparaître un effet défini. La *dose-effet* est le rapport entre la dose et l'étendue d'un effet biologique défini, soit sur un individu, soit sur un échantillon de population. La *dose* est la quantité appliquée de la substance à tester. La dose s'exprime en poids (g, mg) ou en poids de substance à tester par unité de poids de l'animal d'expérience (par exemple mg/kg), d'après la « Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produit chimiques » adoptée le 24 février 1987.

Il n'y a pas d'étude sur les HE. Seuls le menthol, le camphre et le salicylate de méthyle seraient susceptibles de présenter une toxicité.

Toxicité chronique

Elle est mesurée par la dose tolérée maximum et concerne les effets secondaires survenus sur l'ensemble du corps, quelle que soit la voie d'administration lors de l'utilisation répétée d'HE.

Facteurs dépendants

- De la posologie.
- De la dose.
- Du temps d'application (si c'est sur la peau).
- De l'indice de masse corporelle (IMC) de la personne.
- Rapporter à la toxicité aiguë (dommages systémiques).

Notion de dose tolérée maximale (DL50 rapportée à la toxicité chronique)

- g/kg/jour.
- Test *per os*.
- Administration orale pendant 8 semaines.
- La valeur DTM varie selon les HE de 3 à 10,7 fois moins que la DL50 avec un ratio moyen de 6,6.

Par exemple [1] :

HE	DL50 (g/kg)	DTM (g/kg/Jour)	DL50/ DTM ratio
Moutarde	0,15	0,05	3,0
Sauge officinale	2,6	0,4	6,3
Angélique racine	11,56	1,5	7,4
Valériane	15,0	2,3	6,5

Toxicités générales des huiles essentielles et substances aromatiques

Les HE et les substances aromatiques utilisées sous contrôle médical et aux doses physiologiques ne présentent aucune toxicité. Les problèmes toxiques peuvent cependant apparaître lors :

- de confusion ;
- de volonté suicidaire ;
- d'automédication irraisonnée.

Cependant, certaines molécules aromatiques sont potentiellement très toxiques et font l'objet d'interdiction ou de restriction que ce soit en pharmacie, parfumerie, arômes alimentaires, nutraceutique. Ce chapitre se propose de traiter quelques molécules fréquemment retrouvées dans les HE et susceptibles d'être toxiques.

Toxicité du camphre et des HE à camphre

Le camphre est facilement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. La voie métabolique principale est l'oxydation en 5- et 3-hydroxycamphre, suivie d'une conjugaison et d'une excrétion. Les données de toxicité aiguë rapportées concernant des adultes et des enfants proviennent essentiellement d'une ingestion accidentelle de médicaments contenant du camphre.

La dose bolus orale létale probable se situe dans une fourchette allant de 50 à 500 mg/kg pc. Aucune toxicité aiguë n'a été signalée après des doses inférieures à 2 mg/kg pc (pc = poids corporel).

Des signes de toxicité cliniquement non significatifs peuvent être observés chez des personnes sensibles à des doses de 5 mg/kg pc ou plus. Une toxicité cliniquement manifeste chez des personnes sensibles nécessiterait des doses supérieures à 30 mg/kg pc.

À 15 mg/jour, équivalant à 250 µg/kg pc/jour) calculée en utilisant les limites maximales proposées par le Conseil de l'Europe, l'EFSA a estimé qu'il n'existerait aucun problème de sécurité pour ce qui est de la toxicité chronique et recommande de fixer des limites maximales afin de garantir qu'une exposition au camphre n'excède pas 2 mg/kg pc par jour dans tout groupe d'âge.

Le camphre est absorbé par les voies respiratoires, la peau et les voies digestives.

En cas d'inhalation légère, il provoque :

- une diminution de la fréquence de la respiration ;
- un ralentissement du rythme cardiaque.

En cas d'inhalation de fortes doses, il provoque :

- un goût sucré dans la bouche ;
- une irritation de la gorge ;
- des maux de tête, nausées et vomissement ;
- de l'anxiété, confusion, tics convulsifs des muscles faciaux, spasticité, convulsions épileptiformes, coma.

En cas d'ingestion de doses toxiques, il provoque :

- une sensation de chaleur ;
- des nausées, vomissements, maux de tête ;
- de l'anxiété, confusion, tremblements, spasticité ;
- des convulsions épileptiformes, coma, mort.

Le camphre

- traverse le placenta et se retrouve dans le lait maternel chez l'humain ;
- attention aux HE contenant plus de 11 % de camphre ;
- est fortement et rapidement absorbé par la peau et les muqueuses ;
- éviter HE camphrée chez jeunes enfants et femme enceinte ;
- il est plus toxique chez les humains que chez les rongeurs ;
- sa DL50 chez le rat est de 1,7 g/kg.

Pharmacocinétique

Chez les mammifères, le camphre est oxydé en position C-3 et C-5 pour donner majoritairement les 5-*endo* et 5-*exo*-hydroxycamphre et accessoirement du 3-*endo*-hydroxycamphre ; ces composés sont ensuite réduits en 2,5-bor-nanédone. Quelques autres voies métaboliques mineures transforment le camphre en bornéol et isobornéol. L'élimination finale se fait sous forme de glucuronoconjugués, principalement en acide camphoglucuronique [8].

Il est facilement résorbé par toutes les voies d'administration. Son élimination se fait aussi par voie sudorale et pulmonaire, mais sous forme inchangée. Le camphre, peut, pour des doses supérieures ou égales à 300 mg/kg de poids corporel, augmenter l'activité du cytochrome P450, du cytochrome b5, de l'arylhydrocarbone hydroxylase et de la glutathione S-transférase [9].

Sources

Le camphre est plus largement distribué : HE de bois de camphrier (*Cinnamomum camphora* (L.) Sieb.), l'armoise herbe blanche chémotype thujone α -camphre et chémotype chrysanthénone (c'est un isomère de la verbénone)-camphre (*Artemisia herba alba* Asso), le romarin de Tunisie ou du Maroc et le romarin d'Espagne (*Rosmarinus officinalis* L.), la sauge officinale (*Salvia officinalis* L.), la lavande aspic (*Lavandula spica* DC.).

Toxicité du salicylate de méthyle et des HE le contenant

De nombreux cas d'empoisonnements provoqués par le salicylate de méthyle, mortels ou non, ont été recensés. La toxicité du salicylate de méthyle est due à sa biotransformation en acide salicylique, quelle que soit la voie d'absorption. L'hydrolyse dans la peau du salicylate de méthyle présent dans les préparations galéniques pour application cutanée conduit avec un rendement élevé, à la formation d'acide salicylique qui se retrouve absorbé à travers la peau et ce pour des quantités qui peuvent rapidement se révéler dangereuses.

La symptomatologie est celle de l'intoxication salicylée : 1 mL de salicylate de méthyle est équivalent à 1,4 g d'aspirine [10] et les quantités ingérées sont parfois supérieures à 10 ml.

La dose létale varie avec l'âge et est située entre 5 et 30 mL.

L'ingestion ou le passage transcutané de doses toxiques provoque :

- nausées et vomissements ; c'est un irritant des muqueuses digestives ;
- tachypnée, hyperactivité, hyperthermie, voire des convulsions ;
- la stimulation du SNC qui évolue rapidement vers une dépression avec apathie, insuffisance respiratoire, et collapsus ;
- troubles métaboliques complexes ;
- polypnée, perte de dioxyde de carbone dans l'air expiré, et alcalose respiratoire ;
- acidose métabolique profonde pouvant apparaître.

Les effets toxiques du salicylé et la déperdition en bases tampons perturbent les processus métaboliques et une cétose apparaît. Chez les enfants de moins de 4 ans, l'acidose métabolique apparaît plus rapidement, sans alcalose respiratoire. La déshydratation peut constituer un problème sérieux en raison des pertes hydriques insensibles et de l'augmentation des pertes hydriques d'origine rénale. Les déperditions importantes en Na^+ et en K^+ ne sont pas rares. Le salicylate de méthyle traverse la barrière placentaire.

Pharmacocinétique

Administré *per os*, chez le rat et le chien, le salicylate de méthyle est très rapidement complètement hydrolysé en acide salicylique ; la concentration plasmatique de salicylate libre est équivalent à celle observée après administration d'aspirine [11].

Ingéré à faible dose, le salicylate de méthyle est conjugué à 80 % à la glycine et à l'acide glucuronique [12].

L'élimination urinaire du Salicylate sous forme libre, dépendra de la dose reçue mais aussi du pH (plus de 30 % de la dose éliminée à pH alcalin, moins de 2 % à pH acide) [13].

Après administration topique, le salicylate de méthyle est rapidement distribué aux tissus sous-jacents, passe selon la forme galénique rapidement dans la circulation générale et est majoritairement transformé en acide salicylique.

Mode d'action toxique du salicylate de méthyle

L'association de warfarine et de salicylate de méthyle est déconseillée à cause du risque hémorragique. Chez les patients sous warfarine, l'utilisation orale ou topique de salicylate de méthyle est formellement interdite par risque d'hémorragie notamment digestive (ulcères saignants). L'administration de salicylate de méthyle chez le rat produit une baisse importante de l'activité de la prothrombine, des facteurs de coagulation II, VII et X mais aucun changement d'activité du facteur V. Le salicylate de méthyle augmente la concentration plasmatique de [^3H]vitamin K1-époxide, [^3H]vitamin K1. Le salicylate de méthyle produit donc son effet anticoagulant en interrompant le cycle de la vitamine K1-époxide au niveau de l'époxyde réductase [14-18].

Le salicylate de méthyle est hémolytique sur les érythrocytes humains. L'hémolyse est proportionnelle à sa concentration dans le milieu et à la durée d'incubation.

L'activité hémolytique semble due à la diminution de la tension de surface au niveau de la membrane des érythrocytes [19].

Certaines études montrent que l'association l-menthol - dl-camphre, *in vivo* sur hamster et *in vitro*, augmente la pénétration transcutanée du salicylate de méthyle mais inhibe *in vivo* et *in vitro* l'hydrolyse du salicylate de méthyle en acide salicylique [20].

Doses toxiques

La DL50 *per os* du salicylate de méthyl est de 1,2 g/kg de poids corporel.

Toxicité du menthol et des HE en contenant

Intoxication

L'ingestion de fortes doses, peut provoquer,

- douleurs abdominales ;
- nausées et vomissements ;
- vertiges, ataxie, convulsions ;
- somnolence puis coma.

Chez les jeunes enfants, l'utilisation par la voie nasale de gouttes contenant du menthol peut causer une asphyxie par spasme de la glotte. Cette activité n'est pas d'ordre toxique à proprement dit, mais d'ordre réflexe du nerf trijumeau ; c'est le réflexe de Kratschmer. L'utilisation de menthol par application locale sur des enfants a provoqué des évanouissements instantanés [21].

Le menthol et les HE contenant du menthol, sont contre-indiqués quelles que soient les voies d'administration, chez les enfants de moins de 30 mois. L'application sur le nombril des nouveau-nés induit un risque de collapsus cardiovasculaire brutal. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (favisme) contribue à l'augmentation de la toxicité du menthol.

Pharmacocinétique

Le menthol est très bien absorbé après administration *per os* [22] et bien sûr par inhalation [23]. Les voies principales d'élimination sont l'urine et les fèces [22]. Chez les rongeurs, le lapin et le mouton, l'excrétion se fait préférentiellement, que ce soit dans l'urine ou les fèces, sous forme de dérivés glucuronoconjugués alors que cette voie est mineure chez le chien [24-26].

L'excrétion biliaire est rapide et conséquente ; le menthol subit une réabsorption entérohépatique et est de nouveau métabolisé dans le foie en acide (carboxylique) p-menthane-3,8-diol et 3,8-dihydroxy-p-menthane-7 (majoritaires) et en acide (carboxylique) p-menthane-3,9-diol, 3,8-oxy-p-menthane-7, 3-hydroxy-p-menthane-9,3-hydroxy-p-menthane-7, p-menthane-3,7-diol et p-menthane-3,7,8-triol retrouvés dans les urines [22, 27]. Une petite partie du métabolisme du menthol est réalisée dans les intestins et la peau, que ce soit après administration *per os* ou administration cutanée [28].

Doses toxiques

La DL₅₀ orale *per os* chez le rat est de 3 300 mg/kg.
La DL₅₀ dermique chez le lapin est supérieure à 5 000 mg/kg.

Source

Le menthol se retrouve principalement dans l'HE de menthe poivrée (*Mentha x piperita* (L) var. *piperita*) et la menthe du Japon (*Mentha arvensis* L. var. *piperascens*).

Toxicité de la thujone

La thujone est une cétone monoterpénique existant sous deux formes isomériques, α et β , la forme α étant la plus毒ique. L' α -thujone est un antagoniste du récepteur GABA-A et a des effets stimulants et convulsifs. Il a aussi été suggéré que la thujone réagit avec les mêmes récepteurs que le tétrahydrocannabinol [29].

Intoxication

L'intoxication à la thujone comprend :

- convulsions épileptiques, cyanose, entrecoupées d'hypotonie et d'hyporéflexie ;
- perte de conscience.

L'utilisation chronique (absinthisme par exemple) conduit à :

- vomissements, gastrites, une addiction ;
- une hypersensibilité nerveuse, détérioration mentale, hallucinations ;
- comportements psychotiques comme une envie incoercible pour les terpènes et les HE ;
- modifications visuelles (des objets blancs peuvent apparaître violets).

Les dommages corticaux induits provoquent régulièrement des crises pouvant faire penser à de l'épilepsie.

C'est un composé très lipophile pouvant aboutir à un effet cumulatif par stockage inactif dans les adipocytes et par relargage à la saturation des adipocytes.

Toxicité aiguë : cas d'une femme de 50 ans, prenant 20 gouttes d'HE de thuja non dilué 2 fois par jour pendant 5 jours ; 30 minutes après la dixième prise, elle a été prise de convulsions [30].

Pharmacocinétique

Après la prise *per os* par le lapin, d' α , et β -thujone, le β -hydroxy- β -thujane (néoisothujanol) et le β -hydroxy- β -thujane (thujanol) ont été identifiés dans les urines [31].

Doses toxiques

DL₅₀ du mélange des thujones (α + β) :

- chez la souris 0,23 g/kg ;
- chez le rat 0,19 g/kg [1].

Sources

HE d'absinthe parties aériennes fleuries (*Artemisia absinthium* L.), de thuya feuilles (*Thuja occidentalis* L.), de sauge feuille (*Salvia officinalis* L.), d'armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.), de lanyana partie aérienne (*Artemisia afra* Jacq.), d'armoise arbustive plante fraîche fleurie (*Artemisia arborescens* L.), d'armoise blanche plante fraîche fleurie (*Artemisia herba-alba* Asso) – tous les chémotypes à thujone, de thuya géant de Californie rameau fraîchement taillé (*Thuja plicata* Don ex D. Don var. *atrovirens*), de tanaisie plante fraîche fleurie (*Tanacetum vulgare* L.).

Toxicité de la pulégone et du menthofurane

La (R)-(+)-pulégone, constituant principal des HE de menthe pouliot (pennyroyal européen) et de pennyroyal américain est responsable de la bien connue hépatotoxicité des essences de pennyroyal [32]. Cependant, on ne peut l'étudier séparément d'un de ses métabolites principaux, très hépatotoxique, le menthofurane [33].

Intoxication

La toxicité neurologique, autrefois proposée, n'a pu être mise en évidence [34]. La toxicité des essences riches en pulégone se manifeste par des nécroses hépatocellulaires conduisant à des hépatites aiguës parfois fulminantes. Le mécanisme de toxicité commence à être mieux connu : la pulégone, au travers de sa transformation en menthofurane et en divers métabolites électrophiles du menthofurane, est capable :

- de se lier par des liaisons covalentes aux protéines – CYP2A6 et NADPH-P450 réductase [35] ;
- de diminuer d'une manière dépendante du temps et de la concentration, l'activité du CYP2A6 humain.

La combinaison de ces deux activités, expliquerait en partie les dommages hépatocellulaires provoqués par ces molécules [36].

La (R)-(+)-pulégone subit plusieurs voies de métabolisation, désignant le (R)-(+)-menthofurane, comme métabolite majeur [37].

Chez le rat *in vivo*, l'administration intraveineuse et *per os* a montré trois voies métaboliques principales :

- réduction de la pulégone en menthone ou isomenthone puis hydroxylation et conjugaison avec l'acide glucuronique ;
- conjugaison avec le glutathion aboutissant à la formation de conjugués de l'acide mercapturique ;
- hydroxylation directe sur la chaîne ou sur le cycle aboutissant à la formation de menthofurane et de ses divers métabolites dont le très hépatotoxique 2-Z-(2'-keto-4'-methylcyclohexylidene) propanal [37].

Doses toxiques

Le comité d'expert sur les arômes (Committee of Experts on Flavouring Substances – CEFS) du Conseil de l'Europe (1997) détermine la prise tolérée orale

journalière de menthofurane (considéré comme le métabolite hépatotoxique de la pulégone) à 0,1 mg/kg de poids corporel. Ces données sont basées sur une dose sans aucun effet (NOEL – *No Observed Effect Level*) de 20 mg/kg de poids corporel constaté après étude toxicologique de 28 jours sur le rat [38].

Sources

Pulégone : HE de menthe pouliot plante coupée pré-fanée (*Mentha pulegium* L.), HE de pennyroyal américain plante coupée pré-fanée (*Hedeoma pulegioides* (L.) Persoon) et accessoirement HE de buchu à feuille ronde feuille (*Agasthoma betulina* (Bergius) Pillans, HE de menthe du Japon plante coupée pré-fanée (*Mentha arvensis* L var. *piperascens* Holmes) et HE de menthe poivrée plante coupée pré-fanée (*Mentha x piperita* (L) var. *piperita*).

Menthofurane : HE de menthe poivrée plante coupée pré-fanée (*Mentha x piperita* (L) var. *piperita*)

Doses toxiques

- Voie orale LD50 470 mg/kg chez le rat.
- Voie dermique LD50 1 709 mg/kg chez le lapin.

Toxicité des substances aromatiques sur les muqueuses

Les muqueuses sont plus sensibles et plus perméables aux HE que la peau. Les irritants de la muqueuse le sont aussi de la peau. Il y a généralement apparition d'érythème, d'ulcères, de vésicules et de nécrose cellulaire. L'irritation dépend de la dilution.

Les HE et molécules aromatiques les plus irritantes sont :

- les phénols (carvacrol, thymol, eugénol) ;
- les aldéhydes aromatiques notamment le cinnamaldéhyde qui est aussi allergisant ;
- certaines cétones : carvone, thujone ;
- les lactones sesquiterpéniques notamment la massoia lactone qui en plus est allergisante ;
- les dérivés soufrés de type allylthiocyanate.

Toxicité spécifique sur la peau

Irritation

L'irritation est produite par un irritant primaire tel un agent corrosif. Il y a :

- atteinte à la première exposition ;
- réaction rapide et la sévérité dépend de la concentration de l'irritant.

HE et molécules irritantes [1] – molécules ajoutées par les auteurs :

- | | |
|---|---------------|
| – Moutarde (isothiocyanate d'allyle) | Très irritant |
| – Massoia (massoia lactone) | Très irritant |
| – Cannelle écorce (aldéhyde cinnamique) | Irritant |

– Girofle (eugénol)	Irritant
– Origan (carvacrol)	Irritant
– Sarriette (carvacrol)	Irritant

Sensibilisation

L'hypersensibilité est une réponse immunitaire à un intrus pouvant être une bactérie, un virus, une toxine, un allergène.

On distingue :

1. Soit une réaction immédiate, *l'hypersensibilité immédiate* qui se déroule en trois phases :

- sensibilisation (premier contact avec l'antigène) ;
- phase de latence – mise en place des mécanismes immunologiques de la réaction ;
- phase lésionnelle lors d'un deuxième contact, déclenchant, avec l'antigène.

L'antigène pénètre dans l'organisme et entraîne l'apparition d'IgE qui vont rester 48 heures dans la circulation générale où ils se fixent sur les mastocytes tissulaires et sur les basophiles circulants : c'est l'étape de sensibilisation, qui dure environ une quinzaine de jours. Lors d'un deuxième contact, l'antigène se lie aux IgE fixées sur les mastocytes et basophiles provoquant une activation de certaines enzymes membranaires et la dégranulation de la cellule avec libération d'histamine, de sérotonine, de médiateurs de l'inflammation et de radicaux libres.

2. *Hypersensibilité retardée* (Hypersensibilité de type IV) : elle ne fait pas intervenir d'anticorps et correspond à la dermite ou l'eczéma de contact. Lors d'une première exposition, l'allergène traverse la peau et se fixe sur les cellules de Langerhans qui repèrent l'allergène et migrent vers les ganglions lymphatiques où elles « présentent » l'allergène aux lymphocytes T CD4+.

Lors du deuxième contact avec l'allergène, les cellules de Langerhans migrent vers les lymphocytes activés qui vont affluer vers la zone d'allergie. Il y aura apparition de lésions vésiculeuses intradermiques, qui ne sont visibles que 48 à 72 heures après le contact avec l'allergène.

Certains composants des HE sont soit allergisantes par eux-mêmes et on parle d'haptènes, soit nécessitent une biotransformation pour être actifs et on parle de prohaptènes. Cette notion est très importante en aromathérapie, parfumerie... car de nombreuses molécules aromatiques se comportent comme des prohaptènes :

- au travers de la peau, en fonction de la présence d'enzymes de type alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase ; on peut avoir un métabolisme orienté, pour l'HE de cannelle par exemple, vers la formation d'alcool cinnamique (non irritant) ou d'aldéhyde cinnamique (irritant), même si ces deux substances sont classées allergènes par l'IFRA (International Fragrance Association) et le SCCP ;
- le géranol (non irritant) peut subir des oxydations aboutissant à des composés allergisants ;
- les carbures terpéniques subissent facilement une autoxydation pour donner des hydroperoxydes.

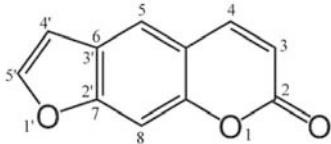
Fonctions chimiques sensibilisantes

- Aldéhydes, cétones.
- Aldéhydes, esters et cétones alpha, bêta insaturés.
- Phénol esters.
- Hydroquinones et précurseurs.
- Anhydrides.
- Amines aromatiques.
- Halogénures.
- Catéchols et précurseurs.

Phototoxicité

C'est une réaction cutanée secondaire à l'interaction de la lumière solaire ou artificielle avec un agent photosensibilisant entraînant la formation de peroxydes puis l'altération des structures cutanées. La présence de chaleur et l'humidité augmentent le risque. C'est en fait un érythème actinique « super coup de soleil » nettement délimité, caractérisé par l'existence de « *sunburn-cells* ». La phototoxicité peut être induite par de nombreuses substances médicamenteuses (antibiotiques dont tétracyclines et quinolones, phénythiazines, psoralènes, antimitotiques, goudrons, colorants...) et bien sûr par des substances aromatiques de type furocoumarine.

Structure d'une furocoumarine



Les furocoumarines se lient à l'ADN des kératinocytes, absorbent le rayonnement ultraviolet et transmettent cette énergie aux molécules d'ADN, ce qui brise les liaisons et cause des dommages à la peau. Les principales furocoumarines se retrouvent dans les rutacées et les apiacées.

- Rutacées : Psoralène, Bergaptène, Xanthotoxine, Isopimpinelline, Impératorine, Oxypeucédanine, Ostrutol, Phelloptérine, Bergaptol, Marmésine, Angélicine, Isoimpératorine.
- Apiacées : Psoralène, Bergaptène, Xanthotoxine, Isopimpinelline, Impératorine, Isoimpératorine, Oxypeucédanine, Ostrutol, Phelloptérine, Bergaptol, Marmésine, Angélicine.

Toutes ces furocoumarines n'ont pas la même phototoxicité ; celle-ci dépendra du type et de la quantité de furocoumarine dans le mélange. L'association de deux furocoumarines amènera un seuil de phototoxicité, inférieur à la moyenne des deux seuils.

Pour le moment, on ne connaît que l'herniarine (7-méthoxycoumarine) comme agent photosensibilisant (relativement faible) existant dans les extraits naturels de plantes aromatiques (limette exprimée ~ 100 ppm, absolues de lavande, lavandin, matricaire, estragon de 2 à 5 %).

Références

1. Tisserand R, Balacs T (1995) Essential Oil Safety. Churchill Livingstone, Edinburgh
2. Miyazawa M, Shindo M, Shimada T (2001) Oxidation of 1, 8 cineole, monoterpene cyclic ether originated from Eucalyptus polybractea, by cytochrome P450 3A enzymes in rat and human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 29: 200-5
3. Austgulen LT, Solheim E, Schelin RR (1981) Metabolism in rats of p-cymene derivates:Carvacrol and thymol, in rabbits. *J Pharm Sci* 70: 710-1
4. Diliberto JJ, Srinivas P, Overstreet D *et al.* (1990) Metabolism of citral, an α,β -unsaturated aldehyde in male F344 rats. *Drug Metab Dispos* 18: 886-75
5. Jäger W (2010) in Baser KHC & Buchbauer G. Handbook of essential oils. Science, Technology, and Applications. CRC Press.
6. Miyazawa M, Shindo M, Shimada T (2002) Metabolism of (+)- and (-)-limonene to respective carveols and perillyl alcohols by CYP2C9 and CYP2C19 in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 29: 200-5
7. Shimada T, Shindo M, Miyazawa M (2002) Species differences in the metabolism of R-(-) and S-(+)-limonenes and their metabolites, carveols and carvones, by cytochrome P450 enzymes in liver microsomes of mice, rats, guinea pigs, rabbits, dogs, monkeys and humans. *Drug Metab Pharmacokinetics* 17: 507-15
8. Gyoubu k, Miyasawa M (2007) In vitro metabolism of (-) camphor using human liver microsomes and CYP2A6. *Biol Pharm Bull* 30: 323-33
9. Banerjee S, Welsch CW, Rao AR (1995) Modulatory influence of camphor on the activities of hepatic carcinogen metabolizing enzymes and the levels of hepatic and extrahepatic reduced glutathione in mice. *Cancer Lett* 88(2): 163-9
10. Johnson PN, Welch DW (1984) Methylsalicylate/aspirin (Salicylate) Equivalence:Who do you trust? *Vet Hum Toxicol* 26: 317-8
11. Davidson C *et al.* (1961) On the metabolism and toxicity of MethylSalicylate. *J Pharm Exp Ther* 132: 3, 207
12. Ellenhorn MJ, Barceloux DG (1988) Medical Toxicology –Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co, Inc 563
13. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) (1990) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1990.8th ed. New York, NY. Pergamon Press, 649,653
14. Chan TY (1995) Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms, clinical significance and avoidance. *Ann Pharmacother* 29(12): 1274-83
15. Chan TY (1996) Potential dangers from topical preparations containing methyl salicylate. *Hum Exp Toxicol* 15(9): 747-50
16. Chan TY (1998) Drug interactions as a cause of overanticoagulation and bleeding in Chinese patients receiving warfarin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36(7): 403-5
17. Park BK, Leck JB (1981) On the mechanism of salicylate-induced hypothrombinaemia. *J Pharmacol* (1): 25-8
18. Yip AS, Chow WH, Tai YT, Cheung KL (1990) Adverse effect of topical methylsalicylate ointment on warfarin anticoagulation ; an unrecognized potential hazard. *Postgrad Med J* 66(775): 367-9.
19. Murugesh N, Kumar VR, Vembar S, Damodaran C (1981) Studies on erythrocyte membrane. V. haemolytic effect of methylsalicylate and its possible mechanism. *Toxicol Lett* 9(3): 225-9
20. Yano T, Kanetake T, Saita M, Noda K (1991) Effects of l-menthol and dl-camphor on the penetration and hydrolysis of methyl salicylate in hairless mouse skin. *J pharmacobiodyn* 14(12): 663-9
21. Martindale W (1982) Menthol. In: Reynolds (ed.) The Extra Pharmacopoeia 352
22. Yamaguchi T, Caldwell J, Farmer P (1994) Metabolic fate of (3H)-Lmenthol in the rat. *Drug Metab Dispos* 22(4): 616-24

23. Atzl G, Bertl M, Daxenbichler G, Gleispach H (1972) Determination of ethereal oils from the urine by gas-liquid chromatography. *Chromatographia* 5: 250-5
24. Deichmann W, Thomas G (1943) Glucuronic acid in the urine as a measure of the absorption of certain organic compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 25: 286-92
25. Williams RT (1938) Studies in detoxication II. The conjugation of isomeric 3-Menthanol with glucuronic acid and the asymmetric conjugation of D/L-menthol, L-menthol and D/L-isomenthol in the rabbit. (b) D-isomenthylglucuronide, a new conjugated glucuronic acid. *Biochem J* 32: 1849-55
26. Wright S (1945) The toxication mechanism in the sheep. *Univ Queens Papers* 1(25): 1-10
27. Madhava Madyastha K, Srivatsan V (1998) Studies on the metabolism of L-menthol in rats. *Drug Metab Dispos* 16(5): 765-72
28. Eccles R (1994) Menthol and related cooling compounds. *J. Pharm Pharmacol* 46: 618-30
29. McGuffin M *et al.* (1997) *Botanical Safety Handbook*. ed. American Herbal Products Association
30. Millet Y, Jouglard J, Steinmetz MD *et al.* (1981) Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clin. Toxicol* 18(12): 1485-98. Thujone 245
31. Ishida T, Toyota M, Asakama Y (1989) Terpenoid biotransformation in mammals. V. Metabolism of (+)-Citronellal, (Δ)-7-hydroxycitronellal, citral, (-)-perillaldehyde, (-)-myrtenal, cuminaldehyde, thujone, and (+)-carvone in rabbits. *Xenobiotica*, 19(8): 843-55
32. Gordon WP, Forte AJ, McMurtry RJ *et al.* (1982) Hepatotoxicity and pulmonary toxicity of pennyroyal oil and its constituent terpenes in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 65: 413-24
33. Thomassen D, Slattery JT, Nelson SD (1998) Contribution of menthofuran to the hepatotoxicity of pulegone: assessment based on matched area under the curve and on matched time course. *J Pharmacol Exp Ther* 244: 825-9
34. EMEA. Committee on herbal medicinal products (HMPC). Ublig statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran. London, 23 November 2005. Doc Ref: EMEA/HMPC/138386/2005
35. Thomassen D, Knebel N, Slattery JT *et al.* (1992) Reactive intermediates in the oxidation of menthofuran by cytochrome P-450. *Chem Res Toxicol* 5: 123-30
36. Siamak C, Khojasteh-Bakht SC, Koenigs LL, Peter RM *et al.* (1998) (R)-(+)-Menthofuran Is a Potent, Mechanism-Based Inactivator of Human Liver Cytochrome P450 2A6. *Drug metabolism & disposition* 26(7): 701-4
37. EFSA Journal (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Foods on a request from the Commission on Pulegone and Menthofuran in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. Question number EFSA-Q-2003-119. Adopted on 7 December 2005. The EFSA Journal 298: 1-32
38. Thorup I, Wurtzen G, Carstensen J, Olsen P (1983 a) Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol. *Toxicol Lett* 19: 207-10

Pour en savoir plus

- Hadji-MInaglou F, Monin C, Roos P (2000) Encyclopédie universelle d'aromathérapie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
- Monin C, Hadji-Minaglou F, Roos P (2002) Encyclopédie universelle des matières premières naturelles pour la parfumerie. 2002. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
<http://www.humans.be/pages/pharmacoadministration.htm>
<http://www.scribd.com/doc/13455533/Voies-dadministration>
http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=402
<http://xxenola.over-blog.com/catégorie-851747.html>
http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_46.html
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Pharmacocinetique.php>
 Hazebroucq G *et al.* (1995) Dorvault, l'Officine. 23^e édition, Vigot

Formulaire

Application dans des cas pratiques – Associations conseillées avec la phytothérapie

Ce chapitre se veut une synthèse des HE utilisées en pratique médicale par les médecins aromathérapeutes français. L'un des intérêts de cette démarche aromatique est l'association aux HE d'extraits non aromatiques de plantes, amenant une synergie incontestable.

Prenons pour exemple le romarin :

- l'HE de *Rosmarinus officinalis* L. fournit une HE qui, selon les lieux de production, comporte une empreinte chimique différente (1,8-cinéole, camphre, verbénone) ;
- le bourgeon de macérat glycériné 1D de romarin est très utile pour la protection de la sphère hépatique ;
- l'extrait sec liposoluble donne des composés de type carnosol, acide ursolique, rosmanol, rosmadial à visée antioxydante, anti-inflammatoire...
- l'extrait sec hydrosoluble donne des composés de type acide rosmarinique, d'activité plus ou moins similaire.

Dans le cadre d'une pathologie inflammatoire localisée de type déchirure musculaire par exemple, l'association de l'HE de romarin de Tunisie ou du Maroc, combinant un antalgique par action sur les TRP (camphre), d'un anti-inflammatoire potentiel (1,8-cinéole) et d'un antioxydant, piégeur de radicaux libres est plus que prometteuse. L'agranulocytose des mastocytes et autres provoque bien sûr la libération d'histamine, de sérotonine, de facteurs de l'inflammation, mais aussi de radicaux libres.

Nous ne donnerons pas de dose, ni de posologie. En fait, nous présenterons les HE en fonction du potentiel de leurs propriétés pharmacologiques adaptées à la situation pathologique et nous ne donnerons, en aucune façon, des formules toutes faites.

Pourquoi diriez-vous ? L'aromathérapie, science aussi médicale que la médecine de synthèse, se distingue par l'utilisation de matières premières de composition variables selon les lots et par conséquent d'activité variable en fonction de leurs métabolites secondaires. Ces HE n'ont pas subi toutes les études pharmacocinétiques et toxicologiques nécessaires pour pouvoir planifier leur activité, leur utilisation et leur toxicité dans des monographies figées.

En revanche, ce sont des armes thérapeutiques efficaces pour des préparations magistrales, destinées à un individu précis dans le cadre d'une pathologie précise, diagnostiquée par un médecin et réalisées par un pharmacien dans les règles de l'art.

La phytaromathérapie n'est pas, dans le consensus de protocole de soins établi par l'OMS pour le monde et par les autorités sanitaires (Afssaps...) pour la France, le choix numéro un pour traiter les symptômes et les maladies. C'est

pour cela que tous les exemples présentés dans ce livre ne se veulent être que des traitements d'accompagnement, si nécessaire, des protocoles thérapeutiques officiels.

Clé des activités générales de chaque famille phytochimique étudiée au hasard des lignes

D'une manière générale, les propriétés pharmacologiques sont dues aux fonctions chimiques suivantes :

- anti-inflammatoire générale : carbures terpéniques et sesquiterpéniques, phénols, sesquiterpénols (certains), monoterpénols (certains) ;
- anti-inflammatoire sur fibres lisses : sesquiterpénols, phénols, monoterpénols ;
- antalgique : aldéhydes terpéniques aliphatiques, monoterpénols (menthol), cétone (camphre) ;
- antibactérienne majeure : phénols, aldéhydes aromatiques (cinnamaldéhyde) ;
- antibactérienne mineure : monoterpénols ;
- antivirale : monoterpénols, phénols ;
- antifongique : aldéhydes aliphatiques et aromatiques, phénols, oxydes, lactones sesquiterpéniques (attention potentialités allergisantes) ;
- antiparasitaires : lactones sesquiterpéniques, oxydes, phénols ;
- expectorantes : oxydes ;
- lithique sur les sérosités : cétones, oxydes, lactones sesquiterpéniques ;
- antispasmodique fibres lisses : esters, phtalides ;
- antispasmodique fibres striées : esters, phtalides, sesquiterpénols ;
- actif sur SNC et SNV : esters, phtalides, cétones, mono- et sesquiterpénols, aldéhydes monoterpéniques aliphatiques.

Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs des sphères ORL et bronchopulmonaires

Les affections ORL et bronchopulmonaires sont dues à des causes diverses :

- mauvaise adaptation aux conditions climatiques sur terrain déséquilibré ;
 - présence d'un terrain allergique ;
 - atteinte infectieuse sur terrain normal ou immunodéprimé.
- Elles se manifestent toujours par différents symptômes solitaires (rares) ou associés (plus fréquents) :
- irritation, inflammation accompagnée ou non de douleur ;
 - écoulements plus ou moins épais (nez-gorge) ;
 - mucosités plus ou moins épaisses (poumon) ;
 - constrictions, amenant toux et dyspnées ;
 - infections.

Principales HE utilisées dans les traitements des pathologies des sphères ORL et bronchopulmonaires

Les différents tableaux (XIV à XXI) ci-après indiquent les HE les plus appropriées et les plus fréquemment utilisées pour le traitement de chaque symptôme.

Tableau XIV – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme anti-inflammatoires dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Eucalyptus ssp.</i> Chémotype 1,8-cinéole	Eucalyptus variés	Toute HE contenant au moins 50 % de 1,8-cinéole - Feuille	1,8-cinéole	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Cedrus atlantica</i> (Endl.) Manetti	Cèdre de l'Atlas	HE-Bois du tronc	Himachalène α , β et γ	Rectale, (uniquement pour adultes). Respecter les C/I des cétones max 10 mg/j
<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) ST Blake	Niaouli	HE-Feuille	1,8-cinéole	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Melaleuca leucadendron</i> L.	Cajeput	HE-Feuille	1,8-cinéole	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Myrtus communis</i> L. origine Tunisie	Myrte	HE-Rameau, feuille et fleur	1,8-cinéole, pinène α	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Laurus nobilis</i> L.	Laurier noble	HE-Feuille	1,8-cinéole	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Commiphora myrrha</i> (Nees) Engler var. molmol	Myrrhe	HE, Teinture mère, extrait sec oléorésine	Furanosesquiterpènes	<i>Per os</i> , rectale
<i>Pinus pinaster</i> Solander	Térébenthine des Landes	HE-Oléorésine	Pinène α et β	Aérienne, rectale, dermique
<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pin sylvestre	HE-Aiguilles	Pinène α et β , limonène	Aérienne, rectale, dermique
<i>Abies balsamea</i> (L.) Mill.	Sapin baumier	HE-Aiguilles	Pinène α et β , limonène, camphène	Aérienne, rectale, dermique
<i>Pimenta racemosa</i> (Miller) JW Moore	Bay Dominique	HE-Feuille	Eugénol,	Rectale, <i>per os</i>
<i>Matricaria recutita</i> L.	Matricaire	HE, Extrait(s) - Fleur	Chamazulène, bisabolène, bisabolol α , bisabolol oxyde α et β	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Thym et paracymène	HE-Sommité fleurie	Paracymène, thymol	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Hyssopus officinalis</i> var. <i>decumbens</i> Jord. & Fourr.	Hysope officinale ct trans-linalol oxyde	HE-Partie aérienne fleurie	Trans-linalol oxyde	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>

Tableau XIV – Suite

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Eucalyptus staigeriana</i> F. Muell. Ex Bailey	Eucalyptus de Staiger	HE-Feuille	Limonène, géranial, néral	Rectale
<i>Alpinia galanga</i> (L.) Wild.	Galanga des Indes	HE-Rhizome	Bergamotène α trans, Bisabolène β , Farnésène β	Rectale, dermique
<i>Helianthus annuus</i> L.	Tournesol	HE-Fleur sèche	Pool de sesquiterpènes, β campholénal, β bisabolène, Pinène α	Rectale, dermique
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Harpago-phyton	Extrait (s)-Racine	Harpagosides	<i>Per os</i> , rectale (extrait mou)

Tableau XV – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antibactériens dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	Cannelle	HE-Écorce	Cinnamaldéhyde	Rectale, <i>per os</i> (enrobage entérique)
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl	Cannelle feuille	HE- euelle	Eugénol	Rectale, <i>per os</i> (enrobage entérique)
<i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb.	Girofle	HE-Clou	Eugénol	Rectale, muqueuse, <i>per os</i> (enrobage entérique)
<i>Origanum compactum</i> Bentham	Origan à inflorescences compactes	HE-Partie aérienne	Carvacrol, thymol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Trachyspermum ammi</i> (L.) Sprague	Ajowan	HE-Graine	Thymol	Rectale, <i>per os</i> (enrobage entérique)
<i>Fokienia hodginsii</i> (Dunn) Henry et Thomas	Peimou ou bois de Siam	HE-Bois du tronc	Fokiénol, Eudesmol α, β, γ , Nérolidol trans	Rectale, dermique
<i>Thymus serpyllum</i> L.	Serpolet	HE-Partie aérienne fleurie	Géraniol, linalol, thymol, carvacrol	Rectale, dermique, <i>per os</i>
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Thym ct carvacrol	HE-Sommité fleurie	Carvacrol, thymol	Rectale, <i>per os</i> (enrobage entérique)
<i>Monarda fistulosa</i> L. var. <i>menthaefolium</i> (Grah.) Fernald.	Monarde à thymol	HE-Plante coupée pré-fanée	Thymol, carvacrol, oct-1-ène-3-ol	Rectale, <i>per os</i> (enrobage entérique)

Tableau XVI – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antiviraux dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Thym ct linalol	HE-Sommité fleurie	Linalol	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Thymus satureioides</i> Cosson	Thym blanc Maroc ct bornéol	HE-Sommité fleurie	Bornéol, carvénol-cis, carvacrol	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Inula graveolens</i> Desf.	Inule odorante	HE-Sommité fleurie	Bornéol, cadinol	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Cymbopogon martinii</i> (Roxburgh) Will. Watson var. sofia	Gingergrass	HE-Partie aérienne fleurie	Para-mentha-1(7),8-diène, e-2-ol cis, isopipérénol, alcool périllique	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Cymbopogon martinii</i> (Roxburgh) Will. Watson var. motia	Palmarosa	HE-Partie aérienne fleurie	Géraniol,	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Fokienia hodginsii</i> (Dunn) Henry et Thomas	Peimou ou bois de Siam	HE-Bois du tronc	Fokiénol, eudesmol α, β, γ , nérolidol trans	Rectale, dermique
<i>Hyssopus officinalis</i> var. decumbens Jord. et Fourr.	Hysope officinale ct trans-linalol oxyde	HE-Partie aérienne fleurie	Trans-linalol oxyde	Rectale, dermique, muqueuse
<i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel.	Arbre à thé (Tea tree)	HE-Rameau fraîchement taillé	Terpinène-4-ol, globulol, viridiflorol	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Callitris intratropica</i> RT Baker et HG Smith	Cyprès bleu d'Australie	HE-Bois du tronc	Eudesmol α, β, γ , bulnésol,	Rectale

Tableau XVII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antitussifs dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Inula graveolens</i> Desf.	Inule odorante	HE-Sommité fleurie	Bornéol, cadinol, acétate de bornyle	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Abies sibirica</i> Ledeb.	Pin de Sibérie	HE-Aiguille	Acétate de bornyle	Rectale, dermique
<i>Eucalyptus macarthurii</i> Deane et Maiden	Eucalyptus de Mac Arthur	HE-Feuille	Acétate de géranyle	Rectale, dermique
<i>Cupressus sempervirens</i> L.	Cyprès commun	HE-Rameau fraîchement taillé	Pool terpénique	Rectale, <i>per os</i> (soit 60 mg) gouttes maximum par jour

Tableau XVII – Suite.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Foeniculum vulgare</i> Miller ssp. <i>Vulgare</i> var. <i>dulce</i> (Miller) Thellung	Fenouil doux	HE-Graine	Trans-anéthole	<i>Per os</i> , rectale
<i>Myrtus communis</i> L origine Espagne	Myrte	HE-Rameau, feuille et fleur	Myrténol acétate, 1,8-cinéole	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Drosera rotundifolia</i> L. ou D. <i>Intermedia</i> Hayne ou D. <i>longifolia</i> L.	Droséra	Extraits-Plante entière	Naphtoquinones	<i>Per os</i>

Tableau XVIII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antispasmodiques dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Petasites officinalis</i> Moench.	Pétasite officinale	HE-Racine	Fukinadolide Pétasylangélate Erémophilanolide Pétasitolide A et B	Rectale
<i>Levisticum officinale</i> Koch.	Livèche	HE-Racine	Cis-ligustilide, Sédanolide	Rectale, <i>per os</i>
<i>Artemisia dracunculus</i> L. Origine France L'origine Russie contient de l'Elémicine	Estragon	HE-Plante entière	Estragole, ocimène β	Rectale, <i>per os</i>
<i>Ammi visnaga</i> (L) Lam.	Khella	HE, Extraits-Partie aérienne avec semences sèches	Amyl isobutyrate, Amyl isovalérate, Isoamyl-2-méthylbutyrate	Rectale, <i>per os</i>
<i>Apium graveolens</i> L.var. <i>dulce</i> (Mill.)	Céleri branche	HE-Partie aérienne	Butyle n-phthalide, Ligustilide cis, Sédanolide	Rectale, <i>per os</i>
<i>Drosera rotundifolia</i> L. ou D. <i>Intermedia</i> Hayne ou D. <i>longifolia</i> L.	Droséra	Extraits-Plante entière	Naphtoquinones	<i>Per os</i>

Tableau XIX – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme équilibrants de l'immunité dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Thymus satureioides</i> Cosson	Thym blanc Maroc et bornéol	HE-Sommité fleurie	Bornéol, carvénol-cis	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Thym et thujanol	HE-Sommité fleurie	(+)-trans-thujanol-4, cis-myrcénol-8	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel.	Arbre à thé (Tea tree)	HE-Rameau fraîchement taillé	Terpinène-4-ol, globulol, viridiflorol	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	Echinacée à feuille étroite	Extrait-Racine	Alkylamides	Ne pas utiliser dans les pathologies auto-immunes
<i>Echinacea pallida</i> (NUTT.)	Echinacée pallida	Extrait-Racine	Glycoprotéines, polysaccharides	Ne pas utiliser dans les pathologies auto-immunes

Tableau XX – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme expectorants dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Eucalyptus</i> ssp. Chémotype 1,8 cinéole	Eucalyptus variés	Toute HE contenant au moins 50 % de 1,8 cinéole	1,8-cinéole	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Myrtus communis</i> L. origine Maroc	Myrte	HE-Rameau, feuille et fleur	1,8-cinéole, limonène	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Laurus nobilis</i> L.	Laurier d'Apollon	HE-Rameau fraîchement taillé de feuilles âgées	1,8-cinéole, terpinène-4-ol	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse
<i>Cinnamosma fragans</i> H Bn.	Saro	HE-Feuille	1,8-cinéole, Pinène α et β	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse
<i>Thymus mastichina</i> L.	Marjolaine d'Espagne	HE-Partie aérienne fleurie	1,8-cinéole, camphre (< 4%)	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse
<i>Alpinia officinarum</i> Hance	Galanga de Chine	HE-Rhizome	1,8-cinéole, camphre (< 3%),	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse
<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) Sieb.	Ravintsara	HE-Feuille	1,8-cinéole	Aérienne, rectale, dermique
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Réglisse	Extrait-racine et stolon séchés	Saponosides, surtout l'acide glycyrrhizique	<i>Per os</i>

Tableau XXI – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme mucolytiques dans les pathologies ORL et bronchopulmonaires.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Eucalyptus polybractea</i> R.T. Baker	Eucalyptus polybractea	HE-Rameaux fraîchement taillés	Cryptone, 1,8-cinéole	Dermique, rectale, <i>per os</i>
<i>Eucalyptus dives</i> Schauer	Eucalyptus dives	HE-Rameau fraîchement taillé	Pipéritone	Rectale
<i>Carum carvi</i> L.	Carvi	HE-Semences	Carvone	Rectale (uniquement pour adultes, maximum 10 mg/j-respecter les C/I des cétones)
<i>Cedrus atlantica</i> (Endl.) Manetti	Cèdre de l'Atlas	HE-Bois du tronc	Atlantone α cis Atlantone β trans Atlantone γ cis	Rectale (uniquement pour adultes, maximum 10 mg/j-respecter les C/I des cétones)
<i>Inula graveolens</i> Desf.	Inule odorante	HE-Sommité fleurie	Bornéol, cadinol	Rectale, dermique, muqueuse, <i>per os</i>
<i>Laurus nobilis</i> L.	Laurier d'Apollon	HE-Rameau fraîchement taillé de feuilles âgées	1,8-cinéole, terpinène-4-ol	Aérienne, rectale, dermique, muqueuse
<i>Tagetes patula</i> L.	Céillette d'Inde	HE-Partie aérienne fleurie	Ociménone cis et trans, tagétone, oxyde de caryophyllène	Rectale (uniquement pour adultes, maximum 10 mg/j-respecter les C/I des cétones)
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Réglisse	Extrait-Racine et stolon séchés	Saponosides, surtout l'acide glycyrrhizique	<i>Per os</i>

Principes de traitement

Le but est d'associer, en fonction de la pathologie, une ou plusieurs HE possédant des activités différentes mais complémentaires.

Quand on associe deux HE possédant *a priori* la même action (anti-inflammatoire par exemple), on s'arrange pour *qu'elles n'aient pas* soit la même molécule principale (attention, en aromathérapie le totum joue un rôle certain), soit le même mode d'action.

Prenons le cas :

- **d'une bronchite catarrhale bactérienne**

On choisira la forme suppositoire.

Adulte homme, sans pathologie chronique.

Traité par ailleurs selon le protocole (antibiothérapie, corticoïde...).

Notre formule ce dessinera selon :

HE anti-inflammatoire	- g
HE mucolytique	- g
HE expectorante	- g
HE antibactérienne majeure	- g
HE antibactérienne mineure (type HE antivirale)	- g

Ce qui peut donner :

HE <i>Commiphora Myrrha</i>	- g
HE <i>Eucalyptus polybractea</i> ct cryptone	- g
HE <i>Melaleuca leucadendron</i>	- g
HE <i>Trachyspermum ammi</i>	- g
HE <i>Inula graveolens</i>	- g
Base pour suppositoire	QSP 1 suppositoire de 3 g

• d'une otite moyenne séreuse

On choisira un liniment.

Adulte homme, sans pathologie chronique, mais faisant une otite séreuses au sortir d'une otite aiguë.

Le traitement de protocole ne peut généralement pas empêcher la persistance d'un liquide dans l'oreille moyenne pendant parfois plus de 3 mois. Ce phénomène ne présente très souvent, ni douleur, ni signe d'infection.

Le but de l'aromathérapie est la résolution du phénomène selon un liniment à appliquer tout autour de l'oreille. Ne pas avaler.

HE mucolytique	- g
HE mucolytique	- g
HE anti-inflammatoire	- g
HE anti-inflammatoire	- g
Huile végétale	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Eucalyptus dives</i> ct pipéritone	- g
HE <i>Tagetes patula</i>	- g
HE <i>Abies balsamea</i>	- g
HE <i>Matricaria recutita</i>	- g
Huile de macération d'Arnica	QSP - g

• d'une toux sèche d'irritation

On choisira un sirop.

Adulte homme, sans pathologie chronique.

Le but de l'aromathérapie est la résolution du phénomène selon :

HE antitussive	- g
HE antispasmodique fibres lisses	- g
HE régulateur SNV	- g
Extrait antitussif	- g
Sirop simple	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Abies sibirica</i>	- g
HE <i>Ammi visnaga</i>	- g
HE <i>Chamaemelum nobile</i>	- g
Teinture hydroalcoolique <i>Drosera</i> ssp.	- g
Sirop simple	QSP - g

• **d'un syndrome grippal**

On choisira des gélules à visée antivirale, immuno-équilibrante et anti-inflammatoire. Adulte homme, sans pathologie chronique.

HE antivirale	- g
HE immunoéquilibrante	- g
HE anti-inflammatoire	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Melaleuca alternifolia</i>	- g
HE <i>Thymus satureioides</i>	- g
HE <i>Eucalyptus</i> spp. Ct cinéole	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

• **d'une angine bactérienne**

En complément du traitement du protocole.

On choisira des gélules antibactériennes ciblées (faire réaliser un aromatogramme si nécessaire) et anti-inflammatoires.

HE antibactérienne majeure (molécule 1)	- g
HE antibactérienne majeure (molécule 2)	- g
HE antibactérienne mineure (cf antiviraux)	- g
HE anti-inflammatoire	- g
Extrait stimulant fonction hépatobiliaire	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Origanum compactum</i> (Carvacrol)	- g
HE <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (cinnamaldéhyde)	- g
HE <i>Thymus vulgaris</i> ct linalol	- g
HE <i>Commiphora myrrha</i>	- g
Extrait sec <i>Carduus Marianus</i>	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs en gastroentérologie

Les affections en gastroentérologie se manifestent toujours par différents symptômes solitaires (rares) ou associés (plus fréquents) :

- inflammation, douleur ;
- spasmes avec ou non RGO (reflux gastro-œsophagien), nausées, vomissements ;
- infections.

Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs en gastroentérologie

Les différents tableaux (XXII à XXVI) ci-après indiquent les HE les plus appropriées et les plus fréquemment utilisées pour le traitement de chaque symptôme. Pour les précautions d'emploi et les C/I se référer au chapitre des monographies.

Tableau XXII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme anti-inflammatoires dans les pathologies en gastro-entérologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingembre	HE + Extrait-Rhizome	Gingérol-6,-8,-10, sesquiterpènes (HE), gingérols, diarylheptanoïdes (extrait)	<i>Per os</i>
<i>Matricaria recutita</i> L.	Matricaire	HE, Extrait (s)-Fleur	Chamazulène, bisabolène, bisabolol α , bisabolol oxydes α et β	<i>Per os</i>
<i>Boswellia carterii</i> Birdw.	Encens	HE-Gomme résine	Sesquiterpènes	<i>Per os</i>
<i>Commiphora myrrha</i> (Nees) Engler var. molmol Engler	Myrrhe	HE-Gomme résine	Furanosesquiterpènes	<i>Per os</i>
<i>Pistacia lentiscus</i> L.	Lentisque pistachier	Rameau fraîchement taillé	Myrcène, limonène, phellandrine α et β	<i>Per os</i>
<i>Eriocaulus punctulatus</i> Jacq.	Eriocéphale bleue	HE-Partie aérienne fleurie	Azulène, 1,8-cinéole, caryophyllène oxyde	<i>Per os</i>
<i>Copaifera officinalis</i> L.	Copahu	HE-Gomme résine	Caryophyllène β , copaène α , humulène α , bisabolène β	<i>Per os</i>
<i>Elettaria cardamomum</i> White	Cardamome	HE-Fruit	Acétate d' α terpényle, 1,8-cinéole,	<i>Per os</i>
<i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb.	Girofle	HE-Clou	Eugénol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Pimenta racemosa</i>	Bay Dominique	HE-Feuille	Eugénol, méthyl eugénol, myrcène	<i>Per os</i>
<i>Ravensara aromatica</i> Sonnerat	Ravensare aromatique	HE-Feuille	1,8-cinéole (quantité + faible que dans Ravintsara), estragole (dépend de la proportion de rameaux dans l'HE), méthyl eugénol	<i>Per os</i>
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Réglisse	Extrait-Racine et stolon séchés	Acide glycyrrhizique et son aglycone l'acide glycyrrhétinique	<i>Per os</i>

Tableau XXIII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antispasmodiques dans les pathologies en gastroentérologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingembre	HE + Extrait-Rhizome	Gingérol-6,-8,-10, sesquiterpénes (HE) 8-gingérol, galanolactone (dans le gingembre japonais)(extrait)	<i>Per os</i>
<i>Artemisia dracunculus L.</i> Origine France (L'origine Russie contient de l'élémicine)	Estragon	HE-Plante entière	Estragole, ocimène β	<i>Per os, dermique</i>
<i>Elettaria cardamomum</i> White	Cardamome	HE-Fruit	Acétate d' α terpényle, 1,8-cinéole,	<i>Per os, dermique</i>
<i>Illicium verum</i> Hook. Fil.	Badiane de Chine	HE-Fruit sec	Trans-anéthole, estragole	<i>Per os, dermique</i>
<i>Foeniculum vulgare</i> Miller ssp. Vulgare var. <i>dulce</i> (Miller) Thellung	Fenouil	HE-Graine	Trans-anéthole	<i>Per os, dermique</i>
<i>Pimpinella anisum</i> L.	Anis vert	HE-Graine	Trans-anéthole	<i>Per os, dermique</i>
<i>Mentha x piperita</i> (L.) var. <i>piperata</i>	Menthe poivrée	HE-Plante coupée pré-fanée	Menthol, 1,8-cinéole	<i>Per os, dermique</i>
<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	Muscade	HE-Amande	Myristicine, élémicine*	Dermique
<i>Pimenta racemosa</i>	Bay Dominique	HE-Feuille	Eugénol, chavicol, méthyl eugénol	<i>Per os</i>
<i>Ammi visnaga</i> (L.) Lam.	Khella	HE-Partie aérienne avec semence sèche	Linalol, esters d'amyle	<i>Per os</i>
<i>Citrus limon</i> (L.) Burm. F.	Citron	HE-Zeste	Aldéhydes aliphatiques	<i>Per os</i>
<i>Ravensara aromatica</i> Sonnerat	Ravensare aromatique	HE-Feuille	1,8-cinéole, estragole (dépend de la proportion de rameaux dans l'HE), méthyl eugénol	Dermique, <i>per os</i>

* Les noix d'origine Pénang contiennent 4 % de myristicine et 5,5 % d'élémicine alors que celle d'origine Singapour contient 10 % myristicine et 0,3 % d'élémicine.

Tableau XXIII – Suite.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Ravensara aromatica</i> Sonnerat	Ravensare aromatique (appelé à tort <i>Ravensara anisata</i>)	HE-Écorce	Estragole	Dermique
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Réglisse	Extrait-racine et stolon séchés	Acide glycyrrhizique et acide glycyrrhétinique	<i>Per os</i>

Tableau XXIV – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antibactériens dans les pathologies en gastroentérologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb.	Girofle	HE-Clou	Eugénol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Pistacia lentiscus</i> L. var. chia	Lentisque pistachier	HE-Rameau fraîchement taillé	Myrcène, phellandrène α et β	<i>Per os</i>
<i>Trachyspermum ammi</i> (L.) Sprague	Ajowan	HE-Graine	Thymol	Rectale, <i>per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Canarium luzonicum</i> (Miqu.) A. Gray	Elémi	HE-Gomme résine	Elémol, Eudesmol α , β , Terpinol α	<i>Per os</i>
<i>Satureja Montana</i> L.	Sarriette des montagnes	HE-Sommité fleurie	Carvacrol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Satureja hortensis</i> L.	Sarriette des jardins	HE-Sommité fleurie	Carvacrol, thymol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Thymus serpyllum</i> L.	Serpolet	HE-Partie aérienne fleurie	Géranol, linalol, thymol, carvacrol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Thym ct carvacrol	HE-Sommité fleurie	Carvacrol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Monarda fistulosa</i> L. var. <i>menthaefolium</i> (Grah.) Fernald.	Monarde à thymol	HE-Plante coupée pré-fanée	Thymol, carvacrol, oct-1-ène-3-ol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Origanum compactum</i> Benthem	Origan à inflorescences compactes	HE-Partie aérienne	Carvacrol, thymol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)

Tableau XXV – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme cicatrisants des muqueuses dans les pathologies en gastroentérologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Pistacia lentiscus</i> L.	Lentisque pistachier	HE-Rameau fraîchement taillé	Myrcène, phellandrène α et β	<i>Per os</i>
<i>Copaifera officinalis</i> L.	Copahu	HE-Gomme résine	Caryophyllène β , copaène α , humulène α , bisabolène β	<i>Per os</i>
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingembre	HE + Extrait-Rhizome	Gingérol-6, -8, -10, sesquiterpènes (HE), gingérols, divers diarylheptanoïdes (extrait)	<i>Per os</i>
<i>Canarium luzonicum</i> (Miqu.) A. Gray	Elémi	HE-Gomme résine	Limonène, Phellandrène α , Elemicine	<i>Per os</i>
<i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb.	Girofle	HE-Clou	Eugénol	<i>Per os</i> (enrobage entérique si nécessaire)
<i>Cistus ladaniferus</i> L.	Ciste labdanum	HE-Partie aérienne séchée partiellement	2,2,6-triméthyl cyclohexanone, sesquiterpènes	<i>Per os</i> uniquement pour adultes, respecter les C/I des cétones

Tableau XXVI – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme stimulants de la fonction hépatobiliaire.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (quelle que soit l'origine)	Romarin	Extrait-Feuille entière séchée	Principes amers	<i>Per os</i>
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. Origine Corse	Romarin	HE Sommité fleurie	Verbénone	<i>Per os</i>
<i>Daucus carota</i> L. var. <i>sativa</i>	Carotte cultivée	HE - Semence	Daucol, carotol	<i>Per os</i>
<i>Citrus limon</i> (L.) Burm. F.	Citron	HE-Zeste	Aldéhydes aliphatiques	<i>Per os</i>
<i>Ledum groenlandicum</i> Oeder	Ledon du Groenland	HE-Rameau fleuri	Inconnue	<i>Per os</i>
<i>Angelica archangelica</i> L.	Angélique	HE-Racine	Coumarines, esters	<i>Per os</i>
<i>Levisticum officinale</i> (Hill.) Koch	Livèche	HE-Racine	phtalides	<i>Per os</i>
<i>Cynara scolymus</i> L.	Artichaut	Extrait sec, TM-feuille fraîche ou séchée	Acide 1,5-dicaféylquinique (cynarine)	<i>Per os</i>
<i>Silybum marianum</i> (L.) GAERTN.	Chardon-Marie	Extrait sec, TM-fruit	Flavanolignanes exprimés en silymarine	<i>Per os</i>
<i>Curcuma domestica</i> Val.	Curcuma	Extrait sec, TM-fruit	Curcuminoïdes exprimés en curcumine	<i>Per os</i>

Principes de traitement

Le but est d'associer, en fonction de la pathologie, une ou plusieurs HE possédant des activités différentes mais complémentaires.

Quand on associe, deux HE possédant a priori la même action (anti-inflammatoire par exemple), on s'arrange à ce *qu'elles n'aient pas* soit la même molécule principale (attention, en aromathérapie le totum joue un rôle certain), soit le même mode d'action.

Prenons le cas :

• d'un reflux gastro-œsophagien

On choisira des gélules à visée antispasmodique

HE antispasmodique	- g
HE anti- stress	- g
HE anti-inflammatoire	- g
Extrait antispasmodique	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Elettaria cardamomum</i>	- g
HE <i>Ledum groenlandicum</i>	- g
HE <i>Pimenta racemosa</i>	- g
Extrait sec <i>Zingiber officinale</i>	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

• d'une infection bactérienne

On choisira des gélules.

HE antibactérienne majeure (molécule 1)	- g
HE antibactérienne majeure (molécule 2)	- g
HE antibactérienne mineure	- g
HE anti-inflammatoire	- g
HE cicatrisante des muqueuses	- g
Extrait antispasmodique	- g
Extrait antioxydant	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Eugenia caryophyllata</i> (eugénol)	- g
HE <i>Monarda fistulosa</i> (thymol)	- g
HE <i>Pistacia lentiscus</i> var. chia	- g
HE <i>Copaifera officinalis</i>	- g
HE <i>Cistus ladaniferus</i>	- g
Extrait sec <i>Glycyrrhiza glabra</i>	- g
Extrait sec hydroalcoolique <i>Rosmarinus officinalis</i>	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

- de douleurs spasmodiques intenses induites par des causes variées (infections, dyspepsie, etc.)

On choisira un liniment à appliquer localement sur le ventre.

HE antispasmodique	- g
HE antispasmodique	- g
HE anti-stress	- g
Huile neutre	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Artemisia dracunculus</i>	- g
HE <i>Myristica fragans</i>	- g
HE <i>Cananga odorata</i>	- g
Huile végétale amande douce	QSP - g

- de petite insuffisance hépatique

On choisira une solution buvable.

HE stimulante fonction hépatobiliaire	- g
HE stimulante fonction hépatobiliaire	- g
HE antispasmodique	- g
Extrait fluide stimulant la fonction hépatobiliaire	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Citrus limon</i>	- g
HE <i>Daucus carota</i>	- g
HE <i>Foeniculum vulgare</i> var. <i>dulce</i>	- g
Extrait fluide <i>Carduus Marianus</i> ou <i>silybum Marianum</i>	QSP - g

Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs en rhumatologie et traumatologie *per os* et topique sur peau intègre

Les symptômes à prendre en compte :

- l'inflammation ;
- la douleur ;
- les spasmes musculaires.

Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs
en rhumatologie et traumatologie

Les différents tableaux (XXVII à XXX) ci-après indiquent les HE les plus appropriées et les plus fréquemment utilisées pour le traitement de chaque symptôme. Pour les précautions d'emploi et les C/I se référer aux chapitres *Pharmacologie, Galénique et Toxicologie*.

Tableau XVII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme anti-inflammatoires et antalgique *per os* pour le traitement des inflammations et douleur en rhumatologie et traumatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingembre	HE + Extrait- Rhizome	Gingérol-6,-8,-10, sesquiterpénes (HE), gingérols, diarylheptanoïdes (extrait)	<i>Per os</i>
<i>Gaultheria procumbens</i> L. et <i>G. fragrantissima</i> Wall.	Wintergreen	HE-Feuille	Salicylate de méthyle	<i>Per os</i> 1 mL de salicylate de méthyle est équivalent à 1,4 g d'acide acétylsalicylique (Johnson PN <i>et al</i> , 1984). Possède les C/I de l'aspirine
<i>Commiphora myrrha</i> (Nees) Engler var. <i>molmol</i> Engler	Myrrhe	HE-Gomme résine	Furanosesquiterpènes	<i>Per os</i>
<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish	Candeia	HE-Écorce	Bisabolol α	<i>Per os</i>
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC	Harpago-phyton	Extrait-Racine secondaire tubérisée et séchée	Harpagoside	<i>Per os</i>
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Réglisse	Extrait-Racine et stolon séchés	Acide glycyrrhizique et son aglycone l'acide glycyrrhétinique	<i>Per os</i>

Tableau XXVIII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme anti-inflammatoires en application locale pour le traitement des inflammations en rhumatologie et traumatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gingembre	HE + Extrait-Rhizome	Gingérol-6,-8,-10, sesquiterpénes (HE), gingérols, diarylheptanoïdes (extrait)	Topique
<i>Cedrela odorata</i> L.	Cedréla	HE-Bois du tronc	Cadinènes Copaène α Curcumène β Gurjunène β Germacrène D	Topique

Tableau XXVIII – Suite.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Cedrelopsis grevei</i> H. Baillon	Katafray	HE-Écorce	Caryophyllène β Copaène α Elémène β Sélinènes	Topique
<i>Gaultheria procumbens</i> L. et G. fragrantissima Wall.	Wintergreen	HE-Feuille	Salicylate de méthyle	Topique
<i>Commiphora myrrha</i> (Nees) Engler var. molmol Engler	Myrrhe	HE-Gomme résine	Furanosesquiterpènes	Topique
<i>Helichrysum italicum</i> L.	Immortelle d'Italie	HE-Sommité fleurie	2,5,7-triméthyl-déc-2-ène-6,8 dione + 3,5-diméthyloctane-4,6-dione + curcumène γ et α + acétate de bornyle	Topique
<i>Copaifera officinalis</i> L.	Copahu	HE-Gomme résine	Combinaison de carbures sesquiterpéniques	Topique
<i>Commiphora myrrha</i> Holmes var. Bisabol	Opoponax	HE-Gomme résine	Furanosesquiterpènes	Topique
<i>Helianthus annuus</i> L.	Tournesol	HE-Fleur sèche	Pinène α , pool sesquiterpénique	Topique
<i>Echinacea purpurea</i> Moench	Échinacée	HE-Plante fraîche fleurie	Germacrène D, myrcène, phellandrène α	Topique
<i>Cannabis sativa</i> L.	Cannabis	HE-Plante entière fraîche	Myrcène, caryophyllène β , ocimène β trans	Topique – Absence de THC dans l'HE
<i>Eriocaulus punctulatus</i> Jacq.	Eriocéphale bleue	Extrait-Parties aériennes fleuries	Azulène	Topique
<i>Polygonum odoratum</i> Lour.	Kesom	HE-Feuille	Dodécanal, decanal-n	Topique. Ne pas avaler.
<i>Arnica montana</i> L.	Arnica	Extrait-Fleur	Esters de l'hélénaline et de la dihydrohélénaline (lactones sesquiterpéniques)	Topique. Ne pas avaler
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC	Harpago-phyton	Extrait-Racine secondaire tubérisée et séchée	Harpagosides	Topique

Tableau XXIX – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antalgiques en application locale pour le traitement des douleurs en rhumatologie et traumatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. Origine Tunisie, Maroc	Romarin	HE-Sommité fleurie	Camphre, 1,8-cinéole	<i>Per os</i>
<i>Gaultheria procumbens</i> L. et <i>G. fragrantissima</i> Wall.	Wintergreen	HE-Feuille	Salicylate de méthyle (SM)	Topique. Attention : l'hydrolyse dans la peau du SM conduit avec un rendement élevé, à la formation d'acide salicylique qui se retrouve absorbé à travers la peau
<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.f.	Eucalyptus citronné	HE-Feuille	Combinaison Citronella, Citronellol	Topique
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf. et <i>Cymbopogon flexuosus</i> Stapf.	Lemon-grass	HE-Feuille	Citral (néral + géranial)	Topique
<i>Eucalyptus dives</i> Schauer	Eucalyptus dives	HE-Feuille	Pipéritone	Topique
<i>Lavandula vera</i> DC.	Lavande officinale	HE-Parties aériennes fleuries	Acétate de linalyle, linalol	Topique
<i>Mentha x piperita</i> (L.) var. <i>piperata</i>	Menthe poivrée	HE-Feuille	Menthol	Topique. Tenir compte des C/I du menthol
<i>Mentha arvensis</i> L. var. <i>piperascens</i>	Menthe du Japon	HE-Feuille	Menthol	Topique. Tenir compte des C/I du menthol
<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) Sieb.	Camphrier	HE-Bois	Camphre	Topique. Tenir compte des C/I du camphre
<i>Melissa officinalis</i> L.	Mélisse	HE-Parties aériennes fleuries	Combinaison citral et citronella	Topique
<i>Citrus hystrix</i> D.C.	Combava	HE-Feuille	Combinaison citronella, citronellol, linalol	Topique
<i>Coriandrum sativum</i> L.	Coriandre	HE-Mélange de graines matures et non matures	Combinaison aldéhydes aliphatiques et linalol	Topique

Tableau XXX – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme myorelaxants en application locale pour le traitement des douleurs en rhumatologie et traumatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Gaultheria procumbens</i> L. et <i>G. fragrantissima</i> Wall.	Wintergreen	HE-Feuille	Salicylate de méthyle (SM)	Topique. Attention : l'hydrolyse dans la peau du SM conduit avec un rendement élevé, à la formation d'acide salicylique qui se retrouve absorbé à travers la peau.
<i>Eucalyptus staigeriana</i> F. Muell. Ex Bailey	Eucalyptus de Staiger	HE-Feuille	Acétate de géranyl, citral	Topique
<i>Chamaemelum nobile</i> (L) All.	Camomille romaine	HE-Fleur	Isobutyl angélate, isoamyl angélate, méthyl allyl angélate, méthyl-2-butyl angélate	Topique
<i>Cananga odorata</i> Hook et Thom. (Baillon) var. genuina	Ylang-ylang extra	HE-Fleur	Benzyl acétate, benzyl benzoate, benzyl salicylate, méthyl benzoate, phényl acétate	Topique
<i>Cananga odorata</i> Hook & Thom. (Baillon) var. macrophylla	Cananga	HE-Fleur fraîche	Benzyl benzoate, caryophyllène β , germacrène D, humulène α	Topique
<i>Lavandula hybrida</i> Reverchon	Lavandin var. super	HE-Parties aériennes fleuries	Linalyl acétate, lavandulyl acétate	Topique
<i>Origanum majorana</i> L	Marjolaine	HE-Plante entière	Linalyl acétate, pool de sesquiterpènes	Topique
<i>Petroselinum sativum</i> Hoffmann	Persil	HE-Semence	Myristicine, apiole, élémicine	Topique. Interdit <i>per os</i>

Principes de traitement

Le but est d'associer, en fonction de la pathologie une ou plusieurs HE possédant des activités différentes mais complémentaires.

Quand on associe, deux HE possédant *a priori* la même action (anti-inflammatoire par exemple), on s'arrange pour *qu'elles n'aient pas* soit la même molécule principale (attention, en aromathérapie le totum joue un rôle certain), soit le même mode d'action.

Prenons le cas :

• d'une contracture musculaire

On choisira une émulsion à visée myorelaxante.

HE myorelaxante	- g
HE myorelaxante	- g
HE antalgique	- g
Base neutre	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Cananga odorata</i> var. <i>genuina</i>	- g
HE <i>Lavandula hybrida</i> var. <i>super</i>	- g
HE <i>Rosmarinus officinalis</i> Origine Tunisie, Maroc	- g
Base neutre	QSP - g

• d'une tendinite

On choisira un hydrogel.

HE anti-inflammatoire	- g
HE anti-inflammatoire	- g
HE antalgique	- g
HE antalgique	- g
Facteur gélifiant	- g
Eau déminéralisée	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Cedrelopsis grevei</i>	- g
HE <i>Eremanthus erythropappus</i>	- g
HE <i>Mentha x piperita</i>	- g
HE <i>Cinnamomum camphora</i>	- g
Facteur gélifiant	- g
Eau déminéralisée	QSP - g

• d'arthrite

On peut choisir des gélules à visée antiinflammatoire et antalgique.

HE anti-inflammatoire	- g
HE antalgique	- g
Extrait anti-inflammatoire	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Gaultheria procumbens</i>	- g
HE <i>Melissa officinalis</i>	- g
Extrait sec <i>Harpagophytum procumbens</i>	- g
Base neutre pour gélule	QSP - g

• d'hématome

On choisira une lotion à appliquer localement.

HE anti-inflammatoire	- g
HE circulation	- g
Extrait anti-inflammatoire	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Helichrysum italicum</i>	- g
HE <i>Pistacia lentiscus</i>	- g
Teinture hydroalcoolique d'arnica	QSP - g

Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs locaux en dermatologie

Les affections dermatologiques se manifestent toujours par différents symptômes solitaires (rares) ou associés (plus fréquents) :

- inflammation, douleur ;
- prurit ;
- infections.

Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs en dermatologie

Les différents tableaux XXXI à XXXVI, ci-après, indiquent les HE les plus appropriées et les plus fréquemment utilisées pour le traitement de chaque symptôme. Les HE choisies devront être les moins irritantes possible pour la peau.

Tableau XXXI – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme anti-inflammatoires en application locale pour le traitement des inflammations en dermatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Matricaria recutita</i> L.	Matricaire	HE-Fleur	Chamazulène, bisabolol oxyde α et β	Topique
<i>Tanacetum annuum</i> L.	Tanaisie bleue du Maroc	HE-Partie aérienne fleurie	Chamazulène, dihydrochamazulènes	Topique
<i>Eriocaulus punctulatus</i> Jacq.	Ériocéphale bleue	HE-Partie aérienne fleurie	Caryophyllène β Copaène α Elémène β Sélinènes, Azulène	Topique
<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish	Candeia	HE-Écorce	Bisabolol α	Topique
<i>Cannabis sativa</i> L.	Cannabis	HE-Plante entière fraîche	Myrcène, caryophyllène β , ocimène β trans	Topique – Absence de THC dans l'HE
<i>Helichrysum italicum</i> L.	Immortelle d'Italie	HE-Sommité fleurie	2,5,7-triméthyl-déc-2-ène-6,8 dione + 3,5-diméthyloctane-4,6-dione + acétate de bornyle	Topique

Tableau XXXII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antalgiques en application locale pour le traitement des douleurs d'origine inflammatoire en dermatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	Camomille romaine	HE-Fleur	Isoamyl angélate, Isobutyl angélate, methyl allyl angélate	Topique
<i>Cananga odorata</i> Hook et Thom. (Baillon) var. <i>genuina</i>	Ylang-ylang extra	HE-Fleur	Benzyl acétate, benzyl benzoate, benzyl salicylate, méthyl benzoate, phényl acétate	Topique
<i>Erioccephalus africanus</i> L.	Eriocéphale africaine	HE-Partie aérienne fleurie	Linalyl acétate, géranyl acétate	Topique
<i>Eucalyptus staigeriana</i> F. Muell. Ex Bailey	Eucalyptus de staiger	HE-Feuille	géranyl acétate, citral	Topique
<i>Lavandula vera</i> DC.	Lavande officinale	HE-Sommité fleurie	Linalyl acétate, linalol	Topique

Tableau XXXIII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme antiprurigineux en application locale pour le traitement des prurits en dermatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	Camomille romaine	HE-Fleur	Isoamyl angélate, isobutyl angélate, methyl allyl angélate	Topique
<i>Cananga odorata</i> Hook et Thom. (Baillon) var. <i>genuina</i>	Ylang-ylang extra	HE-Fleur	Benzyl acétate, benzyl benzoate, benzyl salicylate, méthyl benzoate, phényl acétate	Topique
<i>Artemisia dracunculus</i> L.	Estragon	HE-Plante entière	Estragole	Topique
<i>Matricaria recutita</i> L.	Matricaire	HE-Fleur	Chamazulène, bisabolol oxyde α et β	Topique
<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish	Candeia	HE-Écorce	Bisabolol α	Per os
<i>Helichrysum italicum</i> L.	immortelle d'Italie	HE-Sommité fleurie	2,5,7-triméthyl-déc-2-ène-6,8 dione + 3,5-diméthyloctane-4,6-dione + acétate de bornyle	Topique
<i>Erioccephalus punctulatus</i> Jacq.	Eriocéphale bleue	HE-Partie aérienne fleurie	Caryophyllène β , Copaène α , Elémène β , sélinènes, Azulène	Topique
<i>Rosa damascena</i> Miller	Rose de Damas	HE-Fleur fraîche	Méthyl eugénol, géranyl acétate	Topique

Tableau XXXIV – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme anti-infectieux et antiviraux en application locale pour le traitement des infections en dermatologie.

Se référer au tableau des antibactériens et des antiviraux utilisables dans les pathologies bronchopulmonaires.

Bien tenir compte de la dermocausticité potentielle des HE contenant des phénols (eugénol, carvacrol et thymol) et de l'aldéhyde cinnamique et adapter la galénique.

Tableau XXXV – Quelques HE utilisés comme antifongiques en application locale pour le traitement des infections fongiques en dermatologie.

À cette liste, il faut ajouter les HE antibactériennes avec les mêmes recommandations que précédemment.

Dénomination latine	Nom vernaculaire	Plante et type d'extract	Molécule(s) d'intérêt	Précaution
<i>Cuminum cyminum</i> L.	Cumin	HE-semence	Cuminaldéhyde	Topique
<i>Laurus nobilis</i> L.	Laurier d'Apollon	HE-Rameau fraîchement taillé	1,8 cinéole, linalol, terpinène-4-ol, terpinoléol α	Utiliser avec prudence chez l'enfant de moins de 7 ans. Interdit avant l'âge de 36 mois. Topique
<i>Ormenis multicaulis</i> Braun-Blanquet et Maire	Camomille du Maroc	HE-Partie aérienne fleurie	Santolina alcool, yomogi alcool, citronellol, géraniol, bornol, artémisia alcool	Topique
<i>Cymbopogon flexuosus</i> Stapf et <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf.	Lemon-grass ou verveine des Indes orientales et Lemon-grass des Indes occidentales	HE-Partie aérienne	Citral	Topique
<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook.f.	Eucalyptus citronné	HE-Rameau fraîchement taillé	Citronella, citronellol, géraniol, linalol	Topique
<i>Tagetes minuta</i> L.	Tagète	HE-Plante entière fraîche	Dihydrotagétone, tagétone, tagéténone	Topique. Éviter chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. Ne pas avaler. Peut contenir plus de 40 % de cétones.
<i>Coriandrum sativum</i> L.	Coriandre	HE-semence	Linalol	Topique
<i>Pelargonium graveolens</i> l'Herit. Ex Aiton	Géranium	HE-Partie aérienne	Quelle que soit l'origine - citronellol, géraniol, linalol, terpinoléol α	Topique
<i>Mentha suavolens</i> Ehrh.	Menthe suave	HE-Partie aérienne fleurie	Pipériténone oxyde	Éviter <i>per os</i>
<i>Melaleuca leucadendron</i> L.	Cajeput	HE-Rameaux fraîchement taillés	1,8-cinéole + terpinoléol α . Il existe un chémotype à platyphylol, extrêmement actif.	Interdit avant l'âge de 36 mois. Topique
<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Cav.) ST Blake	Niaouli	HE-Rameaux fraîchement taillés	1,8-cinéole, terpinoléol α	Interdit avant l'âge de 36 mois. Topique

Tableau XXXVI – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés comme cicatrisants en application locale pour le traitement des cicatrices en dermatologie.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Lavandula stoechas</i> L.	Lavande stochade	HE-Partie aérienne fleurie	Fenchone	Topique. Attention, peut contenir jusqu'à 30 % de camphre. Ne pas utiliser chez les jeunes enfants et les femmes enceintes
<i>Santolina chamaecyparissus</i> L.	Santoline	HE-Partie aérienne fleurie	Artémisia cétone, longiverbénone	Topique. Attention, peut contenir jusqu'à 60 % de cétones. Ne pas utiliser chez les jeunes enfants et les femmes enceintes
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Millepertuis	HE-Sommité fleurie	2,6-diméthyl-heptane (doute)	Topique
<i>Helichrysum italicum</i> L.	Immortelle d'Italie	HE-Sommité fleurie	2,5,7-triméthyl-déc-2-ène-6,8 dione + 3,5-diméthyoctane-4,6-dione + curcumène γ et α + acétate de bornyle	Topique
<i>Rosa damascena</i> Miller	Rose de Damas	HE-Fleur fraîche	Heptadécane, nonadécane	Topique

Principes de traitement

Le but est d'associer, en fonction de la pathologie une ou plusieurs HE possédant des activités différentes mais complémentaires:

Quand on associe deux HE possédant *a priori* la même action (anti-inflammatoire par exemple), on s'arrange pour *qu'elles n'aient pas* soit la même molécule principale (attention, en aromathérapie le totum joue un rôle certain), soit le même mode d'action.

Prenons le cas :

• d'une onychomycose

On choisira un collodium élastique.

HE antifongique (molécule 1)	- g
HE antifongique (molécule 2)	- g
HE antifongique (molécule 3)	- g
HE antifongique (molécule 4)	- g
HE antifongique (molécule 5)	- g
Collodium élastique	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Cinnamomum verum</i> (cinnamaldéhyde)	- g
HE <i>Ocimum gratissimum</i> (eugénol)	- g
HE <i>Tagetes minuta</i> (dihydrotagéténone)	- g
HE <i>Melaleuca leucadendron</i> (1,8 cinéole)	- g
HE <i>Cymbopogon flexuosus</i> (citral)	- g
Collodion élastique	QSP - g

• d'un zona

On choisira un hydrogel.

HE antivirale	- g
HE antivirale	- g
HE anti-inflammatoire	- g
HE antalgique	- g
HE antalgique	- g
Facteur gélifiant	- g
Eau déminéralisée	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Coriandrum sativum</i> semence	- g
HE <i>Cymbopogon martini</i> var. motia	- g
HE <i>Cannabis sativa</i>	- g
HE <i>Mentha x piperita</i>	- g
HE <i>Helichrysum italicum</i>	- g
Facteur gélifiant	- g
Eau déminéralisée	QSP - g

• de cicatrices chéloïdes

On peut choisir un lipogel.

HE cicatrisante	- g
HE cicatrisante	- g
HE circulation	- g
Facteur gélifiant	- g
Huile végétale neutre	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Santolina chamaecyparissus</i>	- g
HE <i>Hypericum perforatum</i>	- g
HE <i>Santalum album</i>	- g
Facteur gélifiant	- g
Huile végétale neutre	QSP - g

• d'une dermatite inflammatoire

On choisira une émulsion.

HE anti-inflammatoire	- g
HE anti-inflammatoire	- g
HE antalgique	- g
HE cicatrisante	- g
Base neutre	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Eriocephalus punctulatus</i>	- g
HE <i>Eremanthus erythropappus</i>	- g
HE <i>Chamaemelum nobile</i>	- g
HE <i>Santolina chamaecyparissus</i>	- g
Base neutre	QSP - g

Apport de la phyto-aromathérapie dans le traitement des troubles mineurs en neurologie

Il s'agira surtout d'agir sur :

- le stress ;
- la dépression ;
- l'insomnie ;
- la fatigue.

Principales HE utilisées dans les traitements des troubles mineurs en neurologie

Les tableaux XXXVII à XL indiquent les HE les plus appropriées et les plus fréquemment utilisées pour le traitement de chaque symptôme.

Tableau XXXVII – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés dans les troubles du sommeil *per os*, en inhalation et/ou en application locale.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Citrus aurantium</i> L. ssp. <i>amara</i> var. <i>pumilia</i>	Bigaradier	HE-Bouton floral (Néroli)	Limonène, linalol, linalyl acétate, pinène β	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Citrus reticulata</i> Blanco	Mandarinier	HE-Brout (rameau)	N-diméthyl anthranilate	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Nardostachys jatamansi</i> (Roxb.) DC	Nard indien	HE-Rhizome, racine, stolon	Patchouli alcool, 1-hydroxyaristolénone, pool de sesquiterpènes	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Cuminum cyminum</i> L.	Cumin	HE-Semence	Cuminaldéhyde	Aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Valeriana wallichii</i> DC.	Valériane des Indes	HE-Rhizome, racine, stolon	Patchouli alcool, valéranone, pool de sesquiterpènes	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valériane officinale	HE-Extrait-rhizome, racine, stolon	Bornyl acétate, bornyl isovalérate, valéranone, valéralanal (HE), valépotriates, acides valéréniques (extrait)	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.	Camomille romaine	HE-Fleur	Isoamyl angélate, isobutyl angélate, methyl allyl angélate	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale

Tableau XXXVII – Suite.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Cananga odorata</i> Hook et Thom. (Baillon) var. <i>genuina</i>	Ylang-ylang extra	HE-Fleur	Benzyl acétate, benzyl benzoate, benzyl salicylate, méthyl benzoate, phényle acétate	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Melissa officinalis</i> L.	Mélisse	HE-Extrait-partie aérienne fleurie	Citral, isocitral (HE), HE, flavonoïdes (extrait)	Topique, aérien, <i>per os</i> , rectale
<i>Tilia cordata</i> MILL. et <i>Tilia platyphyllos</i> Scop.	Tilleul	Extrait-fleur	Principes aromatiques	<i>Per os</i> , rectale (extrait fluide ou mou)
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passiflore	Extrait-partie aérienne séchée	Maltol (doute), alcaloïdes à structure β -carboline (doute)	<i>Per os</i> , rectale (extrait fluide ou mou)
<i>Humulus lupulus</i> L.	Houblon	Extrait-strobile (inflorescence femelle)	Méthylbuténol, principes aromatiques	<i>Per os</i> , rectale (extrait fluide ou mou)

Tableau XXXVIII – Quelques HE utilisées contre les stress et les dystonies neurovégétatives par inhalation et/ou en application locale.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Citrus paradisi</i> Macf.	Pamplemousse	HE-Zeste	Limonène	Topique, aérien
<i>Citrus sinensis</i> (L) Osbeck	Orange douce zeste	HE-Zeste	Limonène, aldéhydes	Topique, aérien
<i>Boswellia carterii</i> Birdw.	Encens	HE-Gomme résine	Pool sesquiterpénique (doute)	Topique, aérien
<i>Lavandula vera</i> DC.	Lavande officinale	HE-Sommité fleurie	Linalyl acétate, linalol	Topique, aérien
<i>Rosa damascena</i> Miller var. <i>trigintipetala</i> Dieck	Rose de Damas	HE-Fleur fraîche	Citronellol, phénoxyéthanol, farnésol	Topique, aérien
<i>Citrus bergamia</i> Risso et Poiteau	Bergamote	HE-Zeste	Limonène, linalol, linalyl acétate	Topique, aérien
<i>Pelargonium graveolens</i> l'Herit. Ex. Aiton	Géranium	HE-Partie aérienne	Citronellol, géraniol	Topique, aérien
<i>Citrus aurantium</i> L. ssp. <i>Amara</i> var. <i>pumilia</i>	Bigaradier	HE-Bouton floral	Limonène, linalol, linalyl acétate, pinène β	Topique, aérien
<i>Citrus reticulata</i> Blanco	Mandarinier	HE-Fruit exprimé	Limonène	Topique, aérien
<i>Salvia sclarea</i> L.	Sauge sclarée	HE-Partie aérienne avec fleur et graine sèches	Linalyl acétate, géranyl acétate	Topique, aérien

Tableau XXXIX – Quelques HE et extraits non aromatiques utilisés contre le stress et les dystonies neurovégétatives *per os*.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extract + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Citrus reticulata</i> Blanco	Mandarinier	HE-Brout (rameau)	N-diméthyl anthranilate	<i>Per os</i> , rectale
<i>Ormenis multicaulis</i> Braun-Blanquet & Maire	Camomille du Maroc	HE-Partie aérienne fleurie	Santolina alcool, pinène α , yomogi alcool, linalol	<i>Per os</i> , rectale
<i>Lavandula vera</i> DC.	Lavande officinale	HE-Sommité fleurie	Linalyl acétate, linalol	<i>Per os</i> , rectale
<i>Citrus aurantium</i> L. ssp. <i>amara</i> var. <i>pumilia</i>	Bigaradier	HE-Bouton floral (Néroli)	Limonène, linalol, linalyl acétate, pinène β	<i>Per os</i> , rectale
<i>Salvia sclarea</i> L.	Sauge sclarée	HE-Partie aérienne avec fleur et graine sèches	Linalyl acétate, géranyl acétate	<i>Per os</i> , rectale. La teneur en sclarol doit être inférieure à 1 % (molécule potentiellement œstrogène like)
<i>Crataegus monogyna</i> Jacq.	Aubépine	Extrait-rameau florifère séché	Flavonoïdes, oligomères procyanidiques	<i>Per os</i> , rectale (extrait fluide ou mou)
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Millepertuis	Extrait-sommité fleurie séchée	Hyperforine, hypéricine, flavonoïdes, biflavones	<i>Per os</i> , rectale (extrait fluide ou mou). Photosensibilisation possible par prise <i>per os</i> *.

* De nombreuses interactions médicamenteuses sont répertoriées pour le millepertuis. Déconseillé avec d'autres antidépresseurs (risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique). La plante est contre-indiquée pour certains médicaments métabolisés par le CYP3A4. Proscrire en cas de traitement par : anticoagulants oraux, immunosuppresseurs, antirétroviraux inhibiteurs de protéases, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, certains anticonvulsivants et l'irinotécan (anti-cancéreux).

Tableau XL – Quelques HE stimulantes et rééquilibrantes par inhalation et/ou en application locale.

Nom latin	Nom vernaculaire	Type d'extrait + partie extraite	Molécule(s) impliquée(s)	Voie d'administration
<i>Jasminum odoratissimum</i> L.	Jasmin jaune	Absolu- fleur fraîche	Pool d'alcool sesquiterpénique monocyclique	Topique, aérien.
<i>Mentha x piperita</i> L	Menthe poivrée	HE-Plante coupée pré-fanée	Menthol	Aérien. Se référer à la toxicité du menthol dans les différents chapitres
<i>Cinnamomum camphora</i> (L) Sieb.	Camphrier	HE-Bois du tronc	Camphre	Aérien. Se référer à la toxicité du camphre dans les différents chapitres
<i>Pinus pinaster</i> Solander	Pin maritime (des Landes) térébenthine	HE-Gomme résine	Pinène α et β	Topique, aérien. Attention à la formation de peroxydes
<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pin sylvestre	HE-Rameau fraîchement taillé	Pinène α et β	Topique, aérien
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Romarin	HE-Partie aérienne fleurie	1,8-cinéole, camphre	Topique, aérien
<i>Myrtus communis</i> L.	Myrte (rouge)	HE-Rameau fleuri	1,8-cinéole, pinène α	Topique, aérien
<i>Cinnamomma fragans</i> H Bn.	Saro	HE-Feuille	1,8-cinéole, Pinène α et β	Topique, aérien

Principes de traitement

Le but est d'associer, en fonction de la pathologie, une ou plusieurs HE possédant des activités différentes mais complémentaires.

Quand on associe deux HE possédant *a priori* la même action (anti-inflammatoire par exemple), on s'arrange pour *qu'elles n'aient pas* soit la même molécule principale (attention, en aromathérapie le totum joue un rôle certain), soit le même mode d'action.

Prenons le cas :

- **d'une insomnie**

On choisira des gélules.

HE trouble du sommeil

- g

HE trouble du sommeil

- g

HE anti-stress

- g

Extrait trouble du sommeil

- g

Base pour gélule

QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Cuminum cuminum</i>	- g
HE <i>Chamaemelum nobile</i>	- g
HE <i>Ormenis multicaulis</i>	- g
Extrait <i>Crataegus monogyna</i>	- g
Base pour gélule	QSP - g

• d'un stress passager (avant un examen par exemple)

On choisira une lotion pour diffusion aérienne ou inhalation sèche.

HE anti-stress	- g
HE anti-stress	- g
HE stimulante	- g

Ce qui peut donner :

HE <i>Citrus paradissi</i>	- g
HE <i>Lavandula vera</i>	- g
HE <i>Pinus sylvestris</i>	- g

• d'asthénie physique et nerveuse

On peut choisir un liniment de massage.

HE stimulante	- g
HE stimulante	- g
HE anti-stress	- g
Huile végétale neutre	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Pinus pinaster</i> térébenthine	- g
HE <i>Cinnamosma fragans</i>	- g
HE <i>Rosa damascena</i>	- g
Antioxydant lipophile (évite la peroxydation de la térébenthine)	- g
Huile végétale neutre	QSP - g

• d'un épisode d'anxiété

On choisira des gélules.

HE anti-stress	- g
HE anti-stress	- g
HE trouble du sommeil	- g
Extrait antistress	- g
Base pour gélule	QSP - g

Ce qui peut donner :

HE <i>Citrus aurantium</i> ssp. <i>Amara</i> (néroli)	- g
HE <i>Salvia sclarea</i>	- g
HE <i>Valeriana wallichii</i>	- g
Extrait valériane	- g
Base pour gélule	QSP - g

Pour en savoir plus

- Hadji-Minaglou F, Monin Claude, Roos P (2000) Encyclopédie universelle d'aromathérapie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
- Hadji-Minaglou F, Monin Claude, Roos P (2004) Encyclopédie universelle de phytoaromathérapie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
- Monin C, Hadji-Minaglou F, Roos P (2002) Encyclopédie universelle des matières premières naturelles pour la parfumerie. ACPHYTAROMA. Cabris. France. acphytaroma.online.fr
- Wichtl M, Anton R (2003) Plantes thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Editions Tec & Doc. Lavoisier

Après avoir évoqué les propriétés pharmacologiques des huiles essentielles, leurs applications en phyto-aromathérapie et les précautions d'utilisation, il nous a semblé logique d'évoquer les huiles essentielles inscrites dans les normes et tout particulièrement dans les pharmacopées européenne et française. Certaines de ces huiles essentielles, ainsi que d'autres, sont présentées dans les normes françaises AFNOR et/ou internationales ISO, que le lecteur pourra consulter par ailleurs.

Huiles essentielles inscrites dans les pharmacopées

Pharmacopée européenne

- HE d'anis ;
- HE d'aspic ;
- HE de badiane ;
- HE de cannelier ;
- HE de cannellier dit de Ceylan (feuille) ;
- HE de cannellier dit de Ceylan (écorce) ;
- HE de carvi ;
- HE de citron ;
- HE de citronnelle ;
- HE de clou de Girofle ;
- HE de coriandre ;
- HE d'eucalyptus ;
- HE de fruit de fenouil amer ;
- HE de fenouil amer
- HE de genièvre ;
- HE de lavande ;
- HE de mandarine ;
- HE de matricaire ;
- HE de melaleuca ;
- HE partiellement démentholée de *Mentha Arvensis* ;
- HE de menthe poivrée ;
- HE de néroli (HE de fleur d'Oranger amer) ;
- HE de noix muscade ;
- HE d'orange douce ;
- HE de pin mugo ;
- HE de pin sylvestre ;
- HE de romarin ;
- HE de sauge d'Espagne ;
- HE de sauge sclarée ;
- HE de térébenthine type *Pinus Pinaster* ;
- HE de thym ;
- HE (Monographie générale).

À cette liste, nous rajouterons quelques méthodes générales d'analyse, concernant les huiles essentielles, publiées dans la pharmacopée européenne : eau dans les HE ; esters étrangers dans les HE ; huiles grasses et HE résinifiées dans les HE ; odeur et saveur dans les HE ; résidu d'évaporation dans les HE ; solubilité dans l'alcool des HE ; dosage du 1,8-cinéole dans les HE ; détermination des HE dans les drogues végétales.

Pharmacopée française

- HE de bergamote ;
- HE de cyprès ;
- HE de feuille de giroflier ;
- HE de lavandin grossio ;
- HE de menthe crépue ;
- HE d'aiguilles de sapin de Sibérie dit pin de Sibérie.

Par ailleurs, les produits suivants sont mentionnés : eau distillée de fleur d'oranger ; eau distillée de laurier-cerise ; eau distillée de rose ; eaux distillées florales et eaux aromatisées florales ; solution alcoolique d'HE de menthe poivrée à 10 %.

Huiles essentielles délivrées en pharmacie

D'après le décret n° 2007-1221 du 3 août 2007, une quinzaine d'huiles essentielles appartiennent au monopole pharmaceutique. Elles ne sont délivrées qu'en pharmacie. Beaucoup d'entre elles présentent une toxicité, et pourraient être inscrites progressivement dans les listes I ou II, d'où leur délivrance se ferait sur ordonnance, au fur et à mesure de leur inscription :

- HE de grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.) ;
- HE de petite absinthe (*Artemisia pontica* L.) ;
- HE d'armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.) ;
- HE d'armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso) ;
- HE d'armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.) ;
- HE de thuya (*Thuya plicata* Donn ex D. Don.) ;
- HE de thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*Thuya Koraenensis* Nakai), dits « cèdre feuille » ;
- HE d'hysope (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- HE de sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) ;
- HE de tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- HE de sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ;
- HE de sabine (*Juniperus sabina* L.) ;
- HE de rue (*Ruta graveolens* L.) ;
- HE de chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.) ;
- HE de moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).