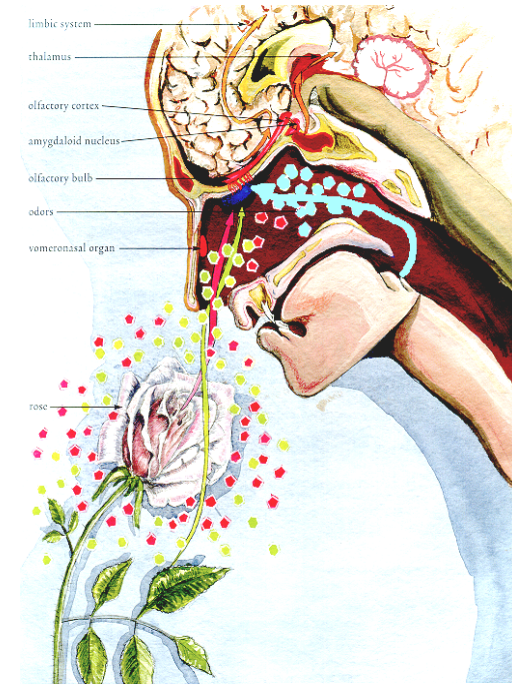


Utilisation des huiles essentielles en pharmacie: potentialités thérapeutiques et effets toxiques rencontrés dans la population



Conférence donnée à Oujda le 16 mai 2014
11èmes Journées Pharmaceutiques de l'Oriental

INTRODUCTION

- **Historique:** Les produits aromatiques font partie de la médecine et de la pharmacie depuis l'Antiquité et via le monde arabe ont été introduits en Europe. Les HE sont décrites dans les pharmacopées occidentales depuis un siècle environ.
- L'aromathérapie est apparue en France dans les années 1930 mais n'a pas de statut légal en Europe et elle y est souvent exercée en dehors du milieu médico-pharmaceutique malgré les risques liés à un mauvais usage.
- Très complexes sur le plan chimique, peu connues sur les plans pharmacologique et clinique, les HE sont : - souvent **coûteuses** et sujettes à diverses falsifications, - **très actives** mais potentiellement **toxiques**.

Modes d'obtention

- Deux modes d'obtention en vue d'un usage médical sont décrits dans la Pharmacopée Européenne:
 - ↳ **la distillation** (entraînement à la vapeur d'eau)



↳ **l'expression mécanique**

Les H.E. de péricarpes frais de *Citrus* sont caractérisées par la présence de **composés non volatils** (teneur généralement inférieure à 6%)

- **Autres méthodes d'obtention:**
 extraction par différents solvants lipophiles aboutissant à des produits non destinés à l'usage médical (concrètes, absolues) car pouvant contenir des résidus de solvants et des pesticides ainsi que des produits non volatils (hors usage traditionnel)

Définition des Huiles Essentielles selon la Pharmacopée Européenne

Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage.

Il ne faut pas les confondre:

- avec les **plantes aromatiques** qui elles aussi sont odorantes, les posologies et modes d'administrations étant bien différents!
- avec les **huiles grasses** qui sont des lipides non volatils!

Propriétés physico-chimiques

Malgré leur différence de composition, les huiles essentielles présentent un certain nombre de **caractères communs**. Elles sont:

- liquides à température ordinaire*
 - liposolubles ⇔ solubles dans huiles, les solvants organiques apolaires et dans l'alcool
 - volatiles et d'odeur aromatique propre
 - entraînaibles à la vapeur d'eau
- } → ≠ huiles «grasses»
- rarement colorées à l'état frais sauf si azulènes!
 - moins denses * que l'eau où elles sont insolubles
 - souvent très instables (insaturations, aldéhydes...)
 - oxydation, dimérisation → résines.

* (il y a quelques exceptions)

Perception des odeurs

- **Phénomène physicochimique:** contacts entre substances volatiles et protéines membranaires des neurorécepteurs → signaux électriques transmis au cerveau, triés et mémorisés.
- **Composante psychosomatique importante:** connexions du cortex avec l'hippocampe, les amygdales et l'hypothalamus (système limbique) → siège de la mémoire des émotions, du rêve, du plaisir et de la faim → réactions très personnelles (positives ou négatives) aux odeurs ressenties
- **Réponses physiologiques** immédiates dépendant du système limbique : stimulation du centre respiratoire, des fonctions endocrines et du système immunitaire .

COMPOSITION CHIMIQUE

Origine biogénétique

- Dans chaque huile essentielle, il y a la plupart du temps de **très nombreux constituants**.

Ils proviennent surtout de **deux grandes voies métaboliques bien distinctes**:

1. **Les terpènes**: la voie principale

- Monoterpènes (les plus communs)
- Sesquiterpènes

2. **Les composés aromatiques**: au départ de l'acide shikimique

- Dérivés C6-C1
- Dérivés C6-C3, (dérivés du phénylpropane)

Variabilité des huiles essentielles

Le mode d'obtention (distillation, expression et extraction) n'est pas le seul responsable de la variabilité de la composition d'une essence.

Il y a l'influence du **cycle végétatif** tout au long du développement

Il y a également les facteurs de l'environnement (biotope et pratiques agricoles):

le climat (humidité, durée d'ensoleillement, vents), **l'altitude**, **la composition du sol**, **l'heure de la récolte.....**

➔ l'influence est plus marquée lorsque l'H.E. est stockée en surface (poils sécréteurs des lamiacées)

Quand les variations sont constantes au sein d'une même espèce (exemples du thym ou du romarin) , on spécifie:

-soit le **chénotype** (chimiotype ou CT) ou **race chimique**

-soit **l'origine géographique**

Huiles essentielles: Complexité

- Dans chaque lot d'HE produite dans des conditions identiques (et également au sein d'un même CT), il y a la plupart du temps de **très nombreux constituants**, avec souvent une prédominance d'une, voire de deux ou trois substances (cf chromatogrammes en phase gazeuse).
- **De légères variations** dans la composition chimique d'une espèce donnée étant habituelles, seule l'analyse de très nombreux lots permet d'établir des **normes pour les constituants les plus caractéristiques et représentatifs** (présents dans tous les échantillons à une concentration statistiquement significative)
 - Ce travail est notamment pris en charge par les experts de la Pharmacopée Européenne qui se réunissent à Strasbourg (EDQM).

Contrôle de qualité des HE

- Seul le respect d'un ensemble de critères de qualité garantira l'authenticité des huiles essentielles, leur **efficacité thérapeutique et réduira le risque de toxicité.**
- La Pharmacopée Européenne a mis au point une stratégie applicable à toutes les huiles essentielles permettant de **bien définir l'HE et de vérifier son identification et sa pureté** : analyses chromatographiques, densité, pouvoir rotatoire, indice de réfraction, recherches de diluants ou de falsifications...).
- **A ce jour la P.E. a décrit 35 monographies relatives à la majorité des HE utilisées sur le marché européen** (*anis, aspic, badiane, cannelles, carvi, citron, citronnelle, clou de girofle, coriandre, eucalyptus, fenouils, genièvre, lavande, mandarine, matricaire, melaleuca, menthes, muscade, neroli, niaouli, orange, pins, romarins, sauges, térébenthine, thym*).

Étiquetage selon la Ph.Eur.

- **Nom scientifique de la matière première utilisée**

- Nom latin (genre, espèce et parrain) (ex.: *Thymus vulgaris* L.)
- Partie utilisée (selon la partie utilisée fruits, fleurs, feuilles, ... les compositions sont très différentes)
- Le nom français ou commercial de l'HE (néroli, palmarosa, géranium rosat, ylang-ylang, citronnelle, mandarine...)

Dans les cas appropriés

- Type d'H.E.: origine géographique et/ou Chémotype (voir thym, romarin ...)
- La méthode de production
- Le nom et la concentration de tout antioxydant ajouté
- Les étapes de traitement additionnelles, non spécifiées dans la rubrique « Définition » (rectification par exemple)

Conservation

- En récipient étanche et bien rempli
 - sous atmosphère d'azote au départ si possible
 - à l'abri de la lumière (verre inactinique ou aluminium ou acier inoxydable)
 - à une température fraîche ou au frigo
- Durée de conservation limitée (3 ans) pour éviter l'apparition de résines et de peroxydes.
 - Les HE de Citrus non déterpénées (hydrocarbures) se conservent très mal. L'ajout d'antioxydants est utile mais doit être signalé.

ACTIVITÉS, POSOLOGIES, MODES D'ADMINISTRATION, TOXICITÉS...



Intérêt pharmaceutique

- Emplois pour leur activité thérapeutique...
 - A ne pas confondre avec l'activité de la plante, même si l'H.E. participe dans de nombreux cas à cette activité.
 - On ne peut absolument pas extrapoler ni les activités, ni les formes d'utilisation, et encore moins les posologies!
- Emplois comme excipients

Activités thérapeutiques

Quelques propriétés principales des H.E.

- **Propriétés antiseptiques:**

Importantes chez les huiles essentielles riches en phénols, aldéhydes et alcools.

Les plus antiseptiques et antimycosiques sont les HE de thym, sarriettes, cannelles, eucalyptus, clou de girofle, lavande, palmarosa (*Cymbopogon martini*), cumin, tea tree (*Melaleuca sp*)...



➔ Ce pouvoir antiseptique s'exerce -de façon variable - à l'encontre de **bactéries pathogènes ou non** y compris des souches antibiorésistantes et contre les champignons

Activités thérapeutiques

- **Propriétés eupeptiques** (stimulant la digestion)

HE de menthe, anis, fenouil, badiane, matricaire, cannelle de Ceylan, genièvre, romarin...



Ces HE sont réputées diminuer les flatulences, les crampes gastro-intestinales et indigestions.

➡ Des études comparatives sur iléon de cobaye ont montré des effets soit **spasmogènes** soit **spasmolytiques** et parfois **bi-phasiques** ou dépendants de leur concentration (spasmogène à petite dose et relaxant à dose plus élevée comme l'eugénol et l'anéthole)

Activités thérapeutiques

- **Propriétés décongestionnantes du tractus respiratoire (toux et rhumes)**

HE de menthe poivrée, anis, fenouil, thym, eucalyptus, melaleuca (tea tree), pin sylvestre...

(idem pour menthol, camphre, cinéole)

- Les effets sur la musculature bronchique rappellent ceux exercés sur l'intestin; ils sont accompagnés d'effets expectorants et antiseptiques in vivo. Ils sont exploités dans le cas de refroidissements et de toux.

- **Propriétés sédatives**

HE de lavande (EMA), néroli, mélisse...

- Soulageant les symptômes du stress mental
- Favorisant l'endormissement

Activités thérapeutiques

● Propriétés anti-inflammatoires et antinociceptives

- HE de matricaire (bisabolol et chamazulène)
- HE de lavande
- HE de menthe poivrée dans le traitement du prurit sur peau intacte et des maux de tête avec névralgies
- HE de myrrhe en odontologie
- HE de clou de girofle (ou de l'eugénol) en odontologie contre les inflammations des muqueuses buccales et pharyngées



● Traitement des douleurs articulaires et musculaires (en usage externe)

- H.E. de térébenthine, genévrier, wintergreen, romarin, menthe poivrée...

Autres activités biologiques

- **Propriétés insectifuges et insecticides**
HE de citronnelle, eucalyptus, melaleuca, marjolaine, lavande
- **Effets antiagrégants plaquettaires**
HE d'ail, oignon, lavande, clou de girofle
- **Effets antiviraux**
HE de mélisse, lemon-grass, menthe poivrée, eucalyptus à cinéole, melaleuca...
- **Effets antioxydants**
- **D'autres champs d'activités sont également explorés**

Emplois comme excipients

- Pour **aromatiser** des formes orales, ce sont surtout:
 - ☛ les HE à anéthole (anis, fenouil, badiane), de menthes, d'orange et de citron...
- Pour **parfumer** des préparations dermo-pharmaceutiques on utilise surtout:
 - ☛ les HE de lavande, citron et citronnelle
- Pour **assurer la conservation** des formes pharmaceutiques (pouvoir antiseptique)

Posologie et modes d'administration

- Posologies **orales journalières adultes** variables selon HE:
40 mg (romarin), 80 mg (lavande, menthe), 100 mg (genièvre),
200 mg (cannelle, fenouil amer), 300-600 mg (eucalyptus P.E.), 500
mg (thym CT thymol), 150-600 mg (anis vert), 540-1080 mg (menthe
poivrée en capsules gastro-résistantes dans le syndrome de l'intestin
irritable)...

Site de l'EMA: <http://www.ema.europa.eu> : directives européennes 2001/83/CE et 2004/24/CE concernant l'usage médical bien établi et l'usage traditionnel ainsi que les monographies communautaires de l'HMPC décrivant des huiles essentielles ainsi que les notices reprenant les posologies, effets indésirables, contre-indications et autres rubriques demandées par l'AFMPS (<http://www.afmps.be>)

Posologie et modes d'administration

A défaut de mg ou de microlitres, **posologie en gouttes**

Attention 1 goutte = environ 20 mg et non 50 mg

Beaucoup de compte-gouttes ne sont pas bien calibrés

→ à vérifier dans les officines

- **Voie orale: gouttes,**
 - soit diluer les gouttes dans une huile alimentaire ou une solution hydroéthanolique,
 - soit déposer les gouttes sur un sucre ou les triturer dans un peu de miel ou de yaourt sauf si HE trop irritante,
 - soit les incorporer dans des gélules (ajout de silice colloïdale et soit de lactose, de mannitol ou de cyclodextrines)
- **Voie orale: capsules gastro-résistantes**
 - HE de menthe poivrée (*spécialité Tempocol en Belgique*)

Posologie et modes d'administration

- **Voie cutanée:**

Avant de les appliquer sur la peau, il faut toujours:

- **diluer une HE** dans un excipient adéquat (huile végétale, produit semi-synthétique...)
- veiller à atteindre une **concentration maximale de 5%** pour la majorité des cas (**10 %** pour des HE peu irritantes)

- **Voie cutanée (balnéothérapie):**

L'EMA préconise des bains durant 10 à 20 ' dans une eau à 35-38° C. La posologie varie entre 1 et 3 gr d'HE pour 100 litres d'eau. Pour solubiliser l'HE dans le bain, on peut lui ajouter 10% de son poids en tensioactif tel le tween 80 pour préparer une solution H/E. Il faut bien agiter le produit au contact de l'eau

- **Voie pulmonaire**

- **Inhalation** (en moyenne 5 gouttes au contact de l'eau bouillante)

Posologie et modes d'administration

- **Bains de bouche ou gargarismes:**
 - solution hydroéthanolique (1 à 5% d'HE) dont on prélèvera une aliquote adéquate
- **Suppositoires ou ovules (sous contrôle médical):**
 - diluer les HE (posologies à respecter: environ 5%) dans un excipient: ne jamais se contenter d'une imprégnation!
 - Dissolution de l'HE par simple agitation dans l'excipient fondu (par exemple Adeps solidus)
 - Pour les ovules, donner la préférence aux glycérides hémisynthétiques solides tels le suppocire ASX2 (qui a un caractère hydrophile)
 - ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours (EMA 2012)

Diffusion dans l'air ambiant

Ce n'est pas une forme d'administration thérapeutique reconnue mais la diffusion peut avoir une portée **hygiénique de désinfection et désodorisation** des locaux en plus d'un impact positif sur le plan psychologique

Type de diffusion

- Les diffuseurs électriques d'arômes ; on met en contact quelques gouttes d'HE avec un peu d'eau.
- La méthode passive (poterie poreuse) est peu efficace
- Le brûle-parfum est également utilisé mais il faut le surveiller pour que la chaleur (lampe ou bougie) ne dégrade pas les propriétés de l'HE.

Toxicité générale: usage interne

Les huiles essentielles sont liposolubles et présentent beaucoup d'affinité pour les lipides de l'organisme dans lesquels ils peuvent s'accumuler et notamment dans le Système Nerveux Central; elles sont également irritantes (brûlures, ulcérations...).

Les jeunes enfants sont plus sensibles car leur système de détoxification est immature. Pour cette raison la Commission Européenne a décidé en janvier 2012 de la contre-indication des dérivés terpéniques et HE en renfermant -utilisés en suppositoires ou par voie cutanée ou inhalés- chez les enfants de moins de 30 mois et chez les autres enfants présentant des antécédents d'épilepsie et de convulsions fébriles ou des antécédents récents de lésions ano-rectales.(voir site de l'EMA)

Toxicité: usage interne

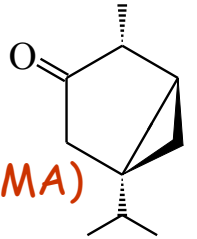
● Neurotoxicité (convulsions)

1. due aux HE renfermant des *cétones bicycliques*

➤ essences de *thuya, absinthe, sauge, tanaïsie*

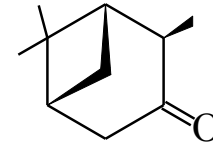
⇒ α -thuyone (DL₅₀ 0,5 g/kg de rat)

⇒ Max de 5 mg/j 2 semaines chez les humains adultes (EMA)



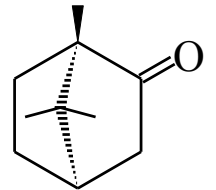
➤ essence d'*hysope*

⇒ pinocamphone,



➤ essences de *sauge d'Espagne* et *camphrier*

⇒ camphre (DL₅₀ 1,5 g/kg de rat)



2. apparait aussi avec *d'autres HE* qui ne renferment pas de tels constituants

(*essences d'eucalyptus, menthe, clou de girofle...*)

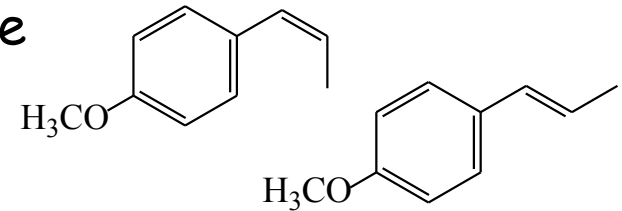
Toxicité: usage interne

● S.N. central (hébétude)

☛ HE d'anis vert, fenouils et de badiane de Chine

⇒ Le *Z* ou *cis*-anéthole est très toxique
(foie - SNC) (DL50 : 0,1 g/kg de rat)

⇒ Le *E* ou *trans*-anéthole est
20 fois moins toxique (DL 50: 2,1 g/kg de rat)



cis et trans-anéthole

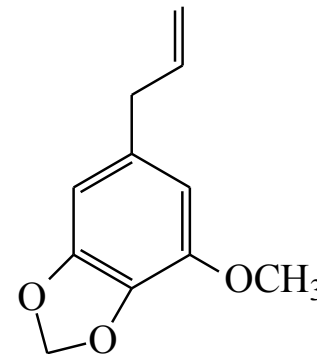
Exigences de la Ph.Eur. pour ces HE

- *cis*-anéthole : 0,1 à 0,4 %
(anéthole de synthèse en renferme bcp)
- *trans*-anéthole : 87 à 94 %

● S.N. central (psychotropes)

☛ HE de muscade et de persil...

⇒ myristicine et/ou apiole



Myristicine

Toxicité: usage interne

- Anémie hémolytique, hématurie, ictère

HE de "wintergreen" (salicylate de méthyle) et de menthe poivrée (menthol) chez les patients souffrant de déficit en G6PD

- Irritation gastro-intestinale et hématuries

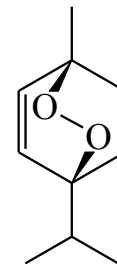
- HE de *térébenthine* et de *genévrier* → pinènes,
- HE de "wintergreen" → salicylate de méthyle

- Irritation gastro-intestinale et avortements

- essence de *sabine* → acétate de sabinyle,
- de *rue* → méthylnonylcétone

- Irritation gastro-intestinale, surdité...

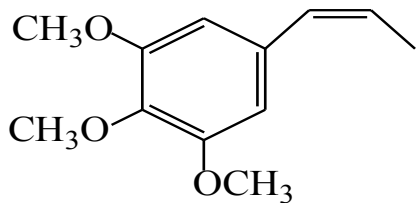
- essences de *chénopode* et de *boldo*
→ ascaridole



Toxicité chronique: effets cancérigènes (observés chez les rongeurs)

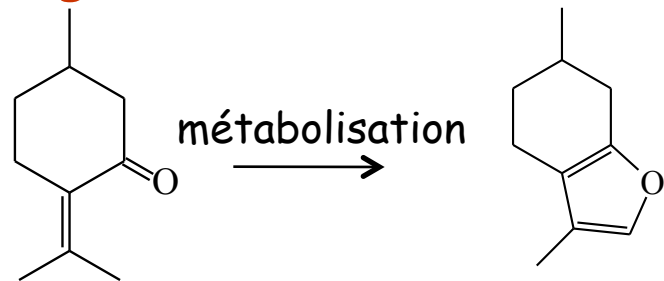
β -Asarone

Max 115 μ g/j



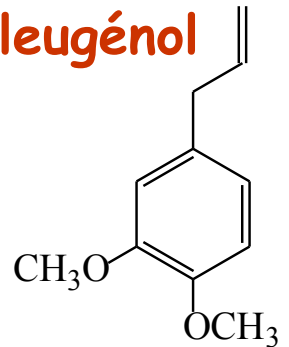
(acore) intestins

Pulégone \rightarrow Menthofurane



(menthe pouliot (90%) foie
après métabolisation en menthofurane

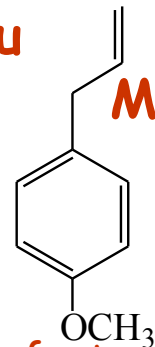
Méthyleugénol



(basilic CT et piment de la Jamaïque)

foie, estomac...

Estragole ou



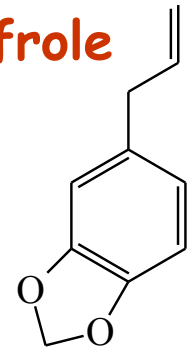
Méthylchavicole

max 0,05mg/kg alim

à éviter chez enfants et femmes enceintes

(basilic CT et estragon) foie

Safrole



(sassafras) foie

Toxicité: usage externe (1)

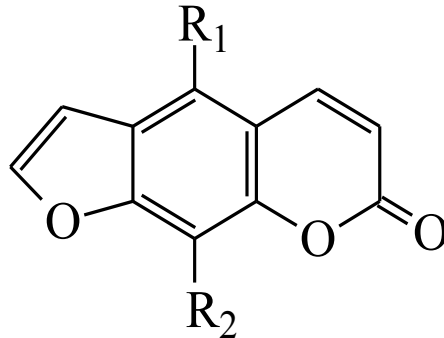
● Irritation:

- **Attention** car les HE sont également irritantes pour la peau et encore davantage pour les muqueuses. Elles ne doivent jamais être utilisées à l'état pur en usage cutané !
- Des **doses léthales** ont été établies sur les lapins. Elle sont en général **> 5g/kg**.
- Parmi les **plus irritantes**, on trouve les HE de Cannelle de Chine et de Ceylan qui devront toujours être très diluées.
- Parmi les **moins irritantes**, on trouve les HE de lavande, *Eucalyptus globulus*, *E. citriodora*, géranium rosat, feuille de camphrier, menthe poivrée, orange douce, patchouli, romarin, bois de rose, santal, ylang-ylang qui pourront être utilisées à une concentration de 10% dans le produit fini.

Toxicité: usage externe (2)

● Photosensibilisation

- Les substances responsables sont des **furocoumarines linéaires** (psoralène, bergaptène, xanthotoxine...) qui stimulent la formation de mélanine et l'apparition à trop forte dose de dermatites (adduits avec ADN!)



| | | |
|--------------|---------------|---------------|
| Psoralène | $R_1 = H$ | $R_2 = H$ |
| Bergaptène | $R_1 = OCH_3$ | $R_2 = H$ |
| Xanthotoxine | $R_1 = H$ | $R_2 = OCH_3$ |

Essences de bergamote, citron vert, orange amère, mandarine, angélique, persil, céleri, graines de carotte

- Eviter l'exposition au soleil (UV-A longs) **si > 0,4% d'essence de bergamote dans produit fini (IFRA: Association internationale des Fragrances)**

Toxicité: usage externe (3)

- Allergie:

- L'allergie aux parfums et aux HE est le plus grand problème de l'aromathérapie car elle touche 1 à 2 % de la population! Il s'agit d'une **allergie de contact** (dite de type IV) retardée .
- **Symptômes variés:** rush cutané, dermatite, irritation oculaire, difficultés respiratoires, nausées...
- **Presque toutes les HE sont concernées:**
 - seules les HE de cèdre (*Juniperus*) de Virginie, myrrhe, patchouli et santal blanc ne renferment aucune de ces substances!
 - L'HE de **Cannelle de Chine** est la plus sensibilisante de toutes selon la littérature

Toxicité: usage externe (3)

- Sensibilisation (allergie):

- La législation européenne impose un étiquetage au niveau des **cosmétiques pour 16 substances** présentes (>0,01%) notamment dans les HE:

- **6 dérivés terpéniques:** citral, citronellol, farnésol, géraniol, limonène et linalol

- **10 dérivés aromatiques** (voie des shikimates) : alcool anisique, alcool benzylique, benzoate- , cinnamate- et salicylate de benzyle, alcool et aldéhyde cinnamique, coumarine, eugénol et isoeugénol

Interactions médicamenteuses

- Déconseiller les HE d'ail, oignon, clou de girofle, wintergreen chez les patients sous anticoagulants
- Déconseiller les HE riches en anéthole (anis, fenouils) ou en citral (citronnelle, mélisse..) chez des patients sous thérapie hormonale oestrogénique
- Déconseiller les HE riches en menthol chez les patients prenant des antagonistes calciques
- Ne pas dispenser des capsules gastro-résistantes aux patients sous antiacides et/ou IPP

Contre-indications générales

Récapitulatif



- **Hypersensibilité (allergie)** à l'HE ou à un de ses constituants
- **Nourrissons** et jeunes enfants de moins de 30 mois, vu l'immaturation des organes, l'accumulation des HE et le manque de données
- **Grossesse et allaitement**: par précaution à l'égard du fœtus ou du nourrisson
- **Patients asthmatiques**: les irritations du système respiratoire peuvent déclencher des crises
- **Patients épileptiques**: vu les nombreuses atteintes du SNC par les HE et leur accumulation dans l'organisme
- **Patients déficitaires en G6PD**: éviter HE renfermant salicylés ou menthol
- **Patients souffrant de glaucome ou d'hyperplasie de la prostate**: éviter HE renfermant une proportion élevée de citral

Précautions à rappeler aux patients

Récapitulatif

- Conserver les HE dans des flacons étanches et à l'abri des enfants (capuchons inviolables)
- Respecter les posologies habituellement exprimées en gouttes en utilisant un **compte-gouttes calibré** (1 goutte: environ 20 mg)
- Ne jamais appliquer de l'HE pure sur la peau
- Ne jamais avaler de l'HE non diluée au préalable ou adsorbée sur un support
- Ne pas encourager l' utilisation des diffuseurs d'HE durant le sommeil surtout en présence de jeunes enfants ou de femmes enceintes ou allaitantes

Précautions à rappeler aux patients

Récapitulatif

- Eviter de s'exposer au soleil après l'usage d'une huile renfermant des furocoumarines (>15 ppm de bergaptène)
- Ne pas prolonger les traitements par suppositoires au-delà de 3 jours vu les risques d'accumulation des HE dans les tissus et les risques de brûlures rectales
- Eviter le contact avec les yeux et les muqueuses; en cas d'accident, utiliser une huile végétale pour nettoyer la zone
- En cas de surdosage oral, ne pas faire vomir mais contacter un centre anti-poisons ou l'hôpital le plus proche

Principales références

- Lis-Balchin M. 2006, **Aromatherapy Science - A guide for healthcare professionals**- Pharmaceutical Press London, 462 pages ISBN 0-85369-578-4
- Raynaud J. 2006, **Prescription et conseil en aromathérapie**- Editions Tec et Doc, Lavoisier, Paris, 247 pages ISBN 2-7430-0873-3
- Teuscher E., Anton R., Lobstein A. 2005, **Plantes aromatiques - Epices, aromates, condiments et huiles essentielles** Editions Tec et Doc, Lavoisier, Paris, 522 pages ISBN 2-7430-0720-6
- Direction de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé du Conseil de l'Europe 2013, **Pharmacopée Européenne - Huitième édition**- mise en application en 2014
- Bruneton J. 2010 **Pharmacognosie- Phytochimie, Plantes Médicinales** 4e édition Tec et Doc , Lavoisier, Paris
- Frédérich M., Tits M., Angenot L. 2011-2012- **Cours de Pharmacognosie** 3 Tomes - 3e année de bachelier en sciences pharmaceutiques- Editions de l'Université de Liège



Il m'est très agréable de remercier les collègues d'Oujda pour leur accueil et Mme le Pr Monique TITS pour sa précieuse collaboration et ses conseils judicieux.

