THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 04/02/2021 Par M. DUQUESNE Romain

Titre
L'alternative aux antalgiques opiacés par l'aromathérapie

Membres du jury:

Président : GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : SAHPAZ Sevser, Professeure de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : DEVISE Denis, Docteur en Pharmacie, Pharmacie la Croix d'Or Laventie



Faculté de Pharmacie de Lille



Université de Lille

Président : Jean-Christophe CAMART

Premier Vice-président : Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation : Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche : Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales : François-Olivier SEYS

Vice-président stratégie et prospective Régis BORDET Vice-présidente ressources Georgette DAL

Directeur Général des Services : Pierre-Marie ROBERT Directrice Générale des Services Adjointe : Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen:

Vice-doyen et Assesseur à la recherche:

Assesseur aux relations internationales:

Bertrand DÉCAUDIN
Patricia MELNYK
Philippe CHAVATTE

Assesseur aux relations

avec le monde professionnel : Thomas MORGENROTH

Assesseur à la vie de la Faculté : Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie : Benjamin BERTIN
Responsable des Services : Cyrille PORTA
Représentant étudiant : Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sonhie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière





Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX Tel.: 03.20.96.40.40 - Télécopie: 03.20.96.43.64 http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

En premier lieu, je tiens tout d'abord à remercier particulièrement la Professeure Sevser SAHPAZ de m'avoir accompagné et conseillé dans cette thèse, d'avoir consacré un peu de votre temps pour finaliser ma thèse.

Puis, je tiens à remercier le Professeur Bernard GRESSIER de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse et de m'avoir apporté son expertise pour finaliser cette thèse.

Pour finir, je tiens à remercier le Docteur Denis DEVISE, de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour tout le temps que vous avez passé pour m'apprendre ce beau métier de pharmacien d'officine.

Je remercie également ma mère, Florence AUBRY, d'avoir toujours été présente pour moi dans mes études et de m'avoir apporté tout ce dont j'avais besoin pour devenir ce que je suis aujourd'hui.

Je remercie mon amie, Lisa WATERLOT, de m'avoir soutenu et accompagné dans la thèse. Merci d'avoir pris du temps pour écouter ma soutenance, merci de faire partie de ma vie.

Je voudrais remercier le Docteur Philippe COURRÈGES, mon oncle, d'avoir apporté son expertise, son analyse afin d'améliorer ma thèse. Merci du temps que tu as passé pour mon travail, merci de faire partie de mon proche entourage.

Je remercie toute l'équipe de la pharmacie la Croix d'Or à Laventie, de m'avoir aidé à apprendre ce métier et de m'avoir accompagné tout au long de mes études. Merci de prendre régulièrement de mes nouvelles, j'espère avoir la chance de retravailler avec l'une de vous plus tard.

Je remercie toute l'équipe de la pharmacie Willaume de m'avoir accueilli, de continuer ma formation de pharmacien et de m'avoir aidé dans l'amélioration de ma soutenance de thèse.

Un grand merci à toutes les personnes qui m'entourent et qui m'ont encouragé depuis le début de mes études afin de devenir docteur en pharmacie d'officine.

Un grand merci à la vie, qui me permet d'être ce que je suis aujourd'hui et de faire ce que j'ai toujours voulu faire, aider les autres.

Sommaire

1.	Introduction	1
2.	La Douleur	2
	2.1.Voies de la douleur	2
	2.2.Différents types de douleur	18
	2.3.Médicaments de la douleur	26
	2.4.Etats des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes	35
	2.5. Description des spécialités pharmaceutiques des morphiniques faibles	37
	2.6.Comment bien prescrire les antalgiques opioïdes ?	45
3.	L'Aromathérapie	47
	3.1.L'Histoire des huiles essentielles	47
	3.2.Réglementation des huiles essentielles	52
	3.3.Critères de qualité des huiles essentielles	58
	3.4.Mode d'obtention des huiles essentielles	64
	3.5.Composition chimique des huiles essentielles	67
	3.6.Voie d'administration	75
	3.7.Toxicité des huiles essentielles	78
4.	Description des huiles essentielles antalgiques et anti-inflammatoires	82
	4.1.Eucalyptus citronné	82
	4.2.Gaulthérie couchée	84
	4.3.Menthe poivrée	87
	4.4.Lavande officinale	89
	4.5.Romarin à camphre	91
	4.6.Eucalyptus globuleux	93
	4.7.Clou de girofle	94
5.	Conclusion	96
6.	Bibliographie	97
7	Annexes	103

1. Introduction

C'est dans les années 1930 que René Gattefossé, chimiste français, inaugura le terme "d'aromathérapie" pour désigner les pratiques médicales utilisant les huiles essentielles. Victime d'un accident de laboratoire lié à ses recherches en parfumerie, il avait pu constater sur lui-même les vertus antiseptiques et cicatrisantes de l'huile essentielle de lavande. Bien avant lui, pendant des millénaires, les plantes, brûlées ou mises à infuser ou à macérer dans des huiles végétales, avaient servi aussi bien à honorer les dieux à l'époque des pharaons qu'à parfumer les corps à l'époque de Louis XIV [1]. Appelées huiles essentielles, ces préparations furent aussi utilisées pour combattre les maladies et calmer les douleurs.

De nos jours, pour prendre en charge une pathologie, le pharmacien délivre en règle des molécules dites actives, essentiellement nées de la chimie. Mais le retour à la nature - ou à la naturalité - survenu ces dernières années a conduit à une demande accrue de produits végétaux naturels. Leur utilisation thérapeutique fait partie des médecines douces, terme rassurant trop souvent galvaudé, qui occulte en partie l'information sur le potentiel toxique de certaines huiles essentielles, et peut par exemple conduire à omettre de les utiliser diluées ainsi qu'elles doivent généralement l'être, ou à négliger de recourir aux conseils de professionnels de santé [2].

Contemporain de la vague naturopathe, le besoin d'une amélioration significative de la prise en charge de la douleur se faisait sentir. L'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP), définissait cette dernière comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ». Elle en faisait donc une entité plus complexe que la simple réponse à une stimulation de récepteurs. De ce fait, la douleur associe quatre composantes intimement intriquées et indissociables [3]

- la composante sensori-discriminative, encore appelée nociception, qui correspond à l'ensemble des mécanismes participant au décodage de la douleur; Ils en définissent à la fois la qualité (brûlure, pigûre, torsion ...), l'intensité, la localisation et les irradiations,
- la composante émotionnelle, qui permet au patient de caractériser sa douleur en reconnaissant son caractère désagréable, pénible ou insupportable,
- la composante cognitive, qui regroupe les processus mentaux qui influencent la perception de la douleur, ainsi que les comportements qu'elle induit. Elle donne à la douleur son sens, sa valeur. Elle permet de l'interpréter. Elle est propre à chaque patient,
- la composante psycho-sociale, elle aussi individualisée, qui représente l'ensemble des manifestations verbales et non verbales observées chez le patient douloureux.

Plus accessoirement, la douleur est influencée par des facteurs mémoriels (rappel des douleurs antérieures), culturels, spirituels, ainsi que par des mécanismes permettant de l'affronter. Enfin, elle est impactante pour l'entourage du patient.

Au total, plus que le simple aboutissement d'un système linéaire de transmission sensorielle, la douleur est un phénomène dynamique résultant d'interactions continues entre des systèmes complexes, et dont le ressenti est individuel [4].

Le but de ce travail est d'évaluer la crédibilité de l'aromathérapie en tant qu'alternative aux antalgiques opiacés. Une première partie fera le point sur la physiologie de la douleur et les différents types de douleur. Elle en esquissera la prise en charge médicamenteuse. Une seconde partie retracera l'histoire de l'aromathérapie et précisera la législation qui l'encadre, la classification chimique et les procédés de fabrication des substances auxquelles elle fait appel, ainsi que les propriétés thérapeutiques des produits utilisés. Une troisième et dernière partie définira la place des huiles essentielles dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur, et tentera de déterminer si elles peuvent constituer une alternative aux antalgiques de palier II, parfois utilisés à mauvais escient.

2. La Douleur

2.1. Voies de la douleur

Avant d'être complètement assimilée, une sensation douloureuse doit passer par trois étapes :

- un protoneurone la conduit de la périphérie à la moelle,
- un deutoneurone la conduit de la moelle à l'encéphale,
- un neurone tertiaire la conduit dans les structures encéphaliques.

Le message douloureux est élaboré à partir d'une stimulation sensorielle de forte intensité susceptible de remettre en cause l'intégrité de l'organisme [5]. Il emprunte deux voies :

- la voie de la sensation, principalement constituée de neurones Aδ myélinisés.
 Partant de la périphérie, elle transite par la moelle épinière, rejoint le thalamus latéral par le faisceau néo-spino-thalamique, puis les aires S1 et S2 du cortex sensitif. Elle véhicule la douleur immédiate et localisée,
- la voie de l'émotion et du comportement, constituée de neurones C amyéliniques. Elle part elle aussi de la périphérie, passe par la moelle épinière, rejoint le tronc cérébral, puis le thalamus médian, les structures limbiques et le cortex frontal. Elle véhicule la douleur tardive, lente et diffuse.

2.1.1. De la périphérie à la moelle

Quatre sortes de sensation sont d'origine périphérique : le tact, la sensibilité profonde ou proprioception (perception consciente ou non de la position dans l'espace des différents segments de son corps), les sensations thermiques (chaud et froid) et enfin la nociception. Cette dernière est la composante sensori-discriminative de la douleur.

Toute lésion tissulaire génère un message douloureux (ou nociceptif). Ce dernier excite des récepteurs périphériques spécifiques appelés nocicepteurs (figures 1 et 1 bis). Les nocicepteurs sont situés à l'extrémité libre d'un neurone périphérique sensitif, d'un protoneurone ou d'un neurone primaire. Sans activité spontanée, le protoneurone a un seuil de réponse élevé qui ne le fait réagir qu'à des stimulations nociceptives intenses et répétées. On trouve des nocicepteurs sur toute la surface du corps, des muscles, des tendons et des viscères, à l'exception du cerveau qui est insensible à la douleur.

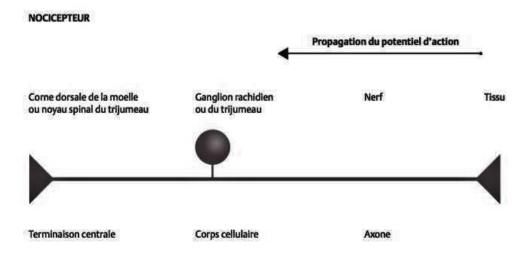


Figure 1 : Le protoneurone [7]

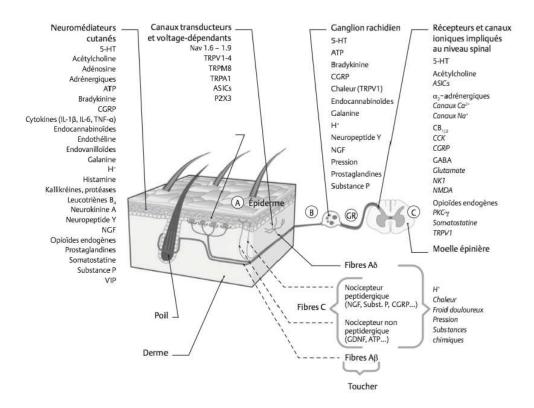


Figure 1bis: protoneurone, neuro-modulateurs et canaux ioniques [7]

Il y a cinq types de récepteurs :

- les mécanorécepteurs, sensibles aux pressions excessives et aux déformations mécaniques. Ils sont présents au niveau de la peau, de la capsule des organes pleins, des muscles, des viscères creux, des parois vasculaires et des structures péri-articulaires,
- les thermorécepteurs, essentiellement cutanés, sensibles aux températures extrêmes,
- les chémorécepteurs, sensibles à une grande variété de molécules parmi lesquelles la capsicaïne, l'acoléïne, les toxines d'araignée, certains ligands endogènes et certains acides gras provenant de modifications des tissus internes,
- les récepteurs polymodaux, les plus nombreux, sensibles à la fois à la température et aux effets mécaniques,
- les nocicepteurs silencieux ou endormis, qui ne répondent pas directement à un stimulus douloureux, mais réagissent à l'inflammation peri-lésionnelle.

Les nocicepteurs sont des neurones qui permettent de répondre de manière sélective aux stimuli produits par les lésions tissulaires. Ils sont constitués de plusieurs fibres ayant des caractéristiques différentes, présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau I : Caractéristiques des fibres nociceptives

Types de fibres	Myélinisation	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
Aa	+++	10 - 25	60 - 100	Fibres motrices
Aß	++	4 - 12	20 - 100	Fibres sensorielles : toucher, pression
Αγ	++	4 - 8	20 - 80	Fibres proprioceptives
Αδ	+	1 - 6	5 - 25	Douleur, température
В	+	<3	3 - 15	SNA, fibres pré- ganglionnaires
С	0	0,3 - 2	0,2 - 2,5	Douleur, température, SNA, fibres postganglionnaires

Le corps du protoneurone est situé dans les ganglions spinaux, le ganglion trijumau et la capsule de Glisson. Les fibres sont de deux sortes :

- Des fibres Aδ, myélinisées, très présentes dans les thermorécepteurs et les mécanorécepteurs. D'un diamètre de 1 à 6 μm, elles conduisent le potentiel d'action à une vitesse comprise entre 5 et 20 m.sec⁻¹ et sont responsables du premier temps de la douleur ressentie, qui est aigüe et intense,
- Des fibres C, amyéliniques, plus présentes dans les récepteurs polymodaux. D'un diamètre de 0,3 à 2 µm, elles conduisent le potentiel d'action à une vitesse comprise entre 0,2 et 2,5 m.sec⁻¹ et sont responsables, dans un second temps, de la douleur ressentie, qui est moins intense, plus sourde et plus prolongée.

Les nocicepteurs sont d'abord excités par le stimulus que génère toute lésion tissulaire dès sa survenue, qu'elle soit d'origine cutanée, ostéo-articulaire, musculo-tendineuse, viscérale ... Ils sont ensuite excités secondairement par une soupe inflammatoire constituée de substances dites algogènes, qui décodent le stimulus et le reconnaissent comme nociceptif : c'est ce que l'on appelle la **transduction**.

La soupe est produite et libérée par une action synergique des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires et mastocytes), des macrophages et des fibres afférentes (figure 2). Elle est essentiellement composée :

- d'ions K+ et H⁺
- de sérotonine libérée par les plaquettes,
- de bradykinine qui, en sus de son action directe pro-nociceptive, induit une cascade d'effets, avec libération d'autres médiateurs à partir des tissus lésés, des plaquettes, des mastocytes, des fibres sympathiques et des terminaisons afférentes, et avec augmentation la perméabilité vasculaire. Les médiateurs les plus importants sont les endorphines (morphiniques endogènes secrétés en cas de stress par le cerveau et l'hypothalamus), le NGF (Nervous Grouth Factor), l'ATP et les protéases. La bradykinine favorise de surcroît la vasodilatation et le chémotactisme leucocytaire,
- de prostaglandines, qui ne sont pas algogènes, mais sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances en abaissant leur seuil d'activation,
- d'histamine, issue de la dégranulation des mastocytes. Elle est d'abord prurigineuse, puis douloureuse.

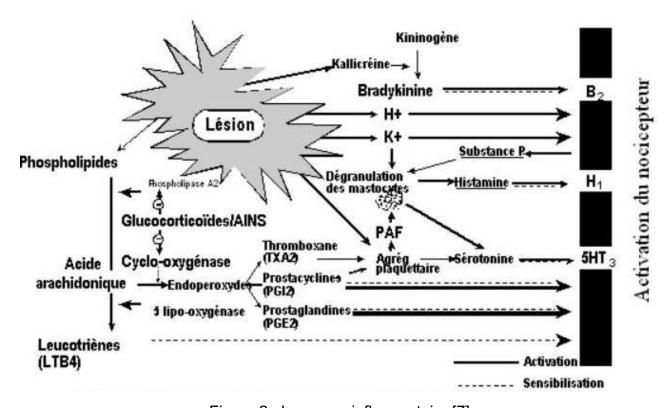


Figure 2 : La soupe inflammatoire [7]

Le message nociceptif initial est alors amplifié par deux mécanismes d'hyperalgésie (figure 3) :

• l'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés. Les substances libérées augmentent l'inflammation au niveau lésionnel. L'inflammation provoque une modification de la perméabilité des canaux membranaires vis à vis des ions.

- Elle entraîne une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie), voire une activité spontanée,
- l'hyperalgésie secondaire concerne les tissus sains péri-lésionnels. Elle est dite en tache d'huile. Les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone encore appelé inflammation neurogène. Il correspond à la libération en périphérie des neuropeptides algogènes (substance P, CGRP, neurokinine A) présents dans le ganglion rachidien. Ces neuropeptides circulent par voie antidromique le long des fibres nociceptives activées. Ils sont libérés au niveau du site lésionnel ainsi qu'à la périphérie de la lésion initiale et vont intéresser progressivement tous les tissus sains adjacents. Par modification de la perméabilité aux ions des canaux membranaires, le signal nociceptif est là encore amplifié.

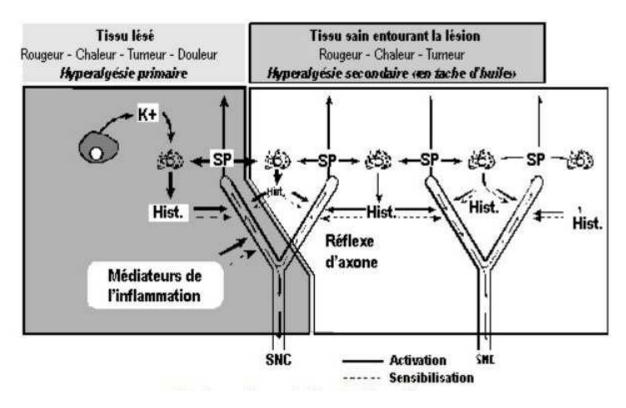


Figure 3 : Hyperalgésie primaire, hyperalgésie secondaire et réflexe d'axone [7]

Le message nociceptif amplifié gagne alors la moelle épinière : c'est la transmission. Elle se fait grâce à la dépolarisation de la terminaison libre du protonoeurone. La dépolarisation modifie le potentiel de membrane des canaux sodiques et potassiques voltage-dépendants. Les canaux s'ouvrent et se ferment, permettant ainsi des échanges de sodium et de potassium entre l'intérieur et l'extérieur du protoneurone, ce qui génère un potentiel d'action qui va progresser tout au long de la fibre jusqu'à atteindre la moelle. Il supporte le message nociceptif. Son arrivée au niveau médullaire provoque une entrée de calcium, responsable de la libération de nombreux neuro-modulateurs et molécules de signalisation.

2.1.2. De la moelle à l'encéphale

Les protoneurones se regroupent à proximité de la moelle pour former le ganglion rachidien postérieur qui assure l'interface entre la périphérie et la moelle. Il abrite la synapse entre le protoneurone et le deutoneurone (second neurone de la voie), dont le corps est situé à l'apex de la corne médullaire dorsale, au sein des lames I, II et V de la substance gélatineuse de Rexed (figure 4). La synapse fonctionne par l'intermédiaire de nombreux médiateurs.

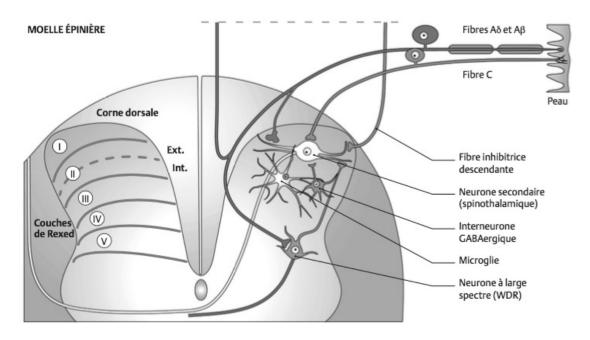


Figure 4 : Connexion des neurones périphériques de la corne dorsale de la moelle [7]

Les principaux médiateurs pour les mécanorécepteurs, thermorécepteurs et chemo-récepteurs sont le glutamate et la substance P (peptide de la classe des tachykinines contenu dans les fibres afférentes primaires, les interneurones et les fibres descendantes). La substance P excite un récepteur spécifique, le récepteur à la neurokine 1 (NK-1), situé après la synapse (Figure 5).

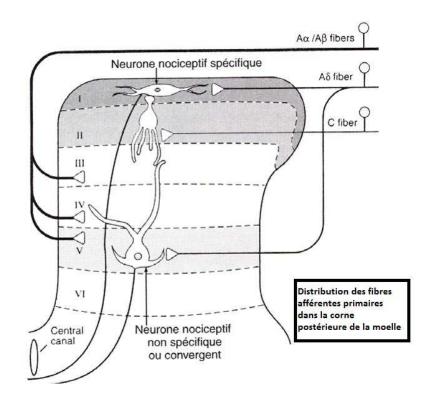


Figure 5 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne médullaire postérieure [7].

Le glutamate excite de nombreux types de récepteurs : N-méthyl-D-aspartate (NMDA), α -amino3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA) et kainate. Les récepteurs NMDA jouent un rôle essentiel dans la modulation des douleurs chroniques en amplifiant le stimulus au niveau médullaire et thalamique lorsque le signal nociceptif se prolonge. Les récepteurs AMPA et kainate sont impliqués dans la transmission excitatrice rapide. Pour les récepteurs polymodaux, les principaux médiateurs sont l'acide γ -hydroxy-butyrique (GABA) et l'enképhaline.

Les deutoneurones sont de deux types :

- les deutoneurones spécifiques situés dans les lames I et II. Formés exclusivement de fibres Aδ, et C, ils ne s'activent qu'à partir d'un certain seuil de stimulation. Les fibres Aδ, empruntent le cordon médulllaire postérieur pour rejoindre le noyau gracile de Groll et le noyau cunéiforme de Burdach au niveau du bulbe rachidien.
- les deutoneurones non spécifiques situés dans la lame V. Ils reçoivent des informations à la fois nociceptives et non nociceptives en provenance de la peau, des muscles et des viscères : c'est le phénomène de convergence viscéro-somatique. Le phénomène de convergence explique les sensations de douleur projetée : dans les conditions habituelles, le deutoneurone est activé quasi exclusivement par des stimuli nociceptifs cutanés ; dans des conditions pathologiques, il est activé par des nocicepteurs viscéraux et l'information est alors interprétée comme provenant des territoires cutanés qui en sont

habituellement à l'origine (exemple : la douleur angineuse ressentie au niveau de la face interne du bras gauche).

Les fibres des deutoneurones ne se destinent pas qu'à un seul étage. Au niveau de son propre métamère, chacune d'entre elles se divise en branches ascendantes et descendantes qui cheminent par le tractus dorsolatéral de Lissauer en moyenne sur cinq niveaux adjacents, ce qui génère notamment l'élaboration de réflexes spinaux plurisegmentaires.

Des chaînes d'interneurones appelés neurones associatifs intraspinaux, essentiellement situés dans la lame II, organisent des circuits vers les motoneurones des muscles fléchisseurs des membres, générant ainsi les réflexes spinaux de retrait douloureux en flexion. Ils organisent aussi des circuits vers la zone intermédiaire végétative de la moelle épinière, à l'origine des réflexes végétatifs spinaux à la douleur.

Les deutoneurones gagnent ensuite la commissure grise ventrale, en avant du canal de l'épendyme, par la voie dite lemniscale intégrée à la colonne dorsale de la moelle. Ils franchissent la ligne médiane pour rejoindre le cordon antéro-latéral de l'autre côté : c'est la décussation de Dejerine. Les deutoneurones décussés constituent le faisceau spinothalamique, situé dans la substance blanche, qui regroupe 80 à 90% du contingent des fibres nociceptives. Le rôle et la destination des 10 à 20% de fibres restants sont encore discutés. Le faisceau spinothalamique se divise en deux :

- le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique, médian, composé de fibres lentes de petit calibre aux nombreux relais synaptiques. Il se projettera de façon diffuse sur les structures encéphaliques, sans somatotopie précise. Il véhicule un message d'alarme et d'éveil et supporte la composante affective et cognitive de la douleur,
- le faisceau néospino-thalamique, latéral, composé de fibres rapides, paucisynaptiques, issu principalement des lames I et V. Il se projettera sur le cortex somesthésique, et plus particulièrement sur les aires somesthésiques S1 et S2. Il véhicule des informations sensori-discriminatives provenant essentiellement de fibres périphériques à petit champ récepteur et supporte la composante proprioceptive de la douleur. Il est organisé selon la loi d'empilement des fibres de Kahler : après la décussation de Dejerine, les fibres d'origine sacrée se placent dans la position la plus latérale, tandis que les fibres d'origine cervicale sont dans la position la plus médiale. De dehors en dedans, on trouve donc en premier les fibres issues du membre inférieur, puis celles issues du tronc, et enfin celles issues du membre supérieur.

Les deux faisceaux pénètrent alors dans le bulbe. Ils y sont rejoints par les axones du noyau spinal du nerf trijumeau, composé de 60% de fibres A δ et de 40% de fibres C. (Figure 6)

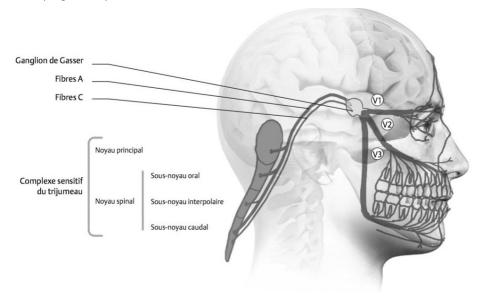


Figure 6 : Le nerf trijumeau [7]

V1 : nerf ophtalmique ; V2 : nerf maxillaire ; V3 : nerf mandibulaire

Le nerf trijumeau résulte de la convergence du nerf ophtalmique, du nerf maxillaire et du nerf mandibulaire, qui portent la sensibilité nociceptive de la face. Ils se regroupent au sein du ganglion trigéminal de Gasser, qui est au nerf trijumeau ce que les ganglions rachidiens postérieurs sont aux autres nerfs spinaux. Le nerf ophtalmique assure également la majeure partie de l'innervation des méninges et des vaisseaux intracérébraux : c'est le système trigémino-vasculaire. Le reste de cette innervation provient des premières et secondes racines cervicales, ainsi que d'un contingent efférent sympathique et parasympathique. Les fibres du trijumeau cheminent ensuite jusqu'au tronc cérébral où elles forment le complexe sensitif du nerf trijumeau, qui transmet les signaux nociceptifs au cortex, à l'amygdale cérébelleuse ou à l'hypothalamus, après relais dans le thalamus, la réticulée bulbaire, le noyau parabrachial et le noyau du faisceau solitaire. Le complexe sensitif comporte deux noyaux :

- le noyau principal,
- le noyau spinal, lui même divisé en trois sous-noyaux : le sous-noyau oral, le sous-noyau interpolaire et le sous-noyau caudal. Ce dernier est le principal relais des informations nociceptives et thermiques. Il envoie les signaux nociceptifs aux noyaux ventro-postéro-médian et postérieur du thalamus par le faisceau trigemino-thalamique [6,7].

Les fibres nerveuses dans les douleurs aiguës bien localisées sont les fibres Aδ, ces fibres sont des mécano-nocicepteurs, qui interviennent dans des douleurs mécaniques, facilement « repérables ». Alors que dans les douleurs mal localisées, ce

sont les fibres C qui interviennent. Les fibres C sont des nocicepteurs polymodaux, c'est à dire qu'ils répondent à des stimulis mécaniques, thermiques et chimiques.

les signaux nociceptifs sont contrôlés en permanence par un système activateur et par un système inhibiteur : c'est la **modulation**. Au niveau médullaire, le système activateur fait appel à la nociceptine, au neuropeptide SF et aux cholécystokinines (CCK), peptides facilitateurs de la douleur et inhibiteurs des opiacés.

Le système inhibiteur est appelé le gate control (portillon). Il est expliqué par la théorie de Melzack et Wall qui repose sur l'arrivée simultanée dans la corne postérieure d'influx de trois types :

- nociceptifs,
- sensitifs non-nociceptifs (toucher léger, proprioception, massage, stimulation trans-cutanée ...),
- inhibiteurs provenant des faisceaux inhibiteurs descendants.

Les messages sensitifs non nociceptifs et inhibiteurs gênent ou empêchent la progression des signaux nociceptifs venus de la périphérie jusqu'à la moelle. Le blocage se fait dans le premier relais de la voie nociceptive par l'intermédiaire d'interneurones de la substance gélatineuse. Une neuropathie avec déficit en fibres non nociceptives rend le gate control inopérant. Le défaut d'inhibition qui en résulte se traduit par l'apparition des douleurs par excès de nociception ou douleurs de désafférentation (figure 7).

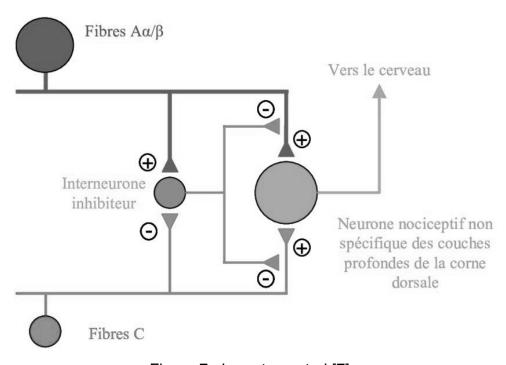


Figure 7 : Le gate control [7]

2.1.3. Au niveau de l'encéphale

Le processus douloureux sera complètement intégré une fois que le signal nociceptif décodé, transporté et modulé aura atteint le cerveau et aura été interprété : c'est la **perception**. Pour ce faire, le deutoneurone gagne le thalamus par le faisceau spino-thalamique. Le thalamus est le relais de toutes les voies sensitives, nociceptives ou non, à destination corticale. C'est là que se situe la synapse entre le deutoneurone et le troisième neurone ou neurone tertiaire. Le thalamus contient le corps du neurone tertiaire, qui se prolonge ensuite aux centres supra-segmentaires par le système latéral et le système médian.

2.1.3.1. Le système latéral

Le système latéral dépend du faisceau neo-spino-thalamique, voie paucisynaptique à conduction rapide responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la nociception. Le faisceau se projette de manière somatotopique sur le noyau ventropostéro latéral du thalamus. Certaines fibres cheminent ensuite plus médialement jusqu'aux noyaux ventro-postéro-médian (ou elles rejoignent un contingent d'origine trijéminale) et postérieur du thalamus [7,8]. Ces deux noyaux vont ensuite se projeter sur différentes aires du cortex somesthésique et recevoir en retour des afférences corticales. Les fibres nociceptives restent anatomiquement séparées des fibres proprioceptives et des fibres du tact. Au niveau cortical:

- le cortex somesthésique primaire reçoit les informations issues des fibres Aδ.
 Elles permettent de percevoir l'intensité et la localisation de la douleur,
- l'aire somesthésique S₁, reçoit les axones issus du noyau thalamique ventropostéro-latéral. Ils se terminent préférentiellement dans la partie antérieure pour les influx d'origine musculo-articulaire et dans la partie moyenne pour les influx d'origine cutanée. La représentation de l'hémicorps controlatéral (homunculus sensitif) n'est pas proportionnelle à la taille réelle des organes, mais à la proportion des nocicepteurs dans chaque organe,
- l'aire somesthésique S₂ reçoit des informations nociceptives en provenance de l'aire S₁ et des noyaux thalamiques,
- le cortex associatif reçoit des signaux venant des fibres C. Il est responsable de l'affect qui entoure la douleur et de l'évaluation de la sensation douloureuse. Il transmet ensuite ses informations au cortex somesthésique, qui permet à l'organisme de faire l'expérience de la douleur et d'élaborer en conséquence les comportements adaptés,
- le cortex préfrontal reçoit des signaux nociceptifs provenant du thalamus, à partir desquels il produit le sentiment désagréable de la sensation douloureuse, le contexte affectif qui l'entoure et une partie du comportement en situation douloureuse.

Le système limbique reçoit l'information nociceptive depuis les cortex orbitofrontal, cingulaire antérieur, insulaire antérieur et depuis l'amygdale temporale. Il intervient dans l'apprentissage et la mémorisation de la douleur, qui permettent l'adaptation comportementale (évitement, fuite, anticipation...) face à une stimulation menaçante. Il participe également à la réaction émotionnelle face à la douleur.

Le tronc cérébral organise avec les noyaux de la substance réticulée et les IIIème, VIIème IXème et Xème paires de nerfs crâniens des réflexes végétatifs à type de tachycardie, de tachypnée, d'augmentation de la pression artérielle et de mydriase.

2.1.3.2. Le système médian

Le système médian dépend du faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique, voie à conduction lente qui véhicule une douleur sourde, mal systématisée, et est responsable des aspects émotionnels, cognitifs et affectifs des douleurs chroniques.

Le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique se projette sans somatotopie sur la substance réticulée, les noyaux intralaminaires du thalamus, l'hypothalamus et le corps strié.

La substance réticulée est le siège d'une activité constante, véritable bruit de fond responsable de l'état de veille permanent du système nerveux central.

Les noyaux intralaminaires se projettent sur le cortex préfrontal et les structures limbiques et diffusent le message nociceptif à de nombreuses régions cérébrales.

L'hypothalamus est à l'origine d'une augmentation de la sécrétion des hormones médullo-surrénaliennes, responsables des réponses neuroendocrines à la douleur.

Enfin, le corps strié induit des réponses motrices semi-automatiques et automatiques lors d'une stimulation douloureuse.

2.1.3.3. Les voies inhibitrices

Elles sont de deux : la voie inhibitrice descendante et le CIDN (Figure 8) :

La voie inhibitrice descendante :

c'est une voie qui gagne chaque étage de la moelle en formant le funiculus dorsal. Elle interagit avec les neurones convergents pour inhiber les influx nociceptifs. Elle serait activée à partir du cortex préfrontal dorsolatéral, relié au cortex cingulaire antérieur par des synapses utilisant des endorphines. Le cortex cingulaire antérieur active finalement la substance grise périacqueducale, puis les noyaux du raphé, le noyau giganto-cellulaire et le noyau réticulé latéral du tractus solitaire. Les modulations complexes qui surviennent sur chacune de ces structures s'ajoutent aux modulations qui naissent beaucoup plus bas, dans la corne dorsale,

les axones de tous ces neurones se réunissent pour former le funiculus dorsolatéral, dont les terminaisons descendent dans la corne dorsale rejoindre les interneurones inhibiteurs. Ces derniers subissent donc une activation d'origine centrale s'ajoutant à l'activation d'origine périphérique qui les amène à libérer des endorphines inhibant les récepteurs spécifiques des afférences nociceptives primaires, diminuant ainsi l'importance du message nociceptif et réduisant les possibilités pour le neurone suivant d'émettre des potentiels d'action en l'hyperpolarisant. L'inhibition, à la fois pré et post-synaptique, est doublement efficace.

Le CIDN (contrôle inhibiteur diffus de la nociception) : il est déclenché par la stimulation nociceptive intense des couches I et V [8,9]. Elle active un chemin descendant qui implique la région stimulée, mais aussi la substance grise périaqueducale, le noyau du raphé médian et les cornes postérieures de la moelle.

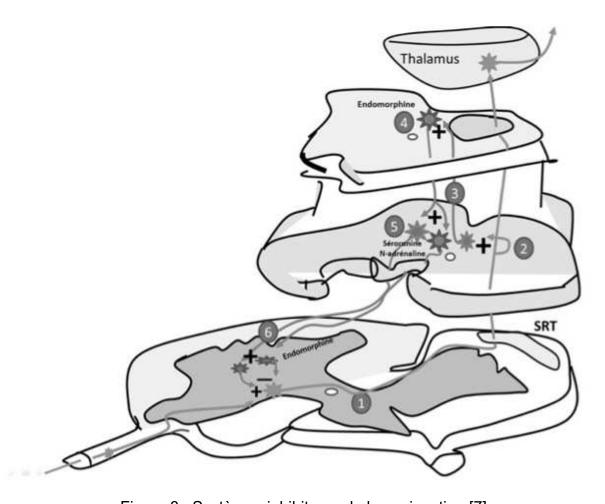


Figure 8 : Systèmes inhibiteurs de la nociception [7]

- 1 : Faisceau ascendants (fibres Aδ et C), 2,3 : CIDN, 4 : endorphines (substances grise péri-aqueducale)
- 5 : sérotonine et noradrénaline, 6 : gate control.

Deux types de neurotransmetteurs, les neurotransmetteurs aminés et les endorphines (opiacés engogènes en provenance du cerveau de de l'hypothalamus), médient le CIDN :

- de nombreux neurones de la région rostro-ventrale du bulbe et du noyau du raphé médian, médiés par la sérotonine (neurotransmetteur aminé), inhibent directement les neurones de la corne dorsale;
- les synapses des lames supérieures de la corne dorsale et surtout de la substance grise périaqueducale sont riches en récepteurs spécifiques. Les endorphines les bloquent et inhibent directement la corne dorsale, ainsi que les terminaux périphériques des neurones afférents nociceptifs. De plus, d'autres neurones contiennent des dérivés d'endorphines (enképhalines, endorphine-β, dynorphines...) pouvant être libérés au besoin à travers tout l'organisme. Ils ont une action inhibitrice centrale directe par diminution des réactions neurovégétatives et psychoaffectives.

En cas par exemple de stress émotionnel ou physique comme une douleur intense ou prolongée, le cerveau et l'hypothalamus synthétisent eux aussi plusieurs sortes d'endorphines : la béta-endorphine, les enképhalines, les dynorphines, l'orphanine FQ, les néo-endorphines et la nociseptine. Elles excitent trois sortes de récepteurs spécifiques, les récepteurs $\mu,\,\delta$ et $\kappa,\,$ au niveau des lames superficielles de la moelle, ainsi que les récepteurs ORL1 au niveau du cerveau et de la moelle. Les récepteurs médient une inhibition de la synapse entre protoneurone et deutoneurone, ainsi qu'une inhibition des potentiels d'action post-synaptiques des deutoneurones. La douleur est ainsi atténuée. Le tableau I montre l'affinité des différentes endorphines pour les différents récepteurs.

Tableau II : affinité des différentes endorphines pour les différents récepteurs (- : aucune; + : faible ; ++ : modérée ; +++ : forte)

	μ	δ	K	ORL-1
ß-endorphine	+++	++	++	-
Leu-enképhaline	+	+++	-	-
Met-enképhaline	++	+++	-	-
dynorphine	++	+	+++	-
Orphanine FQ/nociceptine	-	-	-	+++

Au total, toute lésion tissulaire crée un message nociceptif qui est capté par des récepteurs, spécifiques ou non. Les récepteurs excitent des fibres nerveuses sensitives par le biais de neurotransmetteurs. L'influx qui naît circule le long des fibres.

Codé au cours de la transduction, l'influx emprunte une voie ascendante facilitatrice au cours de la transmission. Il chemine de la périphérie au cerveau en passant par la moelle. Il est modéré au cours de la modulation par le gate control médullaire, par une voie inhibitrice descendante et par le CIDN. Il peut aussi être inhibé par des endorphines. Il parvient à l'encéphale où, au cours de la perception, sont intégrées des composantes affectives et émotionnelles. Il s'agit donc d'un processus complexe aboutissant à l'équilibre entre les composantes sensori-discriminative, émotionnelle, cognitive et psycho-sociale de la douleur (figure 9).

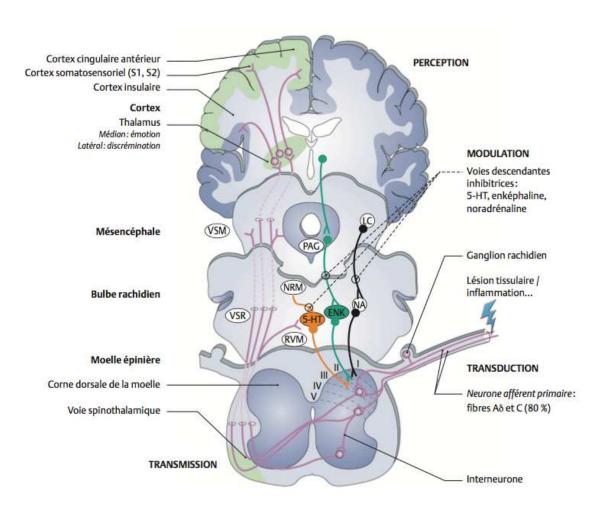


Figure 9 : Schéma général des voies de la douleur [7]

2.2. Différents types de douleur

2.2.1. Classification physiologique

Cette classification distingue la douleur par excès de nociception, la douleur neuropathique et la douleur mixte.

2.2.1.1. Douleur par excès de nociception

C'est la douleur la plus courante. Elle survient lorsque l'intensité du signal nociceptif est suffisamment importante pour parvenir au cerveau. Elle a une fonction d'alarme importante. Elle peut être d'origine somatique, musculo-squelettique, ou viscérale :

La douleur somatique, due notamment à l'activation des nocicepteurs des tissus sous-cutanés, conjonctifs ou musculaires, ainsi que des capsules articulaires, est relativement bien localisée, généralement décrite comme permanente, agaçante, et profonde. Elle s'exacerbe aux mouvements et à la pression. Elle correspond aux traumatismes (chocs, coupures, brûlures, entorses, fractures ...) et est souvent associée aux phénomènes inflammatoires (abcès dentaire, appendicite, conjonctivite ...).

La douleur musculo-squelettique est la plus répandue. Elle intéresse les muscles, les tendons, les ligaments, les cartilages et les articulations. Elle est aigüe lorsqu'elle dure moins de trois mois, chronique quand elle excède cette durée. Chronique, elle affecte la qualité de vie, surtout par la fatigue et la limitation de mouvements qu'elle entraîne. Le mal de dos, lancinant, souvent handicapant, en est l'illustration extrêmement répandue [10]. La fibromyalgie est une cause plus rare [11]. L'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde en sont les deux causes les plus connues.

l'arthrose est la conséquence soit d'un remodelage osseux, soit de l'inflammation ou encore de l'usure d'un cartilage articulaire, que les sollicitations répétitives conduisent à se déshydrater, à s'amincir et à se fissurer. Il devient alors incapable de remplir sa fonction première, qui est d'absorber des chocs et de transmettre des pressions. Une condensation et un durcissement osseux, ainsi que l'apparition d'ostéophytes s'ensuivent souvent, parfois compliqués d'une synovite secondaire à l'issue de débris cartilagineux dans la cavité synoviale. Ainsi agressée, la membrane synoviale irrite les chondrocytes qui libèrent des médiateurs de l'inflammation, eux-mêmes générateurs de nouvelles lésions cartilagineuses [12]. L'arthrose affecte prioritairement les articulations des membres inférieurs, • la polyarthrite rhumatoïde a des causes multiples, qui peuvent être environnementales, hormonales, neuropsychologiques, génétiques ou immunologiques. Elle procède d'une synovite inflammatoire non spécifique avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires (interleukines 1 et 6, TNF-α). L'inflammation provoque une suractivité des récepteurs opioïdes de la membrane synoviale, mais un abaissement plus important du seuil d'activation de ses fibres nociceptives par libération de médiateurs spécifiques (prostaglandines et bradykinine). Il en résulte des douleurs aux mouvements ou à la pression [13].

La douleur viscérale (figure 10) intéresse principalement l'estomac, l'intestin et la vessie, dont les nocicepteurs ont un seuil d'activation bas, ainsi que les méninges. Le rein, les poumons, le cœur et la vésicule biliaire, possèdent des nocicepteurs ayant un seuil d'activation élevé. Ces organes, insensibles aux coupures, aux brûlures et aux pressions, répondent aux tractions, aux distensions, aux spasmes et à l'inflammation [14].

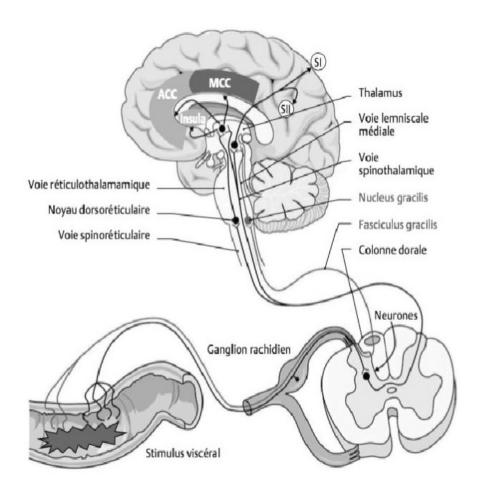


Figure 10 : Les voies de la douleur viscérale [7]

Médiée par des récepteurs localisés dans toutes les viscères à l'exception du cerveau, la douleur viscérale (colite, péritonite, douleur cardiaque ...) est décrite comme lancinante, profonde, et diffuse. Elle est le plus souvent provoquée par une distension marquée et associée à des réactions végétatives (sueurs, nausées, vomissements ...) dues à la réaction réflexe des systèmes sympathique et parasympathique (figure 11).

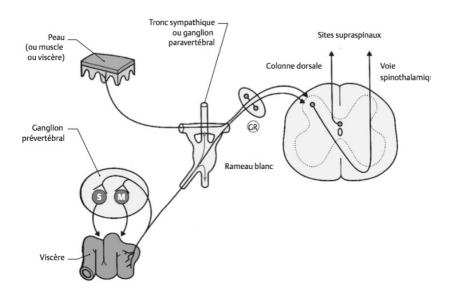


Figure 11 : Innervation sensitive viscérale [7]

2.2.1.2. La douleur neuropathique

Encore appelée douleur de désafférentation, elle n'existe qu'en cas d'atteinte (compression, destruction avec réparation cicatricielle, infiltration néoplasique, modification morphologique ...) ou de dérèglement (apparition spontanée d'une activité anarchique) du système nerveux périphérique et/ou central. Elle témoigne d'une lésion du système somato-sensoriel, qui perturbe le système nociceptif physiologique, dont les mécanismes excitateurs sont très mal modulés en raison d'un dysfonctionnement des contrôles inhibiteurs. Cette insuffisance des mécanismes inhibiteurs de la douleur est due :

- soit à des neuropathies périphériques qui peuvent être reliées à une transformation phénotypique des fibres Aß, à des modifications métaboliques du corps des protoneurones, à une hyperexcitabilité centrale par sensibilisation, à l'altération de la modulation des messages nociceptifs, à des phénomènes de neuro-plasticité, ou enfin à une altération des cellules gliales,
- soit à des neuropathies centrales avec une hypersensibilisation centrale alliée à une désinhibition thermosensorielle.

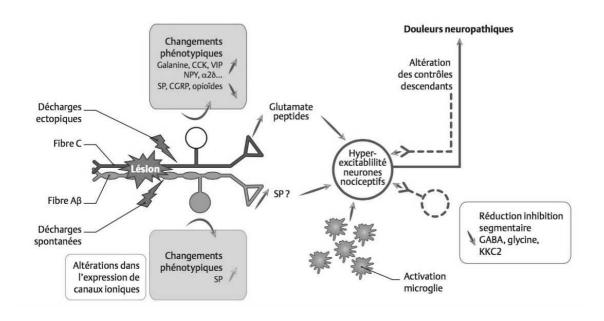


Figure 12 : La douleur neuropathique [7] (CCK : cholécystokinine), CGRP : calcitonin gene related peptid, GABA : acide γ hydroxy-butyrique, KKC : calcium chloride co-transporter, NPY : neuropeptide Y, VIP : vasoactive intestinal peptide)

Souvent difficile à supporter, la douleur neuropathique est décrite comme une sensation de brûlure vive et lancinante, ou encore comme une impression de décharge électrique. Elle survient soit en l'absence de toute stimulation, soit plus souvent lors de stimulations habituellement non douloureuses (effleurement, courant d'air, contact avec un tissu...). Elle est aggravée par le froid ou les émotions. Difficile à soulager, elle répond mal aux antalgiques traditionnels et mieux aux co-analgésiques (antidépresseurs en cas de brûlure ou antiépileptiques en cas de décharge électrique). Elle a rapidement un impact négatif sur le psychisme.

Le tableau III esquisse une classification étiologique des douleurs neuropathiques.

Tableau III : Etiologie des douleurs neuropathiques

Type de	Etiologie		
Douleur			
Neuropathie	Membre fantôme, névralgie post-zostérienne, neuropathie		
périphériques	diabétique, névralgie du V ou du VII trijumeau), vascularite,		
	neuropathie ischémique, plexopathie radique		
Polyneuropathie	Métabolique et nutritionnelle : diabète, alcoolisme, amyloïdose, hypothyroïdie Médicamenteuses : antirétroviraux, cisplatine, ethambutol, isoniazide, nitrofurantoïne, thalidomide, méthylthiouracil, vincristine, métronidazole, taxoïdes Toxiques : acrylamide, arsenic, dinitrophénol, thallium Héréditaires : amyloïdose, maladie de Fabry, maladie de Charcot-Marie-Tooth, neuropathies sensitives et autonomiques Malignes : carcinome, myélome Infectieuses et immunes : maladie de Guillain-Barré, VIH,		
0 1	borréliose		
Syndrome	Lésions vasculaires centrales, sclérose en plaques, lésions		
douloureux	médullaires et cérébrales, syringomyélie, tumeurs, abcès,		
centraux	maladies inflammatoires (syphilis, myélites), épilepsie, maladie de Parkinson		
Cura dina ira a a			
Syndromes douloureux	Type I et Type II		
régionaux			
complexes			
Syndromes	Lombalgie chronique, douleurs cancéreuses		
douloureux			
mixtes			

2.2.1.3. La douleur mixte

Elle comporte une composante nociceptive prédominante et une composante neuropathique.

L'archétype en est la douleur post-opératoire dans laquelle les lésions tissulaires dues à l'intervention chirurgicale provoquent une inflammation localisée, qui se traduit par une douleur continue ressentie à tout moment de la journée [15]. Sa part nociceptive prédominante vient de la stimulation directe des nocicepteurs du site incisionnel (surtout des récepteurs AMPA). Ils activent les fibres $A\delta$ et C. S'ensuivent une hyperalgésie primaire et une hyperalgésie secondaire, comme décrit plus haut. La part neuropathique serait en grande partie le fait d'une ischémie de la zone d'incision, responsable d'une augmentation de la concentration en lactate et d'une diminution du pH au niveau de la peau et des muscles. L'implication probable des récepteurs NMDA

et AMPA [16] expliquerait l'efficacité d'un traitement par antagonistes des récepteurs NMDA.

Les caractéristiques propres aux douleurs nociceptives et neuropathiques sont résumées dans le tableau IV [17] :

Tableau IV : Caractéristiques des douleurs neuropathiques et nociceptives

Caractéristique	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique	
Temporalité	Constante ou intermittente, parfois cyclique	Constante à bouffées paroxystiques occasionnelles	
Description	Spasmes, brûlure, lourdeur	Choc électrique, brûlure vive, piqure, engelure, paresthésies, engourdissement	
Topographie	Locale ou régionale, jamais diffuse	Régionale, étendue ou diffuse	
Facteurs favorisants	Activité intense, parfois inactivité	Amplification par stimulus nociceptif (hyperalgésie) ou non nociceptif (allodynie)	
Exemple de douleur	Fracture, blessure musculo- squelettique, arthrite	Névralgie du V ou du VII, membre fantôme	

2.2.2. Classification temporelle

2.2.2.1. Douleur aigüe

C'est la réponse immédiate à une atteinte tissulaire (brûlure, fracture...). Elle résulte de l'activation des fibres $A\delta$ et C par les nocicepteurs. Très intense, limité dans le temps (moins de 3 mois), ce signal d'alarme disparait (en règle général) avec le traitement de sa cause.

La douleur de la crise migraineuse est l'une des douleurs aigües les plus fréquentes [18]. Elle touche 12 à 15% de la population occidentale, majoritairement des femmes. La répétition des crises en fait même l'un des principaux motifs de consultation en neurologie. La migraine fait partie des douleurs de la sphère orofaciale, classées en trois groupes en 2009 par Woda et Pionchon :

- les douleurs aiguës de maladies infectieuses : sinusites, otites aiguës ...,
- les neuropathies chroniques : état migraineux, névralgie du V, algie vasculaire de la face,
- les douleurs idiopathiques : algie faciale atypique, odontalgie atypique, stomatodynie, arthromyalgies faciales.

Il faut distinguer la migraine sans aura de la migraine avec aura, caractérisée par l'apparition avant la crise de troubles neurologiques transitoires. Elle serait liée à une excitabilité neuronale anormale d'origine génétique probable, modulée par des facteurs environnementaux (hormones, stress, aliments...).

L'aura viendrait d'un dysfonctionnement transitoire du cortex, marqué par une vague lente de dépolarisation des neurones, de l'arrière vers l'avant du cerveau : c'est la dépression corticale envahissante (DCE), observable par imagerie fonctionnelle au cours des crises migraineuses avec aura spontanée. La DCE se caractérise par une baisse transitoire du débit sanguin cérébral, qui peut se traduire cliniquement par des troubles visuels, sensitifs, du langage, ou par une faiblesse motrice. La céphalée quant à elle est secondaire à une dilatation et une inflammation des vaisseaux cérébraux, notamment méningés, provoquées par une activité anormale des nerfs méningés issus du trijumeau, tandis qu'une activation anormale des neurones du tronc cérébral et de l'hypothalamus contribue au déclenchement, à l'amplification et/ou à la persistance du signal douloureux.

2.2.2.2. Douleur chronique

Toute douleur qui dure depuis au moins trois mois est qualifiée de chronique. Liée à une atteinte tissulaire qui se prolonge au-delà du délai normal de guérison, elle résulte de l'activation persistante des nocicepteurs et des fibres nerveuses et/ou d'une atteinte ou d'une dysfonction du système nerveux périphérique ou central. Elle peut être ressentie longtemps après la guérison de sa cause initiale, ou être provoquée par une maladie chronique (cancer, fibromyalgie, traumatisme spinal, arthrite ...). Elle peut parfois être ressentie au niveau d'un membre qui a été amputé. On l'appelle alors la douleur du membre fantôme.

Sans véritable particularité clinique, elle crée parfois un cercle vicieux d'anxiété, de dépendance et d'insomnie qui peut être permanente. Elle épuise, influence négativement les capacités au travail et peut conduire à la dépression.

2.2.3. Classification étiologique

2.2.3.1. Douleur inflammatoire

C'est une douleur articulaire présente au repos, qui diminue, voire disparaît lors des mouvements, et qui s'exacerbe durant la nuit. Elle a deux caractéristiques :

- un dérouillage matinal : la durée nécessaire à sa disparition est en général supérieure à 15 minutes et peut aller jusqu'à plusieurs heures ;
- un réveil nocturne par la douleur en deuxième partie de nuit.

Le processus inflammatoire active la sécrétion de médiateurs qui viennent aux nocicepteurs. Ce sont :

- les ions H+ et de l'ATP libérés par les cellules lésées,
- la sérotonine, l'histamine et la phospholipase originaires des plaquettes,
- le nervous growth factor (NGF), la bradykinine, les cytokines et l'interleukine venant des mastocytes et des macrophages,
- de la substance P et du CGRP (calcitonin-gene-related peptide) issus des fibre sensitives...

Ces médiateurs induisent une neurostimulation périphérique entraînant une augmentation de l'intensité des influx nociceptifs. Ces influx excitent les neurones centraux, qui voient leur seuil d'activation abaissé et deviennent alors sensibles à des stimulations plus faibles. Cette sensibilisation centrale passe par l'action de nombreux médiateurs comme les kinines, le facteur de croissance, les prostaglandines et les acides aminés excitateurs [19]. La hauteur et la puissance de la sensibilisation dépendent à la fois de la structure du tissu lésé et de l'étendue de la lésion.

2.2.3.2. Douleur cancéreuse

On qualifie de cancéreuse toute douleur associée à un cancer, qu'elle soit secondaire au cancer lui-même, ou secondaire à une compression ou à un envahissement tumoral. Elle peut être de type nociceptif, vive, diffuse ou lancinante, ou de type neuropathique, souvent à type de brûlure, de pression ou d'engourdissement. Son intensité va de modérée à sévère [16].

Elle prend souvent la forme d'une douleur osseuse, spontanée ou provoquée par le mouvement. La douleur osseuse cancéreuse est essentiellement le fait de la sécrétion par la tumeur de substances comme les interleukines 1, les prostaglandines, les endothélines, les neurotrophines de type NGF (Nerve Growth Factor), et comme les cytokines comme le $\mathsf{TNF}\alpha$ (Tumor Necrosis Factor). Ces substances perturbent la régulation de la résorption osseuse. Parmi les éléments qui régulent cette résorption, on trouve le RANK (receptor activator of nuclear factor kappa) et son ligand RANKL, qui favorisent la résorption, ainsi que l'OPG (cytokine osteoprotegerin), qui l'inhibe. Les troubles du remodelage osseux ainsi induits provoquent le remaniement et l'irritation de l'innervation osseuse, en particulier de l'innervation périostée dont les fibres contiennent du CGRP, à l'origine de la survenue de douleurs osseuses cancéreuses.

2.2.4. Classification selon l'intensité

C'est la classification de l'OMS, proposée en 1986 pour traiter les douleurs cancéreuses, et encore largement utilisée aujourd'hui. Elle reconnaît trois niveaux de douleur et permet leur prise en charge médicamenteuse en fonction de l'intensité :

- palier I : légères à moyennes,
- palier II : douleurs modérées à intenses,
- palier III: douleurs intenses, voire rebelles.

2.3. Médicaments de la douleur

2.3.1. Généralités

La prise en charge de la douleur a longtemps été négligée ou mal conduite. Certains justifiaient leur abstention thérapeutique en évoquant le caractère rédempteur de la douleur, d'autres arguaient que les manifestations douloureuses présentaient un tel intérêt diagnostique et pronostique pour le clinicien qu'y attenter eût été fort dommageable. Il a fallu attendre une pression importante de l'opinion publique étayée par l'indiscutable démonstration des effets délétères de la douleur et des bénéfices évidents apportés par son traitement pour que la lutte contre la douleur devienne une priorité, qu'elle fasse l'objet de plans nationaux et que des équipes se spécialisent pour mettre au point de nouveaux médicaments et améliorer sans cesse les schémas thérapeutiques.

L'arsenal thérapeutique regroupe techniques non médicamenteuses et prescriptions de médicaments. Parmi les techniques non médicamenteuses, l'hypnose, la relaxation, la sophrologie ont apporté la preuve de leur efficacité. De même, l'acupuncture, l'application de froid ou de chaud et la stimulation électrique transcutanée inhibant les neurones convergents de la corne médullaire postérieure ont montré une action analgésique... probablement en association avec un effet placebo lié à la production d'endorphines.

Les médicaments antidouleur, très nombreux, peuvent être utilisés en monothérapie ou en association, en fonction du contexte clinique (type de douleur, comorbidités, antécédents médicaux), et des réponses à d'éventuels traitements antalgiques antérieurs [20]. Le tableau IV liste de façon non exhaustive les spécialités les plus utilisées.

Tableau V : Les principaux analgésiques

Opioïdes	morphine, tramadol, codéine, fentanyl, sufentanil, mépéridine, buprénorphine, nalbuphine, méthadone, butorphanol, oxycodone
AINS non coxibs	diclofénac, kétorolac, kétoprofène, ibuprofène, flurbiprofène, naproxène, piroxicam
Inhibiteurs COX-2	célécoxib, étoricoxib, lumiracoxib, parécoxib
Antidépresseurs	venlafaxine, imipramine, duloxétine, bupropion, amitriptyline, mirtazapine, escitalopram
Anticonvulsivants	gabapentine, prégabaline, lamotrigine, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, acide valproïque, lévétiracétam, clonazépam

Anesthésiques locaux	lidocaine, prilocaine, ropivacaine, bupivacaine, lévobupivacaine	
Cannabinoïdes	canabis, sativa, $\Delta 9$ tetrahydrocannabidil/cannabidiol, nabilone, dronabidol, nabiximol	
Corticoïdes	Prednisolone, prednisone	
Autres	paracétamol, kétamine, néfopam, clonidine, neostigmine, magnésium, mexilétine, flécaïnide, baclofène, cyclobenzaprine, méthocarmamol, tizanidine, calcitonine, biphosphonates, corticoïdes	

Traiter correctement la douleur repose sur plusieurs principes :

- recourir à une analgésie multimodale associant plusieurs classes de médicaments antidouleur et/ou combinant plusieurs mécanismes pharmacologiques. Cette stratégie produit moins d'effets indésirables que l'administration à doses croissantes d'un médicament unique,
- augmenter progressivement les doses afin d'approcher le plus possible la posologie idéale,
- individualiser les posologies puisque la douleur, perçue différemment par chaque patient, est individuelle,
- évaluer régulièrement le traitement afin d'en apprécier l'efficacité et de procéder à d'éventuels ajustements,
- prévenir et traiter les effets nocifs : tout schéma analgésique doit s'adosser à un protocole visant à prévenir et à traiter efficacement d'éventuels effets indésirables,
- éviter l'emploi d'un placebo.

2.3.2. La classification des analgésiques

De multiples critères ont été retenus pour classer les analgésiques : type de douleur ciblée, mécanisme d'action, organes-cibles... Les classifications les plus utilisées sont :

- en fonction de l'intensité de la douleur : la classification fait appel à l'échelle développée par l'OMS. Elle recommande l'utilisation d'analgésiques non opiacés (paracétamol, AINS) en cas de douleurs de palier I, de morphiniques faibles en cas de douleurs de palier II et de morphiniques forts en cas de douleurs de palier III. La distinction entre morphiniques faibles et forts est imprécise car la réponse à leur administration dépend de la dose et non de la molécule utilisée;
- en fonction de la classe pharmacologique ; proposée en 2008 par l'OMS cette classification distingue :
 - o les analgésiques opiacés,
 - les analgésiques non opiacés,

- les co-analgésiques (antidépresseurs, antiépileptiques, kétamine, anesthésiques locaux ...),
- o les adjuvants (corticostéroïdes, myorelaxants, biphosphonates);
- en fonction de l'efficacité clinique : cette classification complète la précédente et reconnaît trois catégories d'analgésiques :
 - o les opiacé,
 - o les non opiacés,
 - les adjuvants, classés en fonction de leur utilité clinique sur les douleurs neuropathiques, les douleurs osseuses ou les douleurs musculosquelettiques,
- classification de Lussier et Beaulieu: c'est la plus récente. Bien que présentant quelques similarités avec les précédentes, elle s'appuie sur des principes nouveaux: elle cherche à être simple, facile à retenir et à utiliser. Les classes doivent être exclusives, non ambiguës, et complètes. L'utilisation des termes « adjuvant » et « co-analgésique » est proscrite au profit du terme « analgésique » [21]. La classification de Lussier et Beaulieu est résumée dans le tableau V.

Tableau VI: Classification de Lussier et Beaulieu

Tableau VI. Glassification de Lassier et Beaufieu				
Analgésiques anti- nociceptifs	non opioïdes : paracétamol, AINS, AIS opioïdes : morphine et dérivés cannabinoïdes			
Anti-hyperalgésiques	antagonistes N-méthyl-D-aspartate gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) lévétiracétam lamotrigine néfopam monoxyde d'azote coxibs			
Modulateurs de l'inhibition ou de l'excitation descendante	inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine agonistes alpha2-adrénergique			
Modulateurs de la transmission périphérique/ sensibilisation	anesthésiques locaux carbazépine oxcarbazépine topiramate capsaïcine			
Analgésiques mixtes : analgésique anti- nociceptifs et	tramadol tapentadol			

modulateurs de l'inhibition ou de l'excitation descendante	
Autres	calcitonine biphosphonates

2.3.3. Propriétés des principaux analgésiques

2.3.3.1. Acétaminophène (Paracétamol)

2.3.3.1.1. Mécanisme d'action

Le paracétamol possède plusieurs activités pharmacologiques :

- antipyrétique : qui peut réduire la fièvre par action sur le centre thermorégulateur hypothalamique en inhibant l'action des pyrogènes endogènes et la synthèse des prostaglandines.
- analgésiques : qui diminue la douleur. Il est catégorisé comme un analgésique non opioïde. Son mécanisme d'action n'est pas complétement connu, quelques hypothèses ont été émise, seulement une est retenue :
 - le paracétamol potentialiserait l'activité inhibitrice descendante de la voie sérotoninergique au niveau de la moelle épinière lors de la modulation du message douloureux.

2.3.3.1.2. Posologie du paracétamol

Posologie:

- adulte: 500 à 1000 mg par dose, en espaçant les doses de 4 heures minimum, avec un maximum de 4g/jour. Chez le sujet âgé, il est préférable de ne pas dépasser 3 g/jour.
- · enfants:
 - 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 doses, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.
 - par voie intrarectale, la dose de charge est 30 à 40 mg/kg suivie de 10 à 20 mg/kg toutes les 4 heures.

2.3.3.1.3. Effets indésirables

Les effets indésirables du paracétamol sont les suivants :

- hypersensibilité (très rare cas),
- hépatotoxicité notamment en cas de baisse du taux de gluthation. On peut retrouver cette particularité retrouvé dans plusieurs cas (cirrhose, SIDA, Hépatite, dénutrition, alcoolisme chronique),

- très rare cas de :
 - o problèmes cutanés : érythème, prurit...
 - o problèmes hématologiques : thrombopénie, leucopénie...

2.3.3.1.4. Surdosage

Une cytolyse hépatique peut survenir en cas de surdosage en paracétamol. Celle-ci peut survenir lors d'une prise de 10 grammes de paracétamol en une seule fois chez l'adulte et de 150 mg/kg chez l'enfant. La cytolyse hépatique peut aboutir à une nécrose complète et irréversible du foie se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et la mort.

Le paracétamol détruit les réserves de gluthation, qui entraine deux conséquences :

- augmentation du métabolite toxique, NAPQI, peut se lier de manière covalente à des macromolécules de la cellule, qui aura pour conséquence une dysfonction des systèmes enzymatiques,
- les hépatocytes deviennent plus sensibles au stress oxydant.

On observe également une augmentation des marqueurs hépatiques comme les transaminases hépatiques, la LDH ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine.

Les patients atteints de cytolyse hépatique présentent des symptômes tel que :

• nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, pâleur. Ces symptômes apparaissent dans les premières 24 heures.

Il faut donc agir en conséquence et amener le patient à l'hôpital rapidement, faire un bilan sanguin hépatique, puis effectuer un lavage gastrique et administrer du N-acétylcystéine par voie intraveineuse ou voie orale si possible avant la dixième heure. On peut également administrer un traitement symptomatique en fonction des besoins.

2.3.3.2. Les morphiniques

2.3.3.2.1. Généralités

La Papaver Somniferum, plante qui permet de produire l'opium, contient de nombreux alcaloïdes naturels aux effets analgésiques puissants, dont la morphine, la codéine, la thébaïne, la noscapine et la papavérine. Ils appartiennent à la classe des opiacés, encore appelés opioïdes, morphiniques ou morphino-mimétiques. Largement utilisés en pratique clinique, les opiacés sont les antalgiques les plus prescrits en chirurgie ou lors de la prise en charge des douleurs chroniques. Ils ont des effets indésirables potentiellement graves.

2.3.3.2.2. Structure chimique et classification

C'est en 1902 que la structure chimique de la morphine a été identifiée : c'est un dérivé de phénantrène possédant deux anneaux plans et deux unités aliphatiques qui lui donnent une structure en T. La synthèse de nouvelles molécules opiacées a nécessité de modifier plusieurs groupements hydroxylés. Les morphiniques sont classés en fonction de leur nature (composés naturels, semi-synthétiques ou synthétiques), mais surtout en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques. On distingue :

- les agonistes purs (morphine, fentanyl), qui stimulent les récepteurs opioïdes de sous-types μ, κ et δ déjà évoqués plus haut, appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Lorsque le récepteur est stimulé par un opiacé, il inhibe l'adenylate cyclase, ce qui ouvre les canaux calciques voltagedépendants, inhibant ainsi la libération du neurotransmetteur, donc diminuant in fine l'excitabilité neuronale. A chaque type de récepteur sont reliés un type d'effet et des voies de transduction propres,
- les agonistes partiels (codéine, tramadol ...), aux effets moins importants comparés à ceux des agonistes complets,
- les antagonistes complets (naloxone, naltrexone), qui antagonisent tous les sous-types de récepteurs,
- les agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalorphine, nalbuphine), agonistes pour un sous-type de récepteur et antagonistes pour un autre.

2.3.3.2.3. Mécanisme d'action des opioïdes

Les morphiniques procurent une analgésie en agissant au niveau central, au niveau médullaire et au niveau périphérique :

- au niveau central, il y a des récepteurs opioïdes qui sont dans toutes les régions impliquées dans la transmission et la modulation du message douloureux. Stimulés, ils bloquent l'influx nociceptif;
- au niveau spinal, les récepteurs opioïdes se retrouvent en grande quantité dans le ganglion rachidien et la corne dorsale. Ils y inhibent la transmission des influx nociceptifs en agissant à la fois aux niveaux pré et post-synaptique ;
- au niveau périphérique, les opioïdes inhibent la libération calci-dépendante de composés pro-nociceptifs et pro-inflammatoires comme la substance P.

2.3.3.2.4. Propriétés pharmacodynamiques

Les analgésiques ont donc plusieurs effets au niveau du corps humain qui varient en fonction du sous-type de récepteurs stimulés.

Actions sur le système nerveux central :

 les analgésiques opioïdes possèdent une action inhibitrice et stimulatrice sur le système nerveux central. Ces actions entrainent une analgésie, l'action pharmacologique recherchée, une dépression respiratoire et une somnolence. Ces deux actions sont considérées comme des effets indésirables dans le traitement de la douleur. On peut également observer un myosis, des nausées et vomissements, une activation du système limbique entrainant anxiété, crainte etc.

Actions respiratoires:

- les analgésiques opioïdes diminuent la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimulis hypoxémiques et hypercapniques. On observe donc une diminution du volume de CO2 expiré,
- en déprimant également les centres bulbaires, on observe une diminution de la fréquence cardiaque ainsi qu'une bradypnée. Au forte dose, on peut voir apparaître une apnée,
- une bronchoconstriction est observable à l'administration d'antalgique opiacée. Cela est due à une action directe des opioïdes sur les muscles lisses bronchiques.
- les antalgiques opioïdes dépriment également les centres de la toux.

Actions cardiovasculaires:

• les opioïdes créent une bradycardie sinusale cardiaque. Ils créent également une vasodilatation artériolaire et veineuse. Ces actions pharmacologiques sont dose dépendante.

Actions sur le tube digestif :

- son action sur le tube digestif est considéré comme un effet indésirable. Il est souvent observé au cours d'un traitement opioïde. Si ces effets sont observés chez un patient, il faut changer l'opioïde utilisé avec une dose équivalente d'un autre opioïde.
- le mécanisme de ces actions est d'origine central et périphérique.
 - o action centrale : stimulation de la zone chémoréceptrice au niveau de l'area postrema,
 - action périphérique : retard de la vidange gastrique produisant une atonie des fibres longitudinales gastriques.

• une constipation est retrouvée dans de nombreux cas d'utilisation de morphiniques. Une atonie des fibres longitudinales et une hypertonie des fibres circulaires et des sphincters au niveau du tube digestif est observé après l'administration d'antalgiques opioïdes.

Action sur l'appareil urinaire :

• la rétention urinaire est entrainée par une augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter vésical ainsi qu'une diminution de la tonicité et l'activité des fibres longitudinales.

Action sur l'œil:

• la stimulation centrale du noyau parasympathique d'Edinger-Westphal entraine un effet myotique et les pupilles deviennent punctiformes.

Action sur les gonades

 possibilité d'hypogonadisme chez la femme et l'homme. Il est donc nécessaire d'informer le patient sur ces effets indésirables, il y a donc une possibilité de supplémenter en testostérone chez l'homme et en œstrogène chez la femme enceinte.

Action dermatologique:

 on peut également retrouver des démangeaisons sous forme de prurit au niveau cutanée.

2.3.3.3. <u>Tolérance aux opioïdes et hyperalgésie induite</u>

Une tolérance aux morphiniques peut s'installer pendant un traitement de longue durée. Un ou plusieurs des effets du médicament vont alors diminuer dans le temps. De plus, comme si l'organisme s'habituait au médicament au point d'y devenir hostile, une douleur qui aurait dû être calmée se trouve au contraire majorée : c'est le phénomène d'hyperalgésie induite aux morphiniques.

L'apparition du phénomène de tolérance est liée à la modification des protéines impliquées dans la désensibilisation des récepteurs μ , à une augmentation l'expression génétique des kinases et à une activation des récepteurs couplés aux protéines G (GRKs).

En cas d'hyperalgésie induite, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables :

- diminuer, arrêter ou changer l'opiacé en cause,
- adjoindre au traitement un second analgésique non opiacé,
- compléter le traitement par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs NMDA comme la kétamine,

- prescrire un autre agent pharmacologique : antidépresseur ou antiépileptique analgésiques, myorelaxant ...
- faire appel si possible aux techniques d'anesthésie locorégionale.

2.3.3.4. Dépendance aux opioïdes

La pharmacodépendance est un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de sevrage spécifique à la classe de médicament, pouvant survenir lors de l'arrêt brusque, de la réduction rapide de la posologie, ou de l'administration d'un antidote [7]. Sa définition exacte est « État psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance active. Se caractérise par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique, afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois éviter les malaises liés à la privation ». Le syndrome de sevrage aux opioïdes se caractérise par une sensation de malaise général, rhinorrhée et myalgies.

Trois populations ont un risque accru de dépendance :

- · les professionnels de santé,
- les patients traitant une douleur chronique par morphino-mimétiques,
- les personnes en recherche de drogue.

À l'inverse, le risque de dépendance serait plus faible chez les personnes n'ayant jamais consommé d'opioïdes. Il semble que 70-75% des dépendances aux opiacés viennent d'une délivrance illégale, ce qui exclut une mauvaise prescription médicale ou une délivrance pharmaceutique erronée.

Cependant, la survenue d'une dépendance physique et d'un état de tolérance sont des évènements trop fréquents lors de la prise au long cours d'antalgiques opiacés. Il faut donc faire preuve d'une vigilance constante lors de l'utilisation de ces médicaments, notamment dans le cadre de douleurs chroniques ou cancéreuses où ils sont très prescrits. Trop souvent, l'instauration d'un traitement par morphiniques à l'hôpital ou chez le spécialiste n'est pas suivie d'une réévaluation systématique par le médecin généraliste. Certains patients peuvent ainsi continuer à prendre un antalgique opiacé sur le long terme, sans que la pertinence n'en soit régulièrement discutée, comme les bonnes pratiques recommandent de le faire, en général toutes les quatre semaines.

Une dépendance psychologique caractérisée par une perte de contrôle, un état de manque et une utilisation compulsive de drogue en dépit des peurs peut aggraver la dépendance physique. La dépendance psychologique, qui effraie souvent, est généralement observée chez des patients vulnérables sur le plan psychosocial (antécédents de dépendance psychologique à l'alcool par exemple). C'est pourquoi tout sevrage doit être lent et progressif. Pour cela, il convient de diminuer l'apport de

20 à 25% chaque semaine, en attendant si nécessaire jusqu'à un mois en fonction des réactions cliniques du patient.

2.4. Etats des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes

2.4.1. Introduction

L'amélioration de la prise en charge de la douleur est une des priorités de la santé publique en France. Le pays a mis en place des plans d'actions dans la lutte contre la douleur depuis plusieurs années maintenant. L'augmentation des prescriptions en faveur des antalgiques opioïdes ont permis d'améliorer la prise en charge de la douleur. Mais comme vu précédemment, leurs utilisations est soumis à des risques élevés de dépendance, d'abus ou de mésusage associés à des dommages sanitaires très importants. On recense un nombre conséquent d'overdoses mortelles dans le monde, entrainées par les antalgiques opioïdes. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) rapporte que le phénomène d'overdose est principalement lié à l'augmentation de la consommation d'opioïde dans la prise en charge des pathologies chroniques non cancéreuses.

En France, plusieurs médicaments antalgiques opioïdes sont commercialisés. Les chiffres de vente en ville et à l'hôpital, les données de remboursement de l'assurance maladie et les données de prévalence et d'incidence montrent toutes une augmentation de leur consommation. Cette augmentation est un indicateur d'amélioration de la prise en charge de la douleur [22].

2.4.2. Epidémiologie

L'utilisation des opioïdes en quelques chiffres :

- l'initiation du traitement en 2015 est réalisée par un médecin généraliste dans 59,1% des cas pour les antalgiques opioïdes faibles et 62,9% des cas pour les opioïdes forts, et par un médecin hospitalier pour 20,1% des opioïdes faibles et 21% des opioïdes forts,
- l'utilisation chronique des antalgiques opioïdes est plus élevée avec les opioïdes forts (14,3% en 2015) qu'avec les opioïdes faibles (6,6%),
- en 2017, les prescripteurs d'opioïdes sont des médecins généralistes (86,3% des opioïdes faibles et 88,7% des opioïdes forts), des dentistes (2,8% et 0,3%), des rhumatologues (2,2% et 1,7 %) et des chirurgiens orthopédistes (1,9% et 1,3%),
- le motif de prescription des opioïdes faibles est une douleur aiguë (71,1%), une douleur chronique (13,4%), une douleur dorsale (8,1%), une douleur liée à l'arthrose (2,6%).

Les opioïdes ont un intérêt majeur dans la prise en charge de la douleur mais l'augmentation de leur utilisation peut entrainer des complications graves :

- le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017,
- dans la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV), le taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes a augmenté de 44/10 000 à 87/10 000 des notifications entre 2005 et 2016. En 2016, les trois substances les plus impliquées dans ces intoxications sont le tramadol, la morphine puis l'oxycodone,
- le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine,
- la part des cas de trouble d'usage des antalgiques opioïdes rapportée au réseau d'addictovigilance a plus que doublé entre 2006 et 2015.

En 2017, les antalgiques opioïdes les plus utilisés sont le tramadol, le paracétamol en association avec la codéine et la poudre d'opium associée au paracétamol. Ci-dessous, nous pouvons voir les pourcentages d'utilisation des antalgiques selon leurs classes thérapeutiques ainsi que la proportion des différents antalgiques opioïdes utilisés.

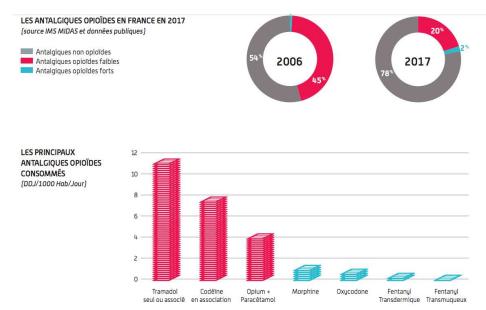


Figure 13 : Pourcentages d'utilisation des antalgiques selon leurs classes thérapeutiques ainsi que la proportion des différents antalgiques opioïdes utilisés. [22].

2.4.3. Evolution des consommations

La consommation du tramadol seule ou en association a augmenté de 68% entre 2006 et 2017 en ville et se stabilise depuis 2013.

La consommation de la codéine seule ou en association a également augmenté en ville de 2006 à 2014 puis diminué de près de 30% entre 2016 et 2017 suite à l'obligation de prescription médicale pour s'en procurer.

De 2006 à 2017, l'association opium-paracétamol a doublé en ville et presque triplé à l'hôpital [22].

L'interdiction de la vente du dextropropoxyphène (propofan ou diantalvic) en 2005 a entrainé une forte diminution de la proportion de la consommation des opioïdes faibles, mais ce n'est qu'une proportion, car cette diminution est le reflet que de cet arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène. En parallèle, l'utilisation du tramadol et de la codéine a énormément augmenté comme notifié ci dessus.

2.5. Description des spécialités pharmaceutiques des morphiniques faibles

Les opiacés faibles sont indiqués pour traiter les douleurs de palier II. Parmi les plus prescrits, les préparations à base de poudre d'opium, de tramadol et de codéine font partie des spécialités les plus utilisées en France [23].

2.5.1. Paracétamol/Codéine

Indications thérapeutiques : Paracétamol/codéine, comprimé est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aigues d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

Voie d'administration : voie orale.

Posologie chez l'adulte : il doit avoir une adaptation de la posologie en fonction de l'intensité de la douleur sachant qu'il faut toujours démarrer par la plus faible dose thérapeutique efficace sur la plus courte durée possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise. La durée du traitement ne doit pas dépasser 3 jours si la douleur n'est pas soulagée. Adulte : 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale). Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Posologie chez l'enfant :

- enfants âgés de moins de 12 ans : La codéine ne doit pas être utilisés chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine,
- enfants âgés de 12 à 15 ans : les comprimés ne doivent pas être utilisé chez les enfants âgés de 12 à 15 ans,
- adolescents âgés de 15 à 18 ans :
 - o la dose quotidienne recommandée est :
 - d'environ 60 mg/kg/jour de paracétamol à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
 - d'environ 3 mg/kg/jour de codéine à répartir en 4 prises, soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Dose maximale:

- la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg,
- la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder :
 - o 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de moins de 37 kg,
 - o 3 g par jour chez l'adolescent de 38 kg à 50 kg,
 - 4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg.

Contre-indications:

- enfant de moins de 15 ans,
- · hypersensibilité à l'un des excipients,
- liées au paracétamol :
 - o hypersensibilité au paracétamol,
 - o insuffisance hépatocellulaire sévère,
- liées à la codéine :
 - o hypersensibilité à la codéine,
 - chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires,
 - o au cours de l'allaitement.
 - chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et /ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
 - chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultrarapides.

Effets indésirables lié au paracétamol :

 affections du système immunitaire : rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

- affections de la peau et des tissus sous-cutanés :
 - très rares : des réactions cutanées graves ont été rapportées
 - o rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés,
 - o fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe,
- affections hématologiques et du système lymphatique :
 - o très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie,
 - o fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase,
- · affections hépatobiliaires :
 - fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque, hépatite cytolytique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aigue,
- affections cardiaques : fréquence indéterminée : syndrome de Kounis,
- affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : fréquence indéterminée : bronchospasme.

Effets indésirables lié à la codéine :

- · affections gastro-intestinales:
 - o fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.
- · affections hépatobiliaires :
 - o très rare : pancréatite,
 - o fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés,
- affections du système nerveux :
 - fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux,
- affections du système immunitaire :
 - fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
- affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
 - o fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire,
- affections oculaires :
 - o fréquence indéterminée : myosis,
- affections rénales et urinaires :
 - o fréquence indéterminée : rétention urinaire.

Propriétés pharmacodynamiques : La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa

conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives. L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

2.5.2. Tramadol

Indications thérapeutiques : traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte

Voie d'administration : voie orale et voie intra-veineuse

Posologie:

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée. Ce médicament ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par ce médicament est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Selon les douleurs aiguës :

la dose d'attaque est de 100 mg (2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Selon les douleurs chroniques

• la dose d'attaque est de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Contre-indications:

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène,
- en cas d'insuffisance respiratoire sévère,
- chez l'enfant de moins de 15 ans,
- en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement,
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes,
- ce médicament ne doit généralement pas être utilisé : pendant la grossesse.

Effets indésirables : Les effets indésirables observés le plus souvent sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10% des patients.

- affections du système immunitaire :
 - o réaction allergique et anaphylaxie,
- · affections psychiatriques :
 - hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de TOPALGIC 50 mg, gélule différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).
 - o des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage. Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que l'agitation, l'anxiété, la nervosité, l'insomnie, l'hyperkinésie, le tremblement et les symptômes gastro-intestinaux.
 - d'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant
 : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).
- affections du système nerveux
 - o très fréquent : vertiges.
 - o fréquent : céphalées, somnolence.
 - rare : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.
 - des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant.
 - o fréquence indéterminée : pertes de connaissance.
- affections du métabolisme et de la nutrition
 - o rare: modification de l'appétit.
 - o fréquence indéterminée : hypoglycémie.
- affections visuelles: Rare: myosis, vision floue, mydriase.
- affections cardiagues
 - peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier

- après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- o rare: bradycardie.
- affections vasculaires
 - peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
 - o rare : dépression respiratoire, dyspnée. Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante. L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- affections gastro-intestinales :
 - o très fréquent : nausées.
 - o fréquent : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
 - o peu fréquent : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.
- affections hépato-biliaires : Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.
- affections cutanées et des tissus sous-cutanés
 - fréquent : hyperhidrose.
 - peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).
- affections musculo-squelettique et systémique : Rare : faiblesse musculaire.
- affections urinaires et rénales : Rare : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).
- affections générales et anomalies au site d'administration : Fréquent : asthénie.

Propriétés pharmacodynamiques :

- le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et k avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.
- le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

2.5.3. Lamaline®

Indications thérapeutique : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

Mode d'administration : Voie orale et rectale

Posologie adulte : Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie de lamaline doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque de patient. La posologie usuelle est de 3 à 5 gélules par jour, à raison de 1 à 2 gélules par prise, sans dépasser 10 gélules par jour.

Contre-indication:

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- enfant de moins de 15 ans,
- insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie),
- asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de poudre d'opium),
- allaitement,
- association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène).

Effets indésirables liés au paracétamol : Cf section 2.5.1

Effets indésirables liés à la poudre d'opium :

- somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations,
- dépression respiratoire, bronchospasme,
- augmentation de la pression intracrânienne,
- nausées, vomissements, constipation,
- syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés,
- pancréatite aiguë,
- myosis, états vertigineux,
- dysurie et rétention urinaire,
- prurit, urticaire et rash,
- hyperalgésie : en cas d'augmentation de la sensibilité à la douleur ou d'aggravation de la douleur initiale après une augmentation de la dose du traitement ou en cas d'apparition d'une douleur anormale, de qualité et de

localisation anatomique différente de la douleur initiale, le traitement doit être arrêté.

Effets indésirables lié à la caféine :

possibilités d'insomnie, d'excitation et de palpitation.

Pharmacodynamie : Ce médicament est un antalgique de palier 2 (selon la classification OMS) associant trois substances actives :

- paracétamol : analgésique et antipyrétique. Le paracétamol a un mode d'action essentiellement central,
- opium : analgésique opiacé avec un mécanisme d'action central et périphérique,
- caféine : psychostimulant.

2.5.4. Izalgi[®]

Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.

Voie d'administration : Voie orale

Posologie : Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie de IZALGI 500 mg/25 mg, gélule doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient. La posologie usuelle est de 1 gélule, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 4 gélules par jour.

Contre-indications:

- enfants de moins de 15 ans.
- hypersensibilité au paracétamol, à la poudre d'opium ou à l'un des excipients,
- insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie),
- asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de poudre d'opium),
- allaitement.
- association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène),

Effets indésirables: Cf section 2.5.1 et section 2.5.3

Pharmacodynamie : Ce médicament est un antalgique de palier 2 (selon la classification OMS) associant deux substances actives :

- paracétamol : analgésique et antipyrétique. Le paracétamol a un mode d'action essentiellement central.
- opium : analgésique opiacé avec un mécanisme d'action central et périphérique.

2.6. Comment bien prescrire les antalgiques opioïdes ?

La prescription d'un antalgique opioïde s'appuie essentiellement sur la clinique du patient. Le choix, quant à lui, est réalisé selon les habitudes de prescription et les croyances du médecin. Au niveau des antalgiques opioïdes faibles, aucune étude permet de prouver la supériorité d'un antalgique par rapport à un autre. Cependant, le choix de la spécialité prescrite doit être fait en fonction de plusieurs paramètres et la prescription doit être réalisé en plusieurs étapes :

- il faut d'abord définir le profil du patient,
- connaître les règles générales de prescription des opioïdes,
- mettre en route le traitement et réaliser une adaptation posologique,
- prendre en charge et expliquer les effets indésirables potentiels.

Il faut donc essayer de définir le profil du patient, c'est à dire savoir si le patient prend déjà correctement les traitements qui lui ont été délivré auparavant.

Puis, il faut vérifier si le patient ne présente pas un risque prévisible de mésusage des antalgiques opioïdes. Ce questionnaire ci dessous permet de réaliser une évaluation du risque de dépendance aux antalgiques opiacés.

Outil d'évaluation du risque de dépendance aux opioïdes[5]

Cocher chaque case qui s'applique

	Femme	Homme
1. Antécédents familiaux d'abus de drogue : - Alcool - Drogues illégales - Médicaments d'ordonnance	□ 1 □ 2 □ 4	□ 3 □ 3 □ 4
2. Antécédents personnels d'abus de drogues : - Alcool - Drogues illégales - Médicaments d'ordonnance	□3 □4 □5	□ <mark>3</mark> □ 4 □ 5
3. Age (cocher la case si âgé de 16 à 45 ans)	_1	□1
4. Antécédents d'abus sexuel à la préadolescence	□3	□0
5. Maladie mentale - Trouble déficitaire de l'attention, trouble obsessionnel compulsif, maladie bipolaire, schizophrénie - Dépression	□ 2 □ 1	□ 2 □ 1
SCORE TOTAL:		

Figure 14 : Outil d'évaluation du risque de dépendance aux opioïdes [98]

Les doses d'opioïdes n'ont pas de maximum, on pourrait en donner tant que le patient ne soit pas soulagé mais il y a tout de même des doses maximales à ne pas dépasser. Le patient peut, donc, ne pas avoir un soulagement satisfaisant avec un opioïde administré aux doses adéquates, il est donc nécessaire, à ce moment-là, d'utiliser un autre opioïde.

Un des effets indésirables redoutés par le corps médical est la dépression respiratoire. Grâce à l'augmentation progressive des doses d'antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur chronique diminue le risque de dépression respiratoire. On peut avoir des signes avant-coureurs comme la sédation, qui est le signe le plus fiable de l'arrêt respiratoire.

3. L'Aromathérapie

3.1. L'Histoire des huiles essentielles

3.1.1. Les huiles essentielles dans l'Egypte ancienne [24]

Les huiles essentielles ont été utilisées bien avant notre ère, dans l'Egypte ancienne. Certains Papyrus ont été trouvés à travers les siècles, certifient de l'existence de l'utilisation des huiles essentielles à partir de 4500 avant Jésus-Christ. Leur utilisation était sacrée, la médecine s'attachant à une croyance en la magie et aux symboles.

Les HE sont utilisées dans l'Egypte ancienne dans plusieurs domaines :

- · la médecine.
- la parfumerie : les parfums étaient utilisés dans le but de séduire,
- · les cosmétiques,
- les embaumements ...

Dans la religion l'application en baume est monnaie courante, elle est étroitement liée à l'utilisation des huiles essentielles lors de l'embaumement des corps, afin de rapprocher l'humain des dieux après sa mort. Grâce aux macérations des bandelettes dans les huiles essentielles avant de recouvrir les corps, certains d'entre eux ont été particulièrement bien conservés durant des siècles.

Les Egyptiens exerçaient une forme de distillation sommaire en utilisant la macération et l'essorage. En effet, les plantes étaient mélangées à de l'eau bouillante et macérées pendant de longues heures. Ensuite, tissus étaient ajoutés dans la mixture et la préparation était laissée macérer plusieurs jours, pour que le textile soit imprégné par les essences. Avant de les récupérer, les tissus étaient essorés manuellement.

Concernant les modes d'administrations de l'époque, nous en retrouvons certaines n'ayant pas changé par rapport au présent. Généralement prises en pommade et baume, l'application cutanée était la plus répandue. Cependant, l'administration par voie orale (pure ou en tisane) était également utilisée.

Aujourd'hui, on peut donc considérer que la civilisation égyptienne est la créatrice des huiles essentielles. Elle a influencé de nombreuses cultures et civilisations, apportant ses savoir-faire en médecine en Grèce, dans l'empire Romain et dans l'ensemble du bassin méditerranéen.

3.1.2. Les huiles essentielles au Moyen Orient

Certaines tablettes mésopotamiennes font état de l'utilisation d'HE au Moyen Orient dès l'an 4000 avant Jésus-Christ, d'abord en parfumerie, jusqu'à ce que l'influence égyptienne les fasse aussi affecter au domaine médical, notamment à la dermatologie.

Elles étaient élaborées par macération de plantes en vue de fumigations dans les habitations. Leur usage était très influencé par les croyances religieuses : comme en Égypte, les HE étaient censées soigner l'esprit pour préparer la rencontre avec les Dieux, puis la résurrection.

3.1.3. Les essentielles en Chine

Même si la Chine n'est pas à l'origine de l'utilisation des HE, elle a produit plusieurs écrits qui en ont vulgarisé la connaissance auprès du grand public. C'est ainsi que le premier ouvrage traitant de la fabrication des HE, "Pen Ts'ao", écrit par l'empereur-dieu Chen Nong, recense près de cent essences pouvant lui servir de base. Plus tard, Confucius a rédigé le "traité de la chambre à coucher", à propos des soins et de l'harmonie sexuelle liés à l'utilisation d'HE.

3.1.4. Les huiles essentielles aux Amériques

Les tribus Incas, Mayas et Aztèques utilisaient des plantes médicinales bien avant les Croisades. Les historiens en ont recensé des centaines d'essences, dont regorgeaient les terres américaines.

Aujourd'hui encore, les tribus indiennes soignent de nombreux maux avec des plantes médicinales, employées pour soulager, détoxifier, purifier ou embaumer, les corps, développer l'esprit et assainir les maisons...

3.1.5. Les huiles essentielles en Grèce

Les Grecs doivent à Alexandre Le Grand de leur avoir ramené les HE après qu'il en eût découvert les bienfaits lors de sa conquête. Ils les ont surtout utilisées en parfumerie, sous forme brute, ou en pommade, en baume, en inhalation... Le port d'Alexandrie, place de commerce incontournable à l'époque, leur donnait un accès permanent aux différentes essences à la base des HE. Les Grecs attribuaient une origine divine à la découverte des HE et en faisaient offrande aux Dieux.

Leurs connaissances sur les plantes médicinales ont été rassemblées par Hippocrate [25,26] dans un ouvrage intitulé "Des Aphorismes". Il y recensait bon nombre d'entre elles et faisait part de ses observations médicales sur leur utilisation. Par la suite, Aristote colligera dans ses écrits plus de 500 plantes utilisées en médecine, tandis que Théophraste, élève d'Aristote, écrira « l'Histoire des plantes », retranscription de ses observations sur les formes, l'origine et les affectations possibles des plantes médicinales.

3.1.6. Les huiles essentielles dans l'Empire Romain

Inspirés par la Grèce pour leurs coutumes, leurs goûts et leurs parfums, les Romains se sont très vite intéressés aux HE dont ils ont démocratisé l'usage en parfumerie. Les hommes ont commencé à en utiliser les pouvoirs de "séduction amoureuse", reconnus dans tout l'Empire Romain.

Bien plus tard, au ler siècle après Jésus-Christ, Dioscoride, médecin grec très influent dans l'Empire Romain, a publié "De Materia Medica". Cet ouvrage en cinq volumes recensait plus de 500 plantes médicinales, et restera l'emblème des HE jusqu'à la Renaissance.

3.1.7. Les huiles essentielles au Moyen Age

L'époque médiévale considérait les huiles essentielles comme maléfiques et relevant de la sorcellerie. Leur emploi était quasiment inexistant. Les plantes suscitaient néanmoins un immense intérêt, notamment de la part de Charlemagne. Ce dernier rédigera un livre décrivant une petite centaine de plantes nécessaires à la vie quotidienne. Les plantes médicinales étaient quant à elles l'apanage des monastères et des maisons nobles. La médecine était très liée à la religion, les apothicaires et les guérisseurs étaient d'anciens membres du clergé.

L'intérêt pour les huiles essentielles s'est accru à l'époque des Croisades. La distillation, devenue pratique courante, était exploitée dans tous les domaines possibles. Les essences étaient le symbole de la purification. Les huiles essentielles étaient à la base de nombreux remèdes, utilisés lors des grandes épidémies.

L'intérêt s'accroît encore sous le règne de Philippe Auguste, avec l'avènement des parfumeurs de cuirs. Leur technique venue d'Italie fait rapidement florès dans la vie française, si bien que Paris finit par détrôner la grande Venise dans le domaine de la parfumerie, et ce jusqu'à la Renaissance ou les gantiers-parfumeurs exercent un véritable monopole sur les huiles essentielles.

Paracelse a été l'un des précurseurs de l'utilisation médicale des huiles essentielles. Observant que les différentes parties des plantes rappelaient l'anatomie humaine, il a théorisé que cette proximité signifiait par exemple que les feuillages soignaient les problèmes respiratoires, ou que la résine des arbres cicatrisait n'importe quelle blessure.

3.1.8. Les huiles essentielles lors de la Renaissance Moyen-Orientale

Avicenne, célèbre médecin et philosophe perse [27], perfectionne la distillation en inventant le serpentin, encore utilisé de nos jours. Le passage dans ce petit conduit abaisse efficacement la température de la vapeur aromatique, qui était auparavant au moyen d'éponges humides, au prix d'énormes pertes de liquide.

3.1.9. Les huiles essentielles lors de la renaissance Européenne

Les HE sont en vogue dans toute l'Europe. En France, les gantiers-parfumeurs sont si célèbres qu'un ministre ira jusqu'à leur offrir le monopole de la vente des parfums. C'est à cette époque que les HE ont été diffusée pour la première fois dans l'atmosphère. La diffusion, réputée pour son action désinfectante, était quotidienne au domicile des classes aisées, et renforcée en cas de peste afin de stopper l'épidémie. Les diffuseurs ont été baptisés « pomanders », en raison de leur ressemblance avec des pommes.

3.1.10. Les huiles essentielles après la révolution française

Le parfum était devenu l'un des symboles de l'aristocratie depuis qu'on avait pris l'habitude de diffuser de très puissants parfums au château de Versailles, jusque dans les jardins. Le symbole disparaîtra pendant la Révolution.

Vers la fin de cette période troublée, les mœurs ont changé. La tendance, qui était volontiers aux odeurs fortes, a évolué vers des fragrances légères, sucrées et fruitées. La bourgeoisie se réapproprie les parfums et les utilise à outrance : lors de la toilette, sur les papiers toilettes, pour les animaux, lors du nettoyage des maisons ...

Les gantiers-parfumeurs réapparaissent dans l'entourage des plus fortunés et les suivent au quotidien afin de leur proposer tout au long de la journée toutes sortes de fragrances. À cette époque, les maisons de parfumerie apparaissent au grand jour et esthétique est au cœur des préoccupations de la haute-société française.

3.1.11. Les huiles essentielles durant l'âge moderne

De la fin de la Révolution jusqu'en 1910, les HE n'ont fait l'objet d'aucune découverte significative. À cette date, une explosion se produisit dans le laboratoire d'une parfumerie familiale où René Maurice Gattefossé travaillait des effluves de plantes. Brûlé à la tête et aux bras il plongea par réflexe ses mains dans le premier récipient à sa portée, qui se trouvait être un seau d'HE de lavande vraie. Il ressentit un apaisement immédiat, et pût constater par la suite l'apparition d'une cicatrisation rapide et efficace. Cet accident permit à René-Maurice Gattefossé de redécouvrir les bienfaits des HE chez l'homme. Étendant son intérêt au-delà du domaine de la parfumerie, il devient ainsi le « père fondateur » de l'aromathérapie.

En 1931, il écrivit un ouvrage intitulé « Aromathérapie », créant ainsi le terme. Ce livre fut le premier à relier les propriétés des HE à leur structure chimique. Cependant, ses travaux n'eurent pas le retentissement espéré, car à l'époque, le grand public ne s'intéressait pas aux vertus des HE, et privilégiait les produits chimiques de synthèse.

L'aromathérapie d'aujourd'hui doit beaucoup aux travaux du Docteur Jean Valnet. Les recherches de ce médecin, qui s'était assigné la mission de faire découvrir l'œuvre de René-Maurice Gattefossé, ont donné à l'aromathérapie une vraie crédibilité auprès du corps médical français. Jean Valnet mettra notamment en exergue les propriétés anti-infectieuses des HE. C'est ainsi que, lors des combats d'Indochine, au point que les plaies des soldats blessés étaient enveloppées de bandes trempées dans les mêmes HE que celles utilisées dans l'Egypte Ancienne. Dans le même temps, l'apparition de la résistance bactérienne aux antibiotiques obligeait les soignants à renouveler les produits devenus inefficaces. Les germes devenaient rapidement résistants aux nouvelles molécules, qui elles-mêmes étaient de plus en plus toxiques. Les HE sont alors apparues comme un moyen permettant de combattre l'infection sans agresser l'organisme.

Réhabilitée en France, l'aromathérapie ne tarde pas à s'étendre partout dans le monde, notamment dans les pays développés (Allemagne, Angleterre, Etats-Unis ...). Les travaux de Jean Valnet ont une résonnance planétaire. Ils précisent la posologie et les indications des HE. Ils transposent aux HE une méthode d'évaluation de l'activité antimicrobienne déjà appliquée aux antibiotiques. Si René-Maurice Gattefossé est considéré comme le père de l'aromathérapie moderne, c'est certainement au travail de Jean Valnet qu'elle doit sa réputation actuelle.

Depuis plus de trente ans, l'aromathérapie est devenue accessible au grand public. Les ouvrages, et les connaissances la concernant n'en finissent plus de se multiplier. En 1975, le biochimiste français Pierre Franchomme fonde le premier laboratoire consacré aux HE, qui étudie les spécificités de chaque huile, afin d'en détecter les effets secondaires, et de résoudre les éventuels problèmes thérapeutiques et toxiques posés par son utilisation. Le pharmacien belge de réputation mondiale Dominique Baudoux reprend la direction du laboratoire de Pierre Franchomme en 1991. Il met en vente des mixtures synergiques d'HE directement prêtes à l'emploi et en multiplie les conditionnements des (gélules, shampoings, huile de massages gels, crèmes ...).

Pour améliorer l'information disponible sur les HE, Dominique Baudoux décide de se spécialiser dans l'enseignement et la publication de livres, destinés au grand public le plus novice, mais aussi aux scientifiques les plus spécialisés. Dans les années 1990, il ouvre la première école d'aromathérapie, qui ambitionne entre autres de développer des techniques et des moyens d'information afin de protéger les consommateurs et de les rendre responsable face à l'utilisation des HE.

Dans l'ensemble, l'aromathérapie s'avère être l'un des moyens les plus naturels de lutte contre les atteintes au corps humain. Elle démontre une grande efficacité, aussi bien curative que préventive [28].

3.2. Réglementation des huiles essentielles

3.2.1. Définition d'une huile essentielle

Le code de la santé publique précise, dans son article L5311-1, que les HE sont des « *produits à finalités sanitaires* » au même titre que les plantes médicinales [29]. Autrement dit, on les considère comme des produits de santé.

Il faut consulter la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) pour trouver une définition ayant une réelle valeur règlementaire : une HE est un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par l'entrainement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procèdé mécanique approprié sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procèdé physique n'entrainant pas de changement significatif de sa composition » [30].

La PE définit également des HE qui ont subi un traitement a posteriori :

- déterpéné c'est à dire quand l'HE est privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques,
- déterpéné et désesquiterpéné quand l'HE est privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques et sesquiterpéniques,
- rectifié si elle a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou de modifier la teneur de l'HE,
- privé de "x" en cas d'élimination partielle ou complète d'un ou plusieurs constituants.

La norme ISO 9235 : 2013 propose une définition qui est proche de celle de la Ph. Eur. Elle éclaircit, dans les termes, les HE "déterpénées" et "déterpénées et désesquiterpénées" (qui font partie des huiles rectifiées au sens de la norme ISO) et les HE privées de "x".

La norme ISO définit différents modes d'obtention d'une HE :

- par expression à froid lorsque l'HE est extraite par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe du fruit d'un citrus (agrume), à température ambiante, concentrée en cas de traitement par un procèdé physique visant à concentrer un ou plusieurs constituants jugés intéressants,
- par distillation sèche de bois, écorces, racines ou gommes, sans addition d'eau ou de vapeur d'eau (l'HE de Bouleau par exemple),
- par entrainement à la vapeur d'eau, par distillation, avec ajout d'eau dans l'alambic (hydrodistillation) ou sans (à la vapeur d'eau directe)

3.2.2. Un statut par destination

Le statut des HE est flou et semble dépendre de leur utilisation ou de la destination des HE (à visée alimentaire, pharmaceutique, parfumerie ...). Cette interprétation est confirmée tant par la DGCCRF que par le ministère en charge de l'économie sociale et solidaire de la consommation [31], que par le ministère en charge de la répression des fraudes [32].

Ainsi, une HE peut être vendue seule ou en composition, sous une multitude de statuts différents : médicament, additif alimentaire, complément alimentaire, produit cosmétique, dispositif médical, biocide...

3.2.2.1. Un médicament

Dans certains cas, on peut voir les HE prendre le statut de médicament ou rentrer dans la composition d'un médicament. Le principe du rattachement des HE à ce statut est d'ailleurs renforcé par une disposition du CSP puisque dans la description des missions confiées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), il est question de l'encadrement « des *médicaments*, *y compris* [...] les huiles essentielles ». On sait qu'en cas de doute sur le statut d'un produit, selon l'article L5111-1 du CSP, c'est celui du médicament qui s'applique.

Les HE sont des préparations obtenues par traitement de substances végétales, de plantes végétales qui peuvent rentrer dans la composition des "médicaments à base de plantes": « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » [33]. Ce médicament peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique (Coquelusedal[®] Adulte) comme sous celle d'une préparation magistrale ou officinale. Quand il s'agit d'une spécialité pharmaceutique, on peut retrouver les HE dans les "médicaments traditionnels à base de plantes" dont la procédure d'enregistrement est plus simple.

Selon le formulaire national, seules les préparations officinales mentionnées sont autorisées, cependant ce formulaire ne cite pas les préparations incorporant des HE. Donc un pharmacien d'officine ne peut pas réaliser des mélanges d'HE en dehors de la prescription d'une préparation magistrale. Un projet de monographie de mélange d'HE est à l'étude à l'ANSM sur le modelé de la monographie "mélanges pour tisanes pour préparations officinales".

Une HE ou une composition d'HE devient un "médicament par présentation" à partir du moment où elle est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines [34]. La définition par présentation a pour but de protéger la santé publique et les patients contre le charlatanisme. La présentation recouvre ce que le vendeur transmet et ce que le consommateur

moyennement avisé perçoit : il peut ainsi être la question du simple fait de mentionner une propriété thérapeutique à l'égard d'une maladie de façon claire sur l'emballage, mais aussi d'une façon détournée via l'usage d'un nom commercial qui évoquerait une pathologie. Il faut noter que cette présentation ou cette revendication d'indications thérapeutiques n'a pas à être systématiquement écrite sur le médicament : elle peut être explicitement dit, par diffusion dans les médias ou encore par le biais d'un livre [35].

Une huile (ou un produit) devient un "médicament par fonction" au sens de l'article L5111-1 du CSP si l'HE (ou le produit contenant des HE) possède des propriétés pharmacologiques. « En effet, toute substance ou composition pouvant entre utilisée chez l'homme ou l'animal ou encore pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, est considérée comme médicament par fonction. »

3.2.2.2. Un additif alimentaire

Les HE peuvent également être utilisée comme des aromes dans l'alimentation. N'étant pas une substance chimique définie mais un complexe de molécules, elle ne peut pas prétendre au statut de « substance aromatisante » et fait donc partie des « préparations aromatisantes » [36].

Cependant, il ne semble pas que les HE puissent être utilisées en tant que conservateurs alimentaires du fait qu'elle ne figure pas dans l'annexe II du règlement (CE) no 1333/2008 consolidé [37].

3.2.2.3. Un complément alimentaire

Les HE peuvent également être incorporées dans des compléments alimentaires au titre des « préparations de plantes » prévues à l'article 3 de l'arrêté du 24 juin 2014 [38], c'est-à-dire des « préparations obtenues à partir des matières premières végétales, notamment en les réduisant en poudre ou en les traitant par un procédé d'extraction, de distillation, d'expression, de fractionnement, de purification, de concentration ou de fermentation ». Seules les plantes mentionnées dans l'annexe de l'arrêté peuvent entre utilisées comme matières premières végétales pour la fabrication d'HE rentrant dans la composition de ces compléments alimentaires.

Je rappelle qu'un complément alimentaire n'est pas considéré comme un produit de santé mais comme une denrée alimentaire. Or, « les denrées alimentaires [ont pour but] de compléter le régime alimentaire normal et [...] constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses [...] » [39].

Certains industriels fabricants de compléments alimentaires incorporent donc des HE qui, n'étant pas à proprement parler des "denrées alimentaires", entreront dans la catégorie "autres substances". Cependant, ces dernières doivent posséder un effet nutritionnel ou physiologique mais aucune donnée n'a averti des apports nutritionnels des HE. Il s'agira donc d'un effet physiologique qui exclut, un effet thérapeutique.

Pourtant, on peut voir sur certains emballages de compléments alimentaires à base d'HE qu'ils revendiquent des actions thérapeutiques comme « traditionnellement pour aider à trouver un meilleur sommeil », l'utilisation du terme « traditionnellement utilisé » rappelant de plus un peu trop la notion de « médicaments traditionnels à base de plantes ». Cette utilisation de termes trop ressemblant à la notion de « médicament » ne correspond pas à l'esprit de départ du complément alimentaire. C'est une dérive qui consiste à utiliser son statut en tant que produit frontière du médicament.

3.2.2.4. Un produit cosmétique

Une HE peut rentrer dans la composition d'un produit cosmétique qui est défini comme « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » [40].

La réglementation européenne n'a pas édicté de règle ou de loi spécifique vis à vis de l'incorporation d'une ou plusieurs HE dans un produit cosmétique [41]. Mais il y a quand même une liste à l'annexe II de la directive 76/768/CEE de substances qui ne peuvent entrer dans la composition de ce type de produits. Les HE interdites dans les produits cosmétiques sont :

- l'HE de chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioïdes* L., Chenopodiaceae),
- I'HE de sabine (Juniperus sabina L., Cupressaceae),
- les HE dans lesquelles nous pouvons retrouver l'isothiocyanate d'allyle (HE de moutarde, *Brassica juncea* L. Czerniak., Brassicaceae)
- l'HE de Sassafras (Sassafras albidum [Nutt.] Nees, Lauracaceae), dans laquelle nous retrouvons du safrol,
- les HE de la verveine citronnelle (*Lippia citriodora* Kunth., Verbenaceae),
- l'HE de racines de costus (Saussurea lappa Clarke), Asteraceae,

Si un produit cosmétique faisait état d'une propriété thérapeutique, il serait requalifié en médicament au regard de la définition du médicament par présentation. De même que s'il contenait des HE qualitativement et quantitativement actives d'un

point de vue pharmacologique, immunologique ou métabolique, il le serait au sens de la définition du médicament par fonction.

3.2.2.5. Un dispositif médical (DM)

Un DM correspond à « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à entre utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut entre assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à entre utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques » [42].

L'environnement du DM a récemment beaucoup évolué, que ce soit sur le plan réglementaire ou sur le plan de la destination faite par le fabricant.

En effet, de plus en plus de dispositifs médicaux ressemblant à des médicaments sont mis sur le marché : sprays nasaux, sirops, pommades, crèmes. Dès lors, certains d'entre eux, produits frontières, incorporent des HE. Le risque est qu'ils soient requalifiés en médicaments au sens de la définition par fonction. Car, un DM ne peut avoir d'action pharmacologique, métabolique ou immunologique.

L'ANSM a mené une enquête sur les sprays destinés au lavage nasal contenant des HE. Pour la plupart des dispositifs contrôlés, l'ANSM a demandé des modifications des supports promotionnels transmis, dans lesquels les allégations antivirales, anti-infectieuses ou encore antibactériennes apparaissaient être en incohérence avec le statut et la classe du produit [43].

3.2.2.6. Un biocide

Les biocides ne sont pas des produits de santé, ils sont régis par le règlement européen 528/2012 [44] qui les définit comme « toute substance ou tout mélange [...] qui est destiné à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique ».

Les biocides sont répartis en quatres grands groupes, regroupant 22 types de biocides différents :

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

Ces produits ne sont mis à dispositions sur le marché qu'après autorisation et seulement si les substances actives dans ces produits sont approuvées. Les HE peuvent donc être employées afin de remplir les missions d'un produit biocide, mais elles doivent être utilisés que dans et pour cet usage. La plupart des produits biocides incorporant les HE sont des sprays assainissant.

3.2.2.7. Autres produits

Les HE peuvent être retrouvées dans de nombreux autres produits tels que des insecticides anti-moustiques, les produits à visée parfumante, le papier toilette, les mouchoirs etc ...

3.2.3. <u>Différents statuts, différents niveaux de sécurité</u>

Comme vu précédemment, afin de protéger le consommateur, le législateur a choisi d'intégrer des HE dans le monopole pharmaceutique et ce, quel que soit leur statut de commercialisation. Elles sont listées dans le décret n°2007-1198 [47] :

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

Toutes ces HE ne peuvent donc être vendues qu'en pharmacie d'officine, qui fait gage de sécurité pour les patients. En outre, une réglementation de 1959 [46], toujours en vigueur, restreint l'accès à l'anéthol ainsi qu'aux HE d'absinthe et produits assimilés, d'hysope, d'anis, de badiane, de fenouil. L'article L3322-5 du CSP dispose qu'« il est interdit à un producteur ou fabricant d'essences pouvant servir à la fabrication des boissons alcooliques, telles que les essences d'anis, de badiane, de fenouil, d'hysope, ainsi qu'aux producteurs ou fabricants d'anéthol, de procéder à la vente ou à l'offre, à titre gratuit desdits produits à toutes personnes autres que les fabricants de boissons ayant qualité d'entrepositaires vis-à-vis de l'administration des

contributions indirectes, les pharmaciens, les parfumeurs, les fabricants de produits alimentaires ou industriels et les négociants exportateurs directs ».

Les pharmaciens d'officine sont donc les seuls à pouvoir vendre ces HE au public :

- Sous forme de préparations magistrales ou de préparations composées inscrites à la Pharmacopée ou au Formulaire national,
- Pure, uniquement sur ordonnance médicale, les prescriptions qui les concernent étant enregistrées à l'ordonnancier. Seul le fait, pour un pharmacien, de délivrer ces produits sans ordonnance médicale est puni de 3 750 euros d'amende [46].

L'inscription sur liste I des substances vénéneuses de toutes les HE intégrées au monopole est à l'étude [48]. En dehors de ces restrictions, les HE ont autorisation d'être commercialisées sous un grand nombre de statuts, qui n'offrent cependant pas des garanties similaires. Si celui de médicament est le plus important, offrant un gage de sécurité et d'efficacité, les autres en sont loin.

De part, l'immense diversité de statuts des produits contenant des HE, cela conduit à un éclatement de leur suivi en matière de vigilance. Ainsi, les effets indésirables induits par les HE peuvent entre recueillis et évalués par la pharmacovigilance, la matériovigilance, la cosmétovigilance, la nutrivigilance et la toxicovigilance. Cette situation pose un réel problème de non-agrégation des données qui engendre un manque de visibilité total de la sécurité des HE. De l'aveu même de l'ANSM, « il importe de travailler de manière conjointe entre les organismes de surveillances et d'évaluation de risque des différentes autorités, quels que soient les statuts des produits » [48].

3.3. Critères de qualité des huiles essentielles

La sécurité d'emploi des produits cosmétiques contenant des HE est en grande partie liée à la qualité des matières premières mises en œuvre et à la formulation du produit fini.

Pour garantir leur qualité, les HE devront notamment être obtenues à partir de matières premières précisément identifiées, contrôlées selon des procédés définis, devront présenter des caractères physico-chimiques précis et être conservées de façon satisfaisante.

Les caractéristiques physiques, organoleptiques, chimiques et chromatographiques des HE sont définies en France par des normes élaborées par une commission spécifique (T75A) de l'AFNOR [33]. Ces normes sont établies en collaboration avec les producteurs et les importateurs et sont le fruit d'un échange entre experts.

La plupart de ces normes sont utilisées sur le plan mondial afin de dévenir des normes ISO en prenant en considération les informations des experts. Le groupe de travail responsable de ces normes est le groupe ISO TC 54.

3.3.1. Matières premières végétales

Les matières premières végétales utilisées pour produire des HE sont en principe des plantes ou parties de plantes qui sont à divers états de siccité (forme sèche, flétrie, fraîche).

3.3.1.1. Dénomination botanique

Selon les règles linnéennes, l'origine végétale du produit doit être définie par la dénomination botanique. Le nom international d'une plante, exprimé en latin, comprend le nom du genre, de l'espèce, ainsi que l'initiale ou de l'abréviation du botaniste qui a été le premier à décrire la plante en question. Puis, on peut le compléter par le nom de la sous-espèce ou de la variété. La famille botanique est également précisée dans la plupart des cas.

Il faut réellement déterminée de façon très précise les différentes plantes car il peut avoir des différences au niveau des compositions chimiques en fonction de l'origine botanique [49] :

Tableau VII : Exemple de dénomination botanique internationale

Genre	Lavandula, Mentha
Espèce	Lavande vraie (Lavandula angustifolia Mill.) et Lavande aspic (Lavandula latifolia
	Medik.)
Sous	Bergamote [Citrus aurantium L. ssp. bergamia (Wight et Arnott) Engl.] et Orange
espèce	amère (Citrus x aurantium L. ssp. aurantium)
	On peut voir que dans la majorité des cas, chaque espèce présente une composition
	chimique différente mais il se peut que deux espèces soient source d'HE de
	compositions très proches.
	Exemple : anis vert et badiane de chine
Variété	Il peut exister des variétés donnant des HE de compositions différentes au sein d'une
	même espèce.
	Exemple : l'espèce basilic (Ocimum basilicum L.) est chimiquement et
	morphologiquement très hétérogène et se subdivise en de nombreuses variétés
	difficiles à différencier [O. basilicum L. var. basilicum, O. basilicum var. difforme
	Benth., O. basilicum var. blabratum (L.) Benth]

Exemple : Famille des Lamiacées – Lavandula angustifolia Mill. On peut voir dans l'ordre le genre, le nom de l'espèce et le botaniste descripteur.

Cependant, il est possible de confondre plusieurs espèces dues à l'existence et/ou l'usage courant de nombreux synonymes, il est donc nécessaire de se référer à la norme ISO 4720 [50] donnant une liste de nomenclature botanique de plantes utilisées pour la production des HE, avec les noms communs des HE en anglais et en français.

Cette norme comprend un index par ordre alphabétique des noms communs des HE en français et en anglais.

3.3.1.2. Conditions de production de la plante

On obtient les matières premières végétales à partir de plantes de collecte ou de plantes cultivées. Les conditions de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation, de stockage ont une action déterminante sur la qualité des végétaux. Les producteurs ont pour but d'avoir des matières premières végétales les plus pures possibles donc exemptes d'impuretés comme la terre, la poussière, les souillures, ainsi que les infections fongiques ou une contamination animale. Il ne faut également pas qu'elle présente des traces de pourriture ou d'endommagement.

Les conditions de culture ou l'état sauvage, ainsi que les facteurs environnementaux jouent un rôle non négligeable, à la fois sur les aspects qualitatifs mais aussi quantitatifs des constituants élaborés par la plante.

Donc, il faudra surveiller à ce que le maximum de renseignements sur l'origine géographique et les conditions environnementales de production et d'obtention soient disponibles. D'autres paramètres comme le lieu de la culture, l'altitude, la nature et le degré de fertilisation du sol, le stade de végétation, le caractère sauvage ou cultivé de la plante sont à prendre en compte.

Les poussées de biosynthèse engendrent au cours du temps (saisons, mois, voire journées) une accumulation plus ou moins importante de certains métabolites.

Ainsi, la notion de chronobiologie peut être, dans ce cas précis, appliquée à la plante et explique en partie les modalités traditionnelles en matière de cueillette liées à certaines époques ou certaines périodes du calendrier. C'est pour cela que les producteurs s'appuient sur des données scientifiques pour la culture et la récolte des plantes qu'ils cultivent.

Pour assurer une bonne conservation, en inhibant toute activité enzymatique après récolte, il faut éviter la dégradation de certains constituants ainsi que la prolifération microbienne. Il faut donc assurer de façon soigneuse les procédés de distillation et/ou de séchage.

Il est possible d'utiliser des traitements additionnels mais il est nécessaire de montrer par des études qu'ils n'altèrent pas les constituants de la plante et qu'ils ne laissent pas de résidus nocifs.

3.3.1.3. Partie de la plante utilisée

On retrouve quasiment toutes les HE chez les végétaux supérieurs, les genres capables d'élaborer tous les constituants qui composent les HE sont répartis dans un nombre plus limité de familles. (Ex : Apiacées, Cupracées, Lamiacées, Lauracées, Myrtacées, Astéracées, Rutacées, Poacées...)

On peut donc retrouver les HE s'accumuler dans tous les types d'organes des végétaux comme :

- Les fleurs (oranger, lavande, rose),
- Les feuilles (laurier noble, eucalyptus),
- Les écorces (cannelle),
- Les bois (bois de rose, camphrier),
- Les racines (vétiver),
- Les rhizomes (gingembre, curcuma),
- Les fruits secs (anis, persil, badiane),
- Les graines (muscade).

Les composés chimiques d'une huile essentielle peuvent se retrouver dans tous les organes d'une même espèce mais la composition chimique peut varier selon la localisation. « La biosynthèse et l'accumulation des molécules aromatiques sont généralement associées à la présence de structures histologiques spécialisées (cellules à essence, poches sécrétrices, canaux sécréteurs), souvent localisées sur ou à proximité de la surface de la plante » [51].

3.3.1.4. Précision du chimiotype (ou chémotype)

Il peut exister plusieurs races chimiques ou chimiotypes pour une même espèce botanique, trouvant leur origine dans des voies de biosynthèses légèrement différentes, entrainant des synthèses de métabolites secondaires différents.

On peut retrouver ce phénomène dans le Thym, *Thymus vulgaris* L. pour lequel on distingue au moins sept chimiotypes différents en fonction du constituant essentiel de l'HE [52] : carvacrol, thymol, alpha-terpinéol, linalol, cinéole, géraniol, hydrate de sabinène.

Il est indispensable, pour certaines HE, de bien préciser le chimiotype car il conditionne l'activité et par conséquent la toxicité.

3.3.1.5. Identification

Dans un souci de traçabilité, il faut que la matière première issue de la plante ou de l'une de ses parties soit précisément identifiée. C'est l'affaire des certificats ou des engagements du fournisseur. Ils détaillent isolément ou conjointement les caractéristiques botaniques macroscopiques et/ou microscopiques de la plante [52]. La chromatographie sur couche mince ou en phase gazeuse de la matière première [53] et éventuellement une ou plusieurs réactions colorées caractéristiques viennent compléter le processus.

L'analyse des plantes peut aussi inclure l'évaluation des cendres totales, la mesure de la perte à la dessiccation ou celle de la teneur en eau (déterminée par entraînement) ou en métaux lourds.

Enfin, la présence de résidus de pesticides et la qualité microbiologique (nombre et types de microorganismes) sont également documentés.

3.3.1.6. Caractères physico-chimiques

Leurs caractères physico-chimiques sont les suivants :

- volatiles et liquides à température ambiantes, contrairement aux huiles dites fixes.
- elles ont une densité inférieure à celle de l'eau et sont plus ou moins colorées.
- Indice de réfraction élevé, la lumière devient polarisée,
- liposolubles et solubles dans les solvants organiques, entrainables à la vapeur mais très peu solubles dans l'eau,
- possède un squelette carboné, le nombre d'atomes de carbone étant compris entre 5 et 22 (le plus souvent 10 ou 15).

Les HE sont très souvent des mélanges complexes de constituants variés en concentration variable dans des limites bien définies. On peut voir que les constituants appartiennent principalement à deux groupes caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : les terpénoïdes et les composés biosynthétisés à partir de l'acide shikimique.

3.3.1.7. Identification et analyses chromatographiques

L'analyse des constituants et la recherche d'éventuelles falsifications des HE font prioritairement appel à la chromatographie en phase gazeuse sur phases stationnaires polaires, apolaires ou chirales [54]. La chromatographie peut éventuellement être associée à la spectrométrie de masse ou IRTF (Infrarouge à transformée de Fourier).

La qualité d'une HE est classiquement évaluée en mesurant un certain nombre d'indices et en réalisant des analyses chromatographiques simples :

• indices physiques : densité relative, indice de réfraction, angle de rotation optique, point de solidification, résidu d'évaporation, solubilité dans l'alcool,

- indices chimiques : indice d'acide, indice d'esters, indice de peroxyde,
- analyses chromatographiques : chromatographie sur couche mince, chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) ou chromatographie en phase gazeuse (CPG), méthode de référence (Pharmacopée, ISO, AFNOR), pour identifier le profil d'une HE.

L'analyse est alors faite dans des conditions particulièrement précises (qualification préalable de l'installation par un mélange test de 9 composés, colonne capillaire, injection en mode split ou splitless, détecteur à ionisation de flamme). Elles permettent par normalisation de déterminer une valeur reproductible de la teneur des différents composés caractéristiques de l'échantillon [49,53]. La normalisation se base sur les pourcentages relatifs des constituants, mais ne donner pas leur dosage exact.

3.3.1.8. Conditions de conservation et de stockage

Les HE sont très instables. Leur conservation nécessite des précautions particulières visant à éviter une dégradation aux conséquences multiples : photo-isomérisation, thermo-isomérisation, photocyclisation, coupure oxydative, peroxydation et décomposition en cétones et alcools, hydrolyse, transestérification, modifiant les propriétés de l'HE ou compromettant son innocuité.

Pour éviter toute dégradation, il faut stocker l'HE dans des flacons en aluminium vernissé, en acier inoxydable, ou en verre teinté anti-actinique. Les flacons doivent être propres, secs, presque remplis et fermés de façon étanche. L'ajout d'antioxydants à l'HE, à mentionner lors de la vente ou de l'utilisation, préserve aussi des détériorations.

Pour détecter chaque dégradation, il faut mesurer les indices chimiques et physiques et/ou en pratiquer une analyse chromatographique comme mentionné plus haut.

La norme AFNOR NF T 75-001, (1996) précise que ces précautions doivent être l'objet de marquages spécifiques sur l'emballage, le conditionnement et le stockage des HE. La norme NF 75-002, (1996) prévoit un marquage ses récipients contenant les HE.

3.3.2. Label des huiles essentielles

Ils sont vérifiés par ECOCERT. Ce n'est pas à proprement parler un label, mais l'acronyme d'un organisme de contrôle et de certification qui peut attester que l'origine d'une HE est bien biologique et que sa composition est en accord avec les normes du label qu'elle affiche. Plusieurs labels certifient la qualité et la provenance des HE [55] .

 label AB (Agriculture biologique): créé en 1985, c'est un label de qualité français au cahier des charges très strictes. Il est fondé sur l'interdiction d'utilisation de produits issus de la chimie de synthèse. On le trouve sur tous les produits alimentaires bio vendus en point de vente spécialisé ou en grande surfaces. Il signifie que le produit contient au moins 95% d'ingrédients issus de l'Agriculture Biologique,

- label HEBBD (Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie): c'est un label de qualité privé créé par un société producteur-vendeur d'huiles essentielles pour se démarquer de la concurrence. Il garantit l'espèce botanique exacte de la plante utilisée pour obtenir l'HE, l'organe producteur de la plante clairement mentionné, le chémotype de la plante contrôlée par chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse, une production uniquement par la distillation à la vapeur d'eau ou la pression à froid et une huile essentielle non diluée et non rectifiée (100% pure et naturelle),
- label Cosmebio est encore un label de qualité, quasiment identique au label AB, mais réservé aux cosmétiques, qui peuvent alors se prévaloir de la Cosmétique Biologique. Les HE qui l'arborent respectent les normes suivantes :
 - 95% minimum d'ingrédients d'origine naturelle sur le total du produit (eau et minéraux étant considérés comme naturels),
 - o 95% minimum d'ingrédients bio sur l'ensemble des végétaux,
 - 10% minimum d'ingrédients bio sur le total du produit (eau et minéraux considérés comme non bio car on ne les cultive pas),
 - Absence de toute trace de conservateur de synthèse, de parfum de synthèse, d'ingrédients issus du pétrole, de silicones ou d'organisme génétiquement modifié.

3.4. Mode d'obtention des huiles essentielles

3.4.1. Distillation par entrainement à la vapeur d'eau et hydrodistillation

3.4.1.1. <u>Distillation par entraînement à la vapeur d'eau</u>

C'est l'une des méthodes officielles d'obtention des HE [56] : de la vapeur d'eau venant d'un ballon chauffé traverse la matière végétale amassée dans une grande cuve. La vapeur d'eau fait se rompre les cellules végétales. Ces dernières libèrent leur HE, instantanément vaporisée sous l'action de la chaleur. Le mélange vapeur d'eau/HE vaporisée ainsi constitué est dirigé vers un condenseur entouré d'eau froide ou il se liquéfie. Le liquide est récupéré dans une citerne où, par différence de densité, l'eau et l'HE se séparent. Pour finir, l'eau est éliminée (figure 15).

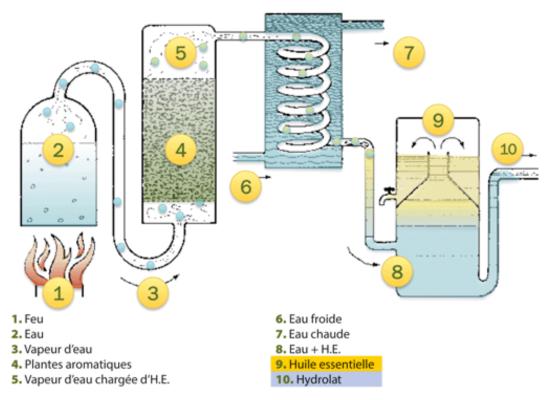


Figure 15 : schéma du dispositif de distillation par entrainement à la vapeur d'eau [56]

lavande eau chauffe ballon bécher

3.4.1.2. Hydrodistillation et ses variantes

Figure 16 : Schéma de l'hydrodistillation [56]

C'est la méthode de référence pour l'extraction et le contrôle de la qualité d'une HE (figure 16) : dans un ballon, de l'eau est mélangée à la matière végétale. L'ensemble est porté à ébullition. Le mélange azéotropique ainsi formé par les molécules s'évapore avant d'être liquéfié par un condenseur réfrigéré. Il ne reste qu'à récupérer l'eau et l'HE. Le mélange est enfin décanté, ce qui sépare l'eau florale de l'HE. Cette technique est une distillation hétérogène. A l'inverse de la précédente, elle

établit un contact direct entre l'eau et la matière végétale. Sa durée est fonction de la quantité de la matière végétale à traiter et du matériel utilisé. Il existe trois variantes :

- l'hydrodistillation à pression réduite permet d'extraire des essences difficilement mobilisables. Elle est notamment utilisée pour le clou de girofle, le gingembre et le rhizome de vétiver,
- la turbodistillation, alternative aux hydrodistillations longues, est une hydrodistillation accélérée et discontinue. Elle est employée pour des éléments aux essences peu extractibles comme les racines de Badiane de Chine. Pour cette technique, la matière végétale est contenue dans un récipient équipé d'une turbine qui dilacère les matières végétales tout en produisant une agitation turbulente à l'origine d'un meilleur coefficient de transfert thermique et par conséquent d'une augmentation de la surface de vaporisation,
- l'extraction au CO₂ supercritique, basée sur le pouvoir solvant du CO₂ qui est modulable à volonté selon les conditions de pression et de température (figure 17). À plus de 74 bar et de 31°, le CO₂ atteint un état dit supercritique. Il a alors une grande diffusivité, et une densité élevée, lui conférant une grande capacité d'extraction et de transport. L'extraction par CO₂ supercritique se fait dans un circuit fermé comportant des pompes de mise en pression et des échangeurs de température qui amènent le CO₂ au-dessus de son point critique. La matière végétale, placée dans un extracteur, est traversée par le flux de CO₂ supercritique. Le fluide se charge en composé extrait, puis il est détendu, passe en phase gazeuse et se sépare du composé extrait. Ce dernier est recueilli dans un séparateur [57]. Cette méthode entraîne à peine plus de métaux lourds que distillation par entraînement à la vapeur d'eau [58].

3.4.2. Expression à froid

Cette technique est utilisée afin d'extraire les essences des agrumes. Mais les agrumes sont des produits très fragiles en raison de leur composition en terpènes et en aldéhydes. C'est pourquoi, spécifiquement pour cette catégorie de matière première, on utilise l'expression à froid.

Le principe est simple, après écorçage des fruits, celle-ci seront mis en contact avec deux parois qui écraseront les écorces afin de faire ressortir le contenu. Autrement dit, le principe de cette technique est donc basé sur la rupture ou la dilacération des parois des sacs oléifères contenues dans l'écorce des fruits et sur la pression du contenu de ces sacs sur les parois.

3.4.3. Distillation "sèche"

La distillation « sèche », retrouvé également sous le nom de distillation destructive, est utilisée pour la séparation des produits chimiques liquides contenus

dans des matériaux solides. On peut obtenir, à partir de racine, de bois, par calcination de l'alcool méthylique, de la créosote et de nombreux autres produits. La qualité de ces HE sera très élevée mais les rendements seront très faibles.

3.4.4. L'extraction par solvants

Cette technique, consiste à placer dans un extracteur, un solvant volatil et la matière végétale à traiter. On effectue plusieurs lavages successifs avec un solvant qui va se charger en molécules aromatiques, avant d'être envoyé au concentrateur pour y être distillé à pression atmosphérique. On appelle ce produit obtenu la « concrète ». Celle-ci pourra être brassé avec l'alcool, filtrée puis glacée pour en extraire les cires végétales. Après une dernière concentration, on obtient une « absolue ».

Cette technique permet d'obtenir des rendements plus important que la distillation. Cependant, l'utilisation des solvants organiques peut entrainer une dégradation de la qualité des HE et des possibilités de contamination des échantillons analysés par des impuretés qui peuvent être difficile à éliminer.

Le choix du solvant : le méthanol, l'éthanol, l'éther de pétrole ou encore le dichlorométhane, l'hexane, le cyclohexane ...

Cette technique d'extraction a été couplée aux micro-ondes et aux ultrasons. L'extraction par solvant est une technique fortement pratiquée.

3.5. Composition chimique des huiles essentielles

Une huile essentielle est un composé chimique très complexe et soumise à de nombreuses variables. Il faut donc connaître parfaitement les composés, les constituants d'une HE afin d'en vérifier la qualité mais également pour expliquer les propriétés et prévoir sa toxicité potentielle.

Majoritairement, une HE renferme des terpènes volatils, issus de la condensation d'unités isopréniques, et des dérivés aromatiques dérivés du phénylpropane.

3.5.1. Détail des familles moléculaires

3.5.1.1. Les terpénoïdes [59,97]

Définition des terpènes : « nom générique désignant un très vaste groupe de substances naturelles (plus de 30 000 représentants connus, présents principalement dans le règne végétal), provenant biosynthétiquement de la condensation d'un nombre variable de deux unités pentacarbonées ramifiées dites « isopréniques »

(historiquement : « règle isoprénique de Ruzicka ») : le diphosphate de diméthylallyle et le diphosphate d'isopentényle (le terme « pyrophosphate » pour désigner « diphosphate » est désuet et ne doit plus être utilisé). Très grande diversité structurale. Selon le nombre d'unités constitutives en C5, on distingue les monoterpènes en C10, les sesquiterpènes en C15, les diterpènes en C20, les sesterterpènes en C25, les triterpènes en C30 et les tétraterpènes en C40 »

Dans le monde végétal, les terpènes sont connus comme les principales composés odorants des végétaux, du fait de la grande volatilité de ces molécules. Les terpènes sont les molécules les plus répandues et connues dans les HE pour leurs nombreuses propriétés thérapeutiques. Les plus importants sont : le limonène, le δ -3-carène, le carotène, le β -pinène et l' α -pinène.

3.5.1.1.1. <u>Les monoterpènes</u>

Définition des monoterpènes : « Terme désignant un vaste groupe de substances naturelles terpéniques majoritairement caractérisées par un squelette en C10 provenant du diphosphate de géranyle, issu du couplage de deux unités « isopréniques ». Grande diversité structurale ; squelettes parfois acycliques, mais le plus souvent mono- ou bicycliques ; comprennent des monoterpènes (par exemple limonène). Les monoterpènes peuvent être couplé à d'autres groupements fonctionnels comme : les alcools (par exemple menthol), phénols (par exemple thymol), les aldéhydes (par exemple citral), les cétones (par exemple camphre), les éthers-oxydes (par exemple cinéole). Fréquemment volatils, ils entrent dans la composition d'huiles essentielles auxquelles ils confèrent activité pharmacologique et éventuellement toxicité » [97].

Les monoterpènes sont présents chez les conifères. Il possède plusieurs propriétés thérapeutiques, ils sont antibactériens, antivirales et antifongiques. Dans certains cas, ils sont également immunostimulants. En cas de douleurs localisées au niveau cutanée, ils ont une action antalgique.

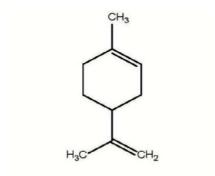


Figure 17 : Structure du limonène [60]

Les alcools :

Les alcools sont de bons stimulants généraux et nerveux. Ils sont aussi antibactériens, antivirales, anesthésiants (linalol, géraniol, bornéol), antifongiques, et ce sont des immuno-modulants. Les HE qui sont riches en hydroxyles sont absorbées de préférence le matin. Les hydroxydes sont eux-mêmes divisés en différents groupes .

• les monoterpénols : thujanol (hépatostimulant), menthol (hépatostimulant, vasoconstricteur, anesthésiant), bornéol (cholagogue), alpha-terpinéol, géraniol, citronellol, pipéritol et linalol.

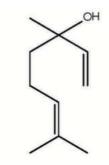


Figure 18 : Structure du Linalol [60]

Les éthers [60]:

Les éthers possèdent des propriétés qui varient selon les structures :

- stimulants des glandes exocrines, expectorants, mucolytiques,
- antiviraux, antiparasitaires, antibactériens, antifongiques...
- mais attention, ils sont souvent toxiques : l'ascaridiole présente une toxicité nerveuse et hépatique (se manifestant par une ataxie, des troubles visuels et auditifs, et une bradycardie).



Figure 19 : Structure du 1,8-cinéole [60]

Les aldéhydes :

Les aldéhydes ont une dénomination qui se termine en "-al" : citrals (HE de lemongrass, verveine, bergamote, citron, mélisse), citronnellal (HE d'immortelle, d'eucalyptus citronné, de citronnelle), néral, géranial...

Les aldéhydes sont antibactériens, antiparasitaires, antiviraux, antifongiques. Ils favorisent la stimulation exocrine digestive (cholérétique et cholagogue). Ils sont

mucolytiques et lipolytiques. Ce sont de bons cicatrisants cutanés, désclérosants et de très puissants anti-inflammatoires.

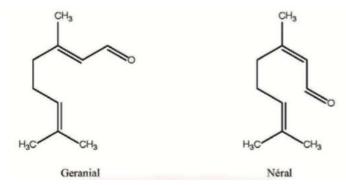


Figure 20 : Structure du citral (géranial = citral a ; néral = citral b) [60]

Les cétones :

Les cétones sont des composés organiques, faisant partie de la famille des composés carbonylés contenant une séquence R1-CO-R2. Il en existe plusieurs types :

- les monocétones (la thujone présent dans l'HE de sauge officinale),
- les dicétones ou β-diones de l'HE d'hélichryse italienne, préconisée en cas d'hématomes, comme anticoagulant, anti-inflammatoire, cicatrisant, moins toxiques que les cétones simples,
- les cétones monoterpéniques (pinocamphone présent dans l'HE d'hysope officinale),
 - les cétones sesquiterpéniques, antitumorales (davanone, atlantones, acycliques),
- les cétones monocycliques (carvone, menthone, cryptone, pipéritone),
- les cétones bicycliques (camphre ou bornéone, plus stimulant, thujone, fenchone, pinocamphone, verbénone).

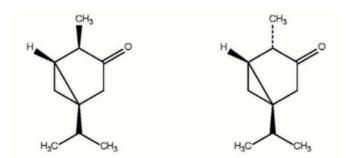


Figure 21 : Structure de la thujone alpha (à gauche) et béta (à droite) [60]

Les esters :

Les esters issus de la réaction d'une fonction acide (R-COOH) et d'un alcool (R'-OH). Les HE riches en esters ont des effets spasmolytiques centraux, neurotropes et musculotropes, sédatifs, anticonvulsivants, antidépressifs.

Leur action spasmolytique augmente en fonction du nombre d'atomes de carbone (au niveau du groupement fonctionnel de l'acide) carboxylique (R) :

- R = 1 : formiate (géranium odorant),
- R = 2 : acétates (lavande vraie, ylang-ylang, petit grain bigarade, menthe bergamote à acétate de linalyle ; sauge sclarée à sclaréol, estrogène-like ; hélichryse italienne à acétate de néryle ; laurier noble et cardamome à acétate de terpényle ; sapin de Sibérie, romarin à verbénone ; inule à acétate de bornyle),
- R = 3 ou 4 : propionates, butyrates, méthacrylates,
- R = 5 : acide angélique, isovalérique (camomille noble).

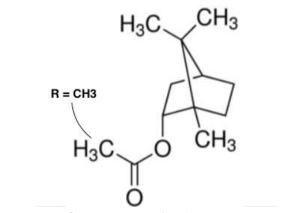


Figure 22 : Structure de l'acétate de bornyle [60]

Les HE riches en esters sont peu toxiques et peu agressives. A usage répétées, elles peuvent entrainer un asséchement des téguments, donc elles sont toujours diluées dans une huile végétale.

3.5.1.1.2. Les sesquiterpènes

Définition des sesquiterpènes : « Nom générique désignant des substances naturelles terpéniques en C15 provenant d'un précurseur, le diphosphate de farnésyle. Grande diversité de structures, habituellement cycliques : terpènes (bisabolène, caryophyllène...), alcool sesquiterpènes, aldéhydes sesquiterpènes (farnésol, acide valérénique, artémisinine...), parfois dimériques (gossypol) » [97].

Ils sont présents en plus faibles proportions que les monoterpènes dans les HE. D'une manière générale, ils jouent le rôle d'agent de défense dans les plantes. Ils sont assez difficiles à extraire car ce sont des molécules lourdes donc elles apparaissent qu'en fin de distillation. Pour avoir leur présence, il faut donc bien respecter le temps total de distillation.

Les propriétés thérapeutiques principales des sesquiterpènes sont antiseptiques, bactéricides et anti-inflammatoires.

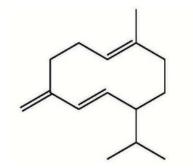


Figure 23 : Structure du germacrène D [60]

Les sesquiterpénols sont des composés d'une base de sesquiterpènes ainsi que d'un groupement alcool. Ils sont toniques, décongestionnants veineux et lymphatiques : viridiflorol, cédrol, carotol (hépatotonique), santalol (cardiotonique), nérolidol, farnésol, lédol, cédrol, globulol, patchoulol et viridiflorol ;

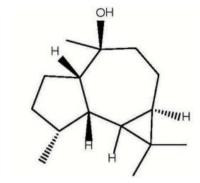


Figure 24: Structure du viridiflorol [60]

Les lactones :

Les lactones sont formées par couplage d'un oxyde et d'une cétone. Les HE qui en renferment sont anti-infectieuses, antihelminthiques (antiparasitaire), stimulants hépatiques, mucolytiques et expectorantes. Elles présentent les mêmes risques de toxicité que les cétones. Donc il faut avoir des précautions d'emplois identiques.

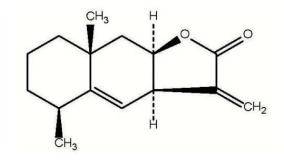


Figure 25 : Structure de l'alantolactone [60]

Les coumarines [60,61]:

Les coumarines sont une famille de lactones (ou esters cycliques). Elles sont obtenues par cyclisation de dérivés de l'acide cinnamique. Il s'agit en fait d'une estérification entre une fonction alcool d'un groupement phénol et d'une fonction acide.

Les coumarines sont de puissants sédatifs, calmants, voire hypnotiques. Elles sont anti-convulsivantes, antispasmodiques, hypothermisantes et hypotensives. Elles sont retrouvées dans les essences préparées à partir des épicarpes ("zestes") d'agrumes (*Citrus sp*), les HE de *Lavandula vera*, d'*Ammi visnaga*, d'angélique, d'*Apium*, de *Ruta*...

On distingue les coumarines simples, des furanocoumarines et des pyranocoumarines. Les furacoumarines et pyranocoumarines, sont photosensibilisantes, donc elles nécessitent une protection solaire lors de leur usage. Les pyranocoumarines sont hépatotoxiques en plus d'être phtosensibilisante.

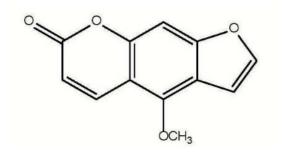


Figure 26 : Structure du bergaptène [60]

Les phénols aromatiques [62] :

Un phénol est une molécule aromatique, possédant un groupe hydroxyle (OH) fixé sur le carbone d'un cycle benzénique. Ils ont un suffixe en « - ol ». Ce sont les constituants majoritaires des HE après les terpènes.

Ce sont des molécules stimulantes et énergisantes retrouvées notamment dans les HE de giroflier (eugénol), de sarriette, de thym à thymol et thym à carvacrol, et de cannelle, sont de très bons antibactériens, antivirales, antifongiques, et antiparasitaires. Ils sont aussi anti-inflammatoires, antalgiques, immunomodulants et anesthésiants. Cependant, ils ont une certaine toxicité en fonction des doses :

• à forte doses ou utilisés sur de longues durées, ils sont dermocautisques, irritants, hépatotoxiques, néphrotoxiques, hypertensifs et excitants.

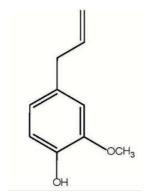


Figure 27 : Structure de l'eugénol [60]

Les phénols méthyléthers :

Les phénols méthyléthers sont antispasmodiques (neurotropes et myotropes), antalgiques, toniques, anti-inflammatoires, antibactériens, antiviraux et antiallergiques. On peut les retrouver dans les HE d'anis vert (anéthole), de basilic tropical, d'estragon (chavicol méthyl-éther ou estragole), de gaulthérie, de cannelle de Chine, de girofle ou encore de laurier noble.

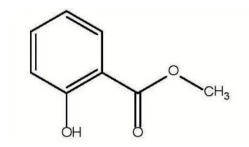


Figure 28 : Structure du salicylate de méthyle [60]

Figure 29 : Structure de l'estragole [60]

Les éthers-oxydes sont issus des phénols méthyl-éthers. Ils sont antispasmodiques, antalgiques, antibactériens et stimulants de glandes exocrines (surtout digestives). À fortes doses, ils deviennent dopants et stupéfiants (safrole, myristicine, apiole) avec des risques mutagènes et hépatotoxiques.

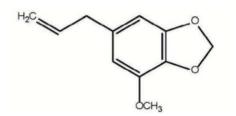


Figure 30 : Structure de la myristicine [60]

Les aldéhydes aromatiques :

Les aldéhydes aromatiques sont des anti-infectieux majeurs. C'est notamment le cas du cinnamaldéhyde, présent dans l'HE de cannelle.

Figure 31 : Structure du cinnamaldéhyde [60]

3.6. Voie d'administration

3.6.1. La voie cutanée

Les HE sont des composés lipophiles qui pénètrent facilement les différentes couches cutanées avant de diffuser dans la microcirculation sanguine périphérique, puis dans la circulation générale.

L'HE doit être appliquée diluée dans une huile végétale, de préférence sur un point vital d'acupuncture, plexus solaire ou plante des pieds pour la sphère ORL, zone occipitale ou temporale pour les céphalées et les sinusites, et enfin plis de flexion des poignets où la pénétration est particulièrement rapide.

Le massage : les deux disciplines que sont l'aromathérapie et le massage se marient parfaitement. Les principales indications sont :

- la fatigue musculaire et nerveuse,
- les troubles de la circulation sanguine et lymphatique,
- la cellulite.

Le massage apaise en effet les douleurs, dissipe le stress et les tensions, aide à retrouver l'équilibre hormonal et stimule le système immunitaire.

3.6.2. La voie orale

L'adage « voie orale, voie royale » rappelle que l'absorption per os est la voie la plus rapide, celle dont les effets sont les plus prolongés, qui est la plus énergétique

et qui libère la plus grande quantité de principes actifs. Elle permet d'administrer des doses beaucoup plus précises que les autres voies d'administration. Elle nécessite le respect absolu des posologies et des intervalles entre les prises.

Les HE peuvent être consommées soit sur un bout de pain, soit dans une cuillère de miel, sur un sucre ou tout simplement sous forme de comprimé neutre poreux. L'usage sous forme de tisane est aussi possible, après avoir fait infuser une cuillère de miel imprégnée de 2 gouttes d'HE. L'absorption sous forme pure n'est pas recommandée, certaines HE pouvant irriter les muqueuses.

3.6.3. Les voies rectale et vaginale

La voie rectale est la voie de choix chez l'enfant qui présente un syndrome respiratoire aigu, en raison notamment de la grande capacité d'absorption de la muqueuse rectale richement vascularisée. Cependant, il faut faire attention avec cette voie d'administration chez les petits enfants car les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont contre indiqués chez l'enfant de moins de 30 mois. En effet, du fait du risque d'atteinte neurologique essentiellement convulsif, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont contre-indiqués depuis 2012 chez les enfants de moins de 30 mois et chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébrile ou d'épilepsie quel que soit l'âge. Les dérivés terpéniques incluent le camphre, le cinéole, le niaouli, le thym sauvage, le terpinol, la terpine, le citral, le menthol, ainsi que les huiles essentielles d'aiguilles de pin, d'eucalyptus et de térébenthine (ANSM, 2012). Il faut donc la plupart du temps, utiliser les formules « prêt à l'emploi » spécifiquement pour enfant afin de ne pas entrainer d'effets indésirables potentiellement grave chez l'enfant.

La voie génitale est quant à elle assez efficace et correctement tolérée, sous réserve d'une bonne indication et d'un choix pertinent de l'HE, ce qui la fait généralement réserver aux prescriptions médicales et aux préparations magistrales à l'officine.

3.6.4. Le bain, la douche

Le bain chaud est bénéfique sur plusieurs plans :

- la chaleur de l'eau dilate les pores de la peau, ce qui favorise la pénétration de l'épiderme par les principes actifs,
- en se chargeant en HE, la vapeur d'eau va être la source d'une inhalation puissante.

Il ne faut jamais verser directement l'HE dans l'eau, car elle n'y est pas soluble. Il faut la diluer dans une base neutre non grasse délivrée en officine avant de la verser dans la baignoire. On peut donc utiliser le bain, de préférence comme catalyseur de la cicatrisation des pieds, ou pour traiter des problèmes circulatoires ou articulaires.

L'adjonction de 3-4 gouttes d'HE à une dose de gel-douche ou de base neutre pour bains conditionne une douche aromatique, énergisante en cas de réveil difficile, rafraichissante en cas de jambes lourdes...

3.6.5. La diffusion dans l'air ambiante

Sans indication thérapeutique, cette voie est utilisée à tire préventif, comme adjuvant d'une autre forme de traitement. Elle l'assainit l'air, libère les voies respiratoires, favorise le sommeil et apaise le stress. Les HE sont conditionnées en sprays prêts à l'emploi. La présence de très jeunes enfants dans un milieu clos où des HE viennent d'être diffusées n'est pas recommandée pendant les trente premières minutes.

Plusieurs supports permettent de diffuser l'HE dans l'air ambiant : coupelles, bougies parfumées, brumisateurs, diffuseurs. Les plus performants semblent être les diffuseurs par nébulisation à froid à fonctionnement alterné (deux minutes de fonctionnement pour une minute d'arrêt), ou les diffuseurs à chaleur douce. Dans les deux cas, il faut faire appel à un programmateur qui s'arrête automatiquement au bout d'une heure de diffusion.

L'utilisation des bougies entraîne un dégagement du gaz carbonique. De plus, elles dénaturent en chauffant les principes actifs des HE. Les brule-parfums et les dispositifs avec gaz propulseurs sont aussi à proscrire.

Certaines HE diffusent idéalement dans l'air ambiant sous forme de microparticules en aérosol ou spray :

- petit grain bigarade, lavande, mandarine ont une action apaisante et relaxante,
- citron, géranium, bois de rose ont une action assainissant,
- citronnelle, eucalyptus citronné géranium, lavandin ont une action répulsive,
- eucalyptus radié, marjolaine à coquille, ravinstara, épinette noire, niaouli, romarin à cinéole, pins, sapins ont l'action désinfectante ORL...

3.6.6. L'inhalation

3.6.6.1. L'inhalation humide

C'est l'un des meilleurs moyens de parer aux troubles ORL car les molécules aromatiques pénètrent rapidement, sous l'effet de la vapeur d'eau, dans les muqueuses respiratoires dilatées pour dégager et assainir nez, gorge, sinus et poumons.

Comment faire une inhalation humide?

Verser tout simplement dans un bol d'eau très chaude mais non bouillante, quelques gouttes d'HE puis utiliser une serviette afin de la mettre au dessous de vous pour recouvrir votre tête et de respirer les effluves aromatiques.

Une inhalation humide le soir avant de dormir est idéale pour passer une bonne nuit et avoir un nez dégagé.

3.6.6.2. L'inhalation sèche

Ce type d'inhalation est à faire pour les troubles nerveux comme le stress, les phobies, les insomnies, les compulsions alimentaires, le sevrage tabagique, également pour dynamiser le corps et l'esprit. Elle permet de dégager rapidement les sinus bouchés.

Comment faire une inhalation sèche?

Elle peut se faire au moyen de petits inhalateurs en forme de tube de poche, utilisé pour le tonus, pour dégager les voies respiratoires, pour couper l'envie de manger. On peut également mettre sur un petit mouchoir, quelques gouttes d'HE, au moment des épidémies hivernales ou en période de rhume des foins.

3.6.6.3. En applications et massages

Les deux disciplines que sont l'aromathérapie et le massage se marient parfaitement. Les principales indications sont :

- · la fatigue musculaire et nerveuse,
- les troubles de la circulation sanguine et lymphatique,
- la cellulite.

Le massage apaise en effet les douleurs, dissipe le stress et les tensions, aide à retrouver l'équilibre hormonal et stimule le système immunitaire.

3.7. Toxicité des huiles essentielles [63,64,65]

3.7.1. Huiles essentielles irritantes, dermocaustiques et allergisantes

Les HE contenant des monoterpènes, des aldéhydes terpéniques, des composés aromatiques, des éthers et des phénols sont des huiles essentielles ayant des propriétés irritantes, dermocaustiques et/ou allergisantes. On recommande fortement aux patients de :

- diluer l'HE dans l'huile végétale (HV). Il est conseillé de diluer les HE à 30% pour les peaux dites « normales » et à 10% pour peaux dites « sensibles ».
- ne jamais les utiliser pour un usage prolongé et répété.
- ne jamais les appliquer sur les muqueuses, même en les diluant dans de l'HV.

Les HE dangereuses pour la peau sont (liste non exhaustive) :

• HE de cumin et de cannelle : présence d'aldéhydes aromatiques (cinnamaldéhyde, benzaldéhyde, cuminaldéhyde),

- HE de citron, niaouli, pin sylvestre, cyprès toujours vert : présence de monoterpènes (pinème, terpinène, limonène),
- HE de cannelle, thym à thymol, clou de girofle : présence de phénols (eugénol, carvacrol, thymol...),
- HE de gaulthérie couchée : présence d'éthers terpéniques (salicylate de méthyle),
- HE d'eucalyptus citronné, de lemon grasse, de mélisse, d'hélichryse... : présence d'aldéhydes terpéniques (anisal, citral, géranial...),
- HE d'anis étoilé, de fenouil doux, laurier noble, d'estragon, de basilic : présence d'éther (carvacrol, méthyl-éther, thymol methyl-éther, anéthole...).

Toutes les HE sont susceptibles de provoquer une inflammation ou réaction allergique si elles sont utilisées sur le long terme, même diluées. Si une personne est de nature allergique, il convient d'effectuer un « test de tolérance ». Cela consiste à appliquer dans le pli du coude 1 goutte d'HE et attendre 20 minutes pour constater d'éventuelles réactions allergiques (rougeur, démangeaison). Il faudra donc les utiliser avec précaution chez les sujets allergiques et éviter les HE soupçonnées d'être allergisantes.

3.7.2. Huiles essentielles photosensibilisantes

Les principaux composants photosensibilisants des huiles essentielles sont les coumarines et les furanocoumarines. Cela veut dire qu'elles augmentent la sensibilité de la peau aux rayons du soleil. Les HE qui en contiennent ne doivent pas être utilisées sur la peau avant une exposition solaire. En cas d'exposition, il peut y avoir une irritation de la peau, pouvant aller jusqu'à la brûlure, ainsi que des éruptions cutanées, avec l'apparition de tâches ou au contraire une dépigmentation.

Cette propriété photosensibilisante, concerne principalement les HE d'agrumes provenant de la famille des Rutacées comme le citron... On retrouve également la famille des Apiacées avec l'HE d'aneth, livèche, fenouil, céleri...

3.7.3. Huiles essentielles hépatotoxiques

Les constituants des huiles essentielles ne sont pas directement hépatotoxiques. Ce sont les réactions de biotransformation qui sont responsables de la formation de métabolites toxiques. Le foie étant riche en enzymes de transformation, il est logique qu'il soit particulièrement exposé.

Les principales molécules à l'origine de l'hépatotoxicité sont les phénols (carvacrol, eugénol, thymol...), qui sont susceptibles d'altérer les cellules du foie. La pulégone (et ses métabolites dont le menthofurane) est également connue pour sa toxicité hépatique. La dose ingérée et la durée sont des facteurs influençant la survenue d'atteintes hépatiques. Les personnes souffrant de pathologies hépatiques

doivent éviter de consommer des huiles essentielles riches en phénols. On peut donc retrouver les HE de clou de girofle, de cannelle de ceylan, de basilic, d'origan.

3.7.4. Huiles essentielles néphrotoxiques

Les reins peuvent également transformer certains composants des HE en métabolites électrophiles. Les HE riches en monoterpènes et notamment l' α -pinène, peuvent détériorer les reins quand elles sont utilisées par voie orale et sur une longue période. Les trois principales HE néphrotoxiques sont :

- HE de genévrier commun, de santal, térébenthine : présence de monoterpènes (α-pinène, limonène...)
- en moindre mesure, on peut retrouver les HE d'Aneth, Cyprès de Provence, Menthe poivrée, Mandarine verte, Pin Douglas, Pin sylvestre, Sapin baumier et de Sapin de Sibérie.

3.7.5. Huiles essentielles neurotoxiques

Les HE passent la barrière hémato-encéphalique du système nerveux. Certains de leurs composants interagissent avec le système nerveux et peuvent même être à l'origine de convulsions. Les principales substances convulsivantes sont les cétones et lactones (moins neurotoxiques que les cétones). Elles peuvent être agressives pour les tissus nerveux et entraîner des risques de convulsions épileptiformes. Cette neurotoxicité dépendra de plusieurs éléments :

- la molécule,
- la durée,
- la posologie,
- la dose
- la voie d'administration (le risque de toxicité est élevé par voie orale, mais est faible par voie cutanée. Attention, il existe un effet cumulatif des absorptions de toutes les voies confondues).

Des recommandations sont à mettre en place dès lors que l'on utilise ou conseille ces HE aux patients, il faut :

- recommander de ne jamais utiliser ce type d'HE chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les personnes épileptiques, chez les nourrissons ainsi que les enfants de moins de 12 ans,
- ne jamais employer ces HE sur un adulte de façon prolongée, à forte dose et à forte concentration.

Les principales huiles essentielles neurotoxiques sont :

 les HE à cétones (verbénone, camphre, thujone, carvone, menthone, pinocamphone, pipéritone, pulégone) retrouvées dans les HE de Thuya occidental, lavande stoechade, hysope officinale, sauge officinale, romarin à camphre, armoise...

•	les HE à lactones (alantolactone) retrouvées dans les HE de laurier noble, ciste ladanifère. On retrouve dans cette famille les HE de laurier noble, de ciste

4. Description des huiles essentielles antalgiques et anti-inflammatoires

4.1. Eucalyptus citronné

D'abord appelé Eucalyptus citriodora Hook, l'eucalyptus citronné est devenu *Corymbia citriodora* (Hook.) K.D.Hill & L.A.S.Johnson en 1995, après l'individualisation du genre *Corymbia*. Le genre est caractérisé par une inflorescence sous forme de corymbes. Eucalyptus citriodora ne doit pas être confondu avec Eucalyptus radiata et Eucalyptus globulus qui ont une inflorescence simple, en épi, avec des fleurs qui poussent à l'aisselle des feuilles.

4.1.1. Caractéristiques

Tableau VIII : Caractéristique de l'Eucalyptus citronné

Nom latin, famille	Corymbia citriodora (Hook.) K.D. Hill & L.A.S.
	Johnson, Myrtaceae
Organes producteurs	feuilles et rameaux
Rendement	0,5 à 1%, soit 500 g à 1 kg d'HE pour 100 kg de
	feuilles
Caractères	liquide, de couleur jaune à jaune pâle, dégageant
organoleptiques	une forte odeur citronnée
Qualité pharmaceutique	absence de monographie à la Ph. Eur.,
Qualité alimentaire	norme NF ISO3044
Usage thérapeutique	absence de monographie de l'HMPC (Committee on
	Herbal Medicinal Products)

4.1.2. Plante d'origine

L'eucalyptus citronné vient d'Australie. C'est un grand arbre de la famille des Myrtacées pouvant atteindre une hauteur de 20 à 50 mètres. Il pousse aujourd'hui en Australie, en Afrique et en Europe.

Ses feuilles sont vertes, oblongues, alternes, étroites et effilées aux extrémités. Une forte odeur citronnée due à la présence d'une grande quantité de citronellal se dégage lors de leur froissement.

4.1.3. Composition chimique

La norme AFNOR définit l'HE d'Eucalyptus citronnée comme une HE « obtenue par entrainement à la vapeur d'eau des feuilles et des rameaux ». Concernant la composition, il est indiqué qu'il faut au minimum 75% de citronellal et au maximum 10% de néoisopulégol et d'isopulégol.

Cette HE est composée de :

- 75-90 % de citronellal ;
- 3-8 % de citronellol;
- moins de 10 % d'isopulégol et de néoisopulégol.

4.1.4. Propriété et indications thérapeutiques

L'HE d'eucalyptus citronnée est d'abord reconnue pour ses propriétés antiinflammatoires puissantes. Elle est recommandée [66] en cas :

- d'arthrite,
- de poly-arthrite rhumatoïde,
- de bursite,
- · de tendinite.
- d'épicondylite.

Son mécanisme d'action est comparable à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens : elle inhibe la synthèse des prostaglandines à l'origine de la réaction inflammatoire [67]. Elle est aussi efficace pour l'analgésie et la myorelaxation, ce qui en fait l'HE du sportif, conseillée en cas d'élongation, de contracture, de torticolis, de lumbago ...

Les indications de l'HE d'Eucalyptus citronnée :

- Voie topique:
 - arthrite: un mélange de 1 mL d'HE de Gaulthérie, d'Eucalyptus citronné, d'Hélichryse italienne, de Laurier noble et de Menthe poivrée dans 5 mL d'huile végétale (HV) de Millepertuis, à appliquer en massage pendant une minute, trois à cinq fois par jour pendant dix jours,
 - tendinite: trois gouttes d'HE d'Eucalyptus citronné et trois gouttes d'HE d'Hélichryse italienne, utilisées en massage sur la zone douloureuse jusqu'à disparition des symptômes,
 - o douleurs lombaires : un mélange de 30 gouttes d'HE de Gaulthérie odorante, 30 gouttes d'HE de Pin sylvestre, 30 gouttes d'HE d'Eucalyptus citronné, 30 gouttes d'HE de Lavandin super et 30 gouttes de macérât huileux de Millepertuis, dont on appliquera localement quatre à six gouttes trois fois par jour jusqu'à amélioration sensible.

4.1.5. Précautions d'emplois

L'HE d'eucalyptus citronné peut être employée à des doses adaptées chez les enfants à partir de 2 ans et chez la femme enceinte après avis médical. On l'utilise essentiellement par voie externe et locale, en prenant garde à ses effets dermocaustiques, qui rendent incontournable sa dilution dans une huile végétale.

4.2. Gaulthérie couchée

Cette HE est considérée comme l'HE anti-inflammatoire et antalgique par excellence. Elle est très utilisée dans des spécialités pharmaceutiques préparatoires à l'effort, mais elle peut également être utilisée en phase de récupération. On la reconnaît grâce à sa forte odeur caractéristique, entrainée par sa composition chimique. Elle est adaptée au sportif principalement ainsi qu'aux personnes souffrant de douleurs

4.2.1. Caractéristiques

Tableau IX : Caractéristique de la Gaulthérie couchée

Nom latin, famille	Gaultheria procumbens L., Ericaceae
Organes	rameaux feuillés ou feuilles de Gaultheria procumbens L. ou G.
producteurs	fragrantissima Wall.
Rendement	15-20% (avec une durée moyenne de distillation de 5-6 heures)
	; 100 kg de rameaux feuillés fournissent 1,5 à 2 L d'HE
Caractères	liquide limpide, très fluide, incolore ou jaunâtre, d'odeur très
organoleptiques	caractéristique (chaude, suave, très puissante)
Qualité	absence de monographie à la Ph. Eur.
pharmaceutique	
Usage	absence de monographie communautaire du Committee on
thérapeutique	Herbal Medicinal Products (HMPC)

4.2.2. Plante d'origine

La Gaultheria, de la famille des Ericacées, comprend environ 120 espèces et vient des montagnes rocheuses de l'Ouest Américain. Elle s'est répandue tout autour de l'Océan Pacifique, à l'Ouest des pentes occidentales de l'Himalaya, ainsi que dans les régions du Sud de l'Inde, au Japon, en Australie, en Tasmanie et en Nouvelle Zélande. Elle est cultivée en altitude.

Son l'appellation anglaise, Wintergreen, provient de son aspect : c'est un petit arbuste vivace, calcifuge, à feuillage persistant. Ses fleurs, en forme de clochettes, sont solitaires, blanches ou rosées. Ses fruits, comestibles, sont des capsules globuleuses, bacciformes, de couleur variant avec les espèces.

Trois sortes de gaulthérie sont traditionnellement utilisées en infusion pour combattre la fièvre et apaiser la douleur : la Gauthérie couchée (*G. procumbens* L, ou thé du Canada), la Gaulthérie odorante (*G. fragrantissima* Wall ou Indian Wintergreen), surtout employée au Népal et la Gaulthérie du Yunnan (*G. yunnanensis*) utilisée de surcroît en médecine traditionnelle chinoise pout le traitement des traumatismes, des douleurs articulaires et de la ployarthrite rhumatoïde. Les deux premières espèces sont les plus employées. Après distillation, elles fournissent une HE qui renferme des hétérosides de salicylate de méthyle dont la gaulthérine.

4.2.3. Composition chimique

Cette HE est composée d'une centaine de constituants, préparée à partir de feuilles, rameaux feuillés ou même rhizomes *G. yunnanensis*, *G. leucocarpa* var. *crenulata*, *G. fragrantissima* et *G. procumbens* :

- 5 salicylates (méthyle, éthyle, phényle, benzyle, p-hydroxy-méthyle),
- 19 alcanes,
- 22 monoterpènes,
- 14 sesquiterpènes,
- 9 dérivés aromatiques,
- · d'autres constituants à l'état de traces.

Le salicylate de méthyle est le constituant majoritaire (74-99 %). L'HE de Gaulthérie fait donc partie des rares HE presque exclusivement composée par une seule molécule.

4.2.4. Propriétés et indications thérapeutiques

4.2.4.1. Effet anti-inflammatoire

L'HE de Gaulthérie fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Européenne. Son utilisation est étroitement liée aux propriétés du salicylate de méthyle qui, comme tous les hétérosides salicylés retrouvés dans les espèces de gaulthérie, est une pro-drogue de l'acide salicylique.

Lorsque des préparations traditionnelles à base de Gaultheria sont ingérées, leurs hétérosides sont hydrolysés par les glucosidases intestinales pour générer du salicylate de méthyle qui, sous l'action d'estérases intestinales, sanguines ou hépatiques, se transforme à son tour en acide salicylique [68,74].

L'effet anti-inflammatoire a été mis en évidence sur plusieurs modèles in vivo, non pas en étudiant l'HE elle-même, mais en étudiant des fractions enrichies de dérivés salicylés préparées à partir de *G. leucocarpa* et *G. yunnanensis*. Les mécanismes d'action ont été élucidés : inhibition dose-dépendante de la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (tumor necrosis factor [TNF] α, interleukine [IL] 1β, IL-6), de la production de monoxyde d'azote (NO) et d'espèces réactives oxygénées (ROS), inhibition de la voie du nuclear factor- kappa B (NF-KB) [68,72]. Bien que la tolérance de cet anti-inflammatoire naturel semble meilleure que celle des AINS de synthèse ou de l'aspirine, on continue par précaution à ne l'utiliser qu'en application locale et diluée en raison de son action dermocaustique intense, qui permet de réduire les inflammations traitées.

4.2.4.2. Effet antalgique

Plusieurs études chinoises ont montré que le salicylate de méthyle présent dans l'HE de Gaulthérie inhibe les COX-1 et les COX-2, bloquant ainsi la synthèse des prostaglandines, ce qui inhibe la réaction inflammatoire, et donc minore la douleur [75].

La « Food and Drug Administration » américaine a autorisé la mise sur le marché de patchs occlusifs contenant 10% de salicylate de méthyle et 3% de L-menthol, destinés à la prise en charge des douleurs d'intensité légère à modérée. Par la suite, ces patchs, appliqués chez plus de 200 adultes présentant des myalgies légères à modérées quelle que soit la partie du corps, ont été comparés en double aveugle à un placebo. La douleur a été rapidement et significativement soulagée pendant 8h dès la première application du patch [76].

4.2.5. Principaux usages en aromathérapie

L'HE de gaulthérie est indiquée en utilisation exclusivement topique, notamment chez les sportifs, soit avant l'effort pour préparer les muscles ou après pour favoriser la récupération. Elle peut être employée seule ou en association avec l'eucalyptus citronné, dont les propriétés anti-inflammatoires et antispasmodiques sont synergiques. Elle peut aussi être associée avec d'autres HE comme l'HE d'immortelle, aux propriétés anti-ecchymotique, l'HE de laurier noble aux propriétés décontracturantes et antinévralgiques, ou enfin l'HE de menthe poivrée aux propriétés antalgiques.

En pharmacie, on peut retrouver des mélanges prêts à l'emploi. On peut les retrouver sous forme de gel de massage, d'huile, de gel crème, de spray. Je rappelle que seule la voie topique est requise pour l'utilisation de l'HE de gaulthérie :

- diluer 3 gouttes d'HE de gaulthérie dans 3 gouttes d'huile végétale d'Arnica en cas de tendinopathies, élongations, courbatures en cas de tendinopathies, d'élongation, de crampes, à appliquer 3 fois par jour en massage.
- dans les douleurs articulaires ou rhumatismales, faire des massages toniques et profonds au niveau de l'articulation douloureuse, afin de bien faire pénétrer l'HE. Pour toutes les douleurs chroniques, faire ce traitement 5 jours sur 7, en faisant une pause le weekend par exemple.

Les précautions d'emploi de l'HE de gaulthérie sont les suivantes :

• contre-indiqué chez les personnes ayant un traitement anticoagulant, la femme enceinte, allaitante et chez les enfants de moins de 12 ans.

4.3. Menthe poivrée

4.3.1. Introduction

Les Etats Unis sont le premier producteur de Menthe au monde, notamment sur le marché des HE de menthe. La menthe poivrée possède des propriétés spécifiques grâce à sa richesse en menthol, en menthone contrairement aux autres espèces de menthe utilisé dans l'aromathérapie comme la menthe verte, la menthe des champs.

4.3.2. Caractéristiques

Tableau X : Caractéristiques de la Menthe poivrée

Nom latin, famille	Mentha x piperita L., Lamiaceae
Organes	parties aériennes fleuries récemment cueillies
producteurs	
Rendement	0,2 à 0,6% (plante fraîche) et 1 à 3% (plante sèche).
Caractères	liquide incolore, jaune pâle ou jaune-vert pâle, d'odeur
organoleptiques	mentholée caractéristique et de saveur rafraîchissante.
Qualité	monographie de l'HE à la Pharmacopée européenne,
pharmaceutique	04/2019: 0406 corrigé 10.0 (feuille de), 07/2017, 2382 (extrait
	sec de feuille de) et 04/2019, 0405 (huile essentielle de).
Qualité	norme ISO NF T 75-210
alimentaire	
Usage	monographie communautaire du Committee on Herbal
thérapeutique	Medicinal Products (HMPC)

4.3.3. Plantes d'origines

L'hybridation entre la menthe aquatique et la menthe verte a permis de créer la menthe poivrée. On peut obtenir cette espèce qu'à partir de ces deux espèces. La plante de menthe poivrée fait partie de la famille des Lamiacées, on peut la retrouver sous deux couleurs différentes :

- vert très foncé, cultivée à partir de la « Mitcham » qui est une appellation d'origine contrôlée,
- vert plus tendre.

On retrouve le principal composant chimique actif dans les feuilles, c'est à partir de celle-ci que l'HE de menthe poivrée est réalisée afin d'avoir une très bonne qualité d'HE.

4.3.4. Composition chimique

L'HE de Menthe poivrée doit répondre à des normes. Il faut qu'elle contienne un certain pourcentage de composants chimiques pour prétendre à une qualité pharmaceutique et être utilisée en aromathérapie. Celle-ci doit donc contenir :

- 30 à 55% de menthol,
- 14 à 32% de menthone,
- 1,5 à 10% d'isomenthone,
- 1 à 8% de menthofurane,
- 2,8 à 10% d'acétate de menthyle,
- 3,5 à 8% de 1,8-cinéole,
- 1 à 3,5% de limonène,
- au maximum 3 % de pulégone, 0,2 % d'isopulégol et 1 % de carvone.

4.3.5. Propriétés et indications thérapeutique

La menthe poivrée peut être employée par voie externe ou per os. En usage externe, ses indications, approuvées par la Commission Européenne et l'Organisation Mondiale de la Santé, sont variées : céphalées (massage temporal circulaire avec une goutte d'HE), rhume, irritations cutanées, myalgies, névralgies, rhumatismes ou arthralgies (massage tonique et profond).

Les récepteurs du froid (TRPM8), stimulés par le menthol de l'HE de menthe poivrée, induisent un effet glaçon avec une diminution de la température cutanée de 2°C à 4°C. Ce refroidissement est à l'origine d'un puissant effet antalgique local, tant sur les douleurs aiguës que sur les douleurs inflammatoires [77].

L'efficacité de l'HE de menthe poivrée sur les céphalées neurologiques a été vérifiée lors d'une comparaison randomisée vs placebo réalisée en double aveugle [78,79].

Les précautions d'emploi de la menthe poivrée sont :

- appliquée sur de petites zones du corps,
- dermocaustique, irritation cutanée,
- contre-indiquée chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.4. Lavande officinale

4.4.1. Caractéristique

Tableau XI : Caractéristique de la Lavande officinale

Nom latin, famille	Lavandula angustifolia Mill., Lamiaceae
Organes producteurs	sommités fleuries préfanées
Rendement	Il faut environ 130 kg de fleurs sèches pour obtenir
	1 litre d'HE par distillation à la vapeur d'eau
	(d'environ 1,5 heure).
Caractères organoleptiques	liquide limpide, incolore ou jaune pâle, d'odeur
	agreste, florale et herbacée
Qualité pharmaceutique	monographie de l'huile essentielle à la Ph. Eur.,
	07/2018, 1338 (huille essentielle de), 1534 (fleur
	de)
Qualité alimentaire	AFNOR NF ISO3515, Oil of lavender (Lavandula
	angustifolia Mill.)
Qualité cosmétique	INCI (International Nomenclature of Cosmetic
	Ingredients), Lavandula officinalis flower oil
Usage thérapeutique	Monographie communautaire du Committee on
	Herbal Medicinal Products (HMPC),
	HMPC/143181/2010

4.4.2. Plante d'origine

On ne la trouve que dans le midi de la France, cultivée en abondance au dessus de 800m mètres d'altitude. Souvent, au fonds des armoires, elle parfume discrètement les vêtements [80]. C'est un sous-arbrisseau de la famille des Lamiacées, assez petit, portant une fleur unique sur chaque tige. Sa reproduction est l'apanage de petites graines situées sur chaque fleur.

Cette plante est utilisée depuis l'antiquité en médecine en parfumerie. Elle doit son nom d'« or bleu » à sa couleur bleu-violacée .

En France, l'HE de lavande fine de Haute-Provence a droit à une appellation d'origine protégée (AOP) si elle a été obtenue par entrainement à la vapeur d'eau, et uniquement si elle provient de la Drôme, du Vaucluse, des Alpes de Haute Provence et des Hautes Alpes.

4.4.3. Composition chimique

Afin de prétendre à une qualité pharmaceutique et être utilisée en aromathérapie, l'HE de Lavande Officinale doit contenir :

- 20,0 à 45,0% de linalol,
- 25,0 à 47,0% d'acétate de linalyle,
- au maximum 2,5% de 1,8-cinéole,

- au maximum 2,0% d'α-terpinéol,
- au maximum 1,2% de camphre,
- au maximum 1% de limonène,
- 0,1 à 8,0% de terpinène-4-ol,
- 0,1 à 5,0% de 3-octanone,
- au minimum 0,2% acétate de lavandulyle, 0,1% de lavandulol.

On reconnaît par sa composition chimique riche en linalol et en acétate de linalyle, la lavande vraie d'origine française.

4.4.4. Propriétés et indications

Les propriétés chimiques de la Lavande Officinale ont été démontré dans plusieurs domaines médicaux :

- unité de soins intensifs [80] et palliatifs [81],
- douleurs chroniques [82],
- douleurs post-mammectomie [83].

Les essais se sont déroulés de la façon suivante :

- deux groupes ont été formés, scindant en deux une cinquantaine de personnes.
 - o un groupe a bénéficié au réveil d'HE de lavande officinale diluée à 2% par diffusion dans le masque à oxygène. L'autre groupe n'a rien reçu
 - o sur les deux groupes, l'autorisation de prise de morphiniques analgésiques était possible, selon la demande des patients.
- résultats :
 - les femmes ayant reçu une dose à inhaler d'HE ont eu des douleurs moins intenses et ont réclamé moins d'antalgiques que dans l'autre groupe n'ayant rien reçu.

Une autre étude a été effectuée afin d'évaluer le contrôle de la douleur après une césarienne [84]. Cette étude a donc été menée sur 200 femmes enceintes ayant subi une césarienne (en excluant les césariennes avec complications et celles ayant une durée supérieure à 90 minutes). L'étude a été réalisée de la façon suivante :

- les femmes ont été réparties en deux groupes identiques en nombre.
 - comme dans l'étude précédente, un groupe a bénéficié d'une inhalation de Lavande pendant 3 minutes grâce au masque à oxygène. Cette opération a été répétée trois fois. Après chaque inhalation, la douleur a été réévaluée.
 - o dans l'autre groupe, rien a été donnée
 - dans chaque groupe, une diminution de la douleur dans le temps a été observée mais cette diminution de la douleur a été beaucoup plus marquée dans le groupe de femme ayant reçu les inhalations de Lavande vraie.

o l'étude a également mis en évidence une innocuité totale [85].

4.5. Romarin à camphre

4.5.1. Caractéristiques

Tableaux XII : Caractéristiques du Romarin à camphre

Nom latin, famille	Rosmarinus officinalis L. camphoriferum, Lamiaceae
Organes	partie aérienne fleuries
producteurs	
Rendement	Il faut environ 150 kg (1 mètre cube) de fleurs sèches pour
	obtenir 1 litre d'HE par distillation à la vapeur d'eau
Caractères	liquide incolore à jaune pâle fluide à odeur de miel, d'encens
organoleptiques	et de camphre
Qualité	monographie de l'HE à la Pharmacopée Européenne,
pharmaceutique	08/2019, 1560 corrigé 10.0 et 01/2008, 1846 (huile essentielle
	de)
Qualité	Norme NF ISO1342
alimentaire	
Usage	monographie communautaire HMPC (Committee on Herbal
thérapeutique	Medicinal Products), HMPC/235453/2009

4.5.2. Plante d'origine

Le romarin officinal à camphre, aussi connu sous le nom de romarin officinal à bornéone, appartient à la famille des Lamiacées. Le romarin est surnommé rosée de mer (en latin, « rosmarinus » signifie « rosée de mer »), herbe aux couronnes, rose marine, romarin des troubadours ou encore bouquet de la Vierge. Il était utilisé chez les Romains et les Grecs pour confectionner les couronnes. En Espagne, une légende rapporte que la couleur bleue des fleurs de romarin est un hommage à la Vierge Marie.

Le romarin pousse dans les régions chaudes et ensoleillées du bassin méditerranée entre le niveau de la mer et 1000m d'altitude. Le sol doit être calcaire, rocailleux et bien drainé. Sa culture est d'autant plus facile qu'il y a du soleil. Le romarin officinal est un arbrisseau touffu dont la hauteur varie entre 60 cm et 2 m.

4.5.3. Composition chimique

Afin de prétendre à une qualité pharmaceutique et être utilisé en aromathérapie, l'HE de Romarin à camphre doit être composée de :

- oxydes terpéniques : 1,8-cinéole (30%) ou eucalyptol,
- monoterpènones : camphre (30%) ou bornéone,
- monoterpénes : α-pinène (12%), camphène (22%), *para*-cymène.
- cétone non terpéniques et de sesquiterpènes.

4.5.4. Propriétés et indications

L'eucalyptol a des propriétés antalgiques dues à l'inhibition des thermorécepteurs TRPA1 [90]. Il est aussi anti-inflammatoire [91]. Il modulerait la translocation nucléaire du NFK, donc des médiateurs pro-inflammatoires TNF α et IL 1.

Le camphre, cétone biotransformée en bornéol (terpène), donne une sensation de chaleur une fois appliqué sur la peau. Il active les thermorécepteurs TRVP1 et TRVP3, qui excitent les systèmes inhibiteurs sérotoninergiques et opioïdes au niveau central, tout en augmentant la sensibilité des récepteurs GABAaergiques. Il abaisse ainsi l'intensité du message nociceptif, ce qui atténue les douleurs [92].

Les principes actifs de l'HE de romarin officinal à camphre agissent en synergie et lui confèrent ses propriétés antalgiques, anesthésiantes et anti-inflammatoires [93,94]. L'HE est indiquée pour le traitement des arthralgies chroniques et des myalgies. En raison de son effet irritant cutané, elle doit être appliquée localement, par massages biquotidiens, diluée dans une huile végétale d'arnica, de millepertuis ou de calendula. En cas de surdosage, la toxicité aiguë du camphre se manifeste essentiellement au niveau du système nerveux central par l'apparition de troubles neurologiques avec sensation de chaleur, céphalées, troubles du comportement, agitation, tremblements et surtout convulsions [93]. Celles-ci régissent la gravité des intoxications surtout en pédiatrie.

Les précautions d'emplois de l'HE de romarin à camphre sont :

- cette HE est neurotoxique (camphre) donc elle est contre-indiquée en cas d'épilepsie,
- contre-indiquée chez la femme enceinte, la femme allaitante,

L'HE de romarin à camphre peut être retrouvé dans les produits suivants :

puressentiel articulation

4.6. Eucalyptus globuleux

L'Eucalyptus sont l'un des genres les plus recensés au monde. Les botanistes en ont dénombré plus de 500 espèces. L'arbre de l'eucalyptus globuleux est localisé en Amérique du Sud, en Afrique et en Europe.

4.6.1. Caractéristiques

Tableau XIII : Caractéristiques de l'Eucalyptus globuleux

Nom latin, famille	Eucalyptus globulus Labill., Myrtaceae
Organes producteurs	feuilles et rameaux
Rendement	0,5 à 1%, soit 500 g à 1 kg d'HE pour 100 kg de feuilles
Caractères	liquide, de couleur jaune à jaune pâle ; dégage une forte
organoleptiques	odeur de 1,8-cinéole (=eucalyptol)
Qualité pharmaceutique	monographie de l'HE à la Ph. Eur., 08/2019, 1320
	corrigé 10.0 (feuille d') et 07/2010, 0390 (huile
	essentielle d')
Qualité alimentaire	norme AFNOR NFT75-225
Usage thérapeutique	monographie communautaire de l'HMPC (Committee
	on Herbal Medicinal Products), HMPC/307781/201

4.6.2. Plante d'origine

L'Eucalyptus globuleux, ou gommier bleu de Tasmanie, a été découvert en 1792, par le botaniste français Jacques-Julien Houtou de La Billardière. Il est aujourd'hui cultivé dans le bassin méditerranéen, et en Chine où il sert notamment à l'élaboration de pâte à papier. Les eucalyptus, très hauts, ils peuvent atteindre 30 à 60 mètres. Habituellement blancs, ils peuvent virer au gris.

Jeunes, les feuilles sont cireuses, ovales, claires, opposées et cessibles. Plus tard, elles deviennent falciformes, pétiolées, alternes, de couleur gris vert, avec une nervure principale et peuvent atteindre 25 centimètres de long. Seules les feuilles issues des branches les plus vieilles sont utilisées pour l'élaboration d'HE.

4.6.3. Composition chimique

D'après la Pharmacopée Européenne, qui a inscrit l'HE d'Eucalyptus globuleux dans son formulaire, a décrit la composition de celle ci de la façon suivante :

- 0,05 à 10% d'α-pinène,
- 0,05 à 1,5% de β-pinène,
- au maximum 0,3% des abinène,
- 0,05 à 1,5% d'α-phellandrène,
- 0,05 à 15% de limonène,
- au minimum 70% de 1.8-cinéole,
- au maximum 0,1% de camphre.

4.6.4. Propriétés et indications thérapeutiques

Selon plusieurs études, les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques de l'HE d'Eucalyptus globuleux proviennent de sa forte concentration en 1,8-cinéole, (ou eucalyptol), aux propriétés anti-oxydantes [87,88] qui inhiberait les prostaglandines et les cytokines.

Le 1,8-cinéole est l'agent actif isolé de l'huile d'eucalyptus. Son effet inhibiteur sur la production de médiateurs par les monocytes humains a été testé in vitro. L'étude a démontré que l'inhibition était dose-dépendante et reflétait fidèlement la production de facteur de nécrose tumorale α , d'interleukine-1 β de leucotriène B4 et de thromboxane B2 par le 1,8-cinéole. Il s'agit de la première mise en évidence de l'action puissamment inhibitrice des cytokines par les monoterpènes, et notamment par le 1,8-cinéole [89].

De par sa composition chimique, les précautions d'emplois sont les suivantes :

- dermocaustique, irritation cutanée avec la présence des monoterpènes,
- contre-indiqué chez la personne épileptique, femme enceinte, enfant de moins de 12 ans.

4.7. Clou de girofle

4.7.1. Caractéristique

Tableau XIV : Caractéristiques du Clou de girofle

Nom latin, famille	Syzygium aromaticum (L.) Merill & L. M. Perry,
	Myrtaceae
Organes producteurs	boutons floraux non encore épanouis ("clous") et
	séchés à l'air
Rendement	15 à 20%, après 16 à 18 heures de distillation, soit
	environ 150 mL d'HE par kg de clous de giroflier
Caractères organoleptiques	liquide jaune limpide, au parfum puissant et
	caractéristique, chaud, épicé et sucré, de saveur
	brûlante, légèrement amère et fortement
	aromatique
Qualité pharmaceutique	Monographie de l'HE à la Ph. Eur., 01/2008: 1091
Qualité alimentaire	NF ISO3142 (1997) pour l'HE provenant des clous
	(HE Giroflier op clous), NF ISO3143 (1997) pour l'HE
	provenant des griffes ou pédicelles (HE Giroflier op
	griffes) et NF ISO3141 (1997) pour l'HE provenant
	des feuilles (HE Giroflier op feuilles)
Usage thérapeutique	monographie communautaire HMPC (Committee on
	Herbal Medicinal Products), HMPC/534924/201

4.7.2. Plante d'origine

Le giroflier est originaire des îles Moluques, en Indonésie. Bien que le premier producteur mondial soit l'Indonésie, le principal exportateur est Madagascar où se trouvent la plupart des cultures. Les "clous de girofle", petits boutons en forme de griffes, sont obtenus par cueillette bisannuelle avant floraison. Ils sont privés de leur pédicelle, puis séchés au soleil ou ils durcissent et prennent une teinte brun-rouge. On peut en récolter 4 kg par arbre pendant plus de 25 ans.

4.7.3. Composition chimique

Pour être une HE ayant la qualité pharmaceutique et être utilisée en aromathérapie, elle doit renfermer :

- 75 à 88 % d'eugénol,
- 4 à 15 % d'acétyleugénol,
- 5 à 14 % de β-caryophyllène.

Il existe d'autres HE extraites des feuilles, des griffes ou pédicelles floraux mais ne possèdent pas la quantité nécessaire d'eugénol. Ces HE conviennent amplement à un usage culinaire ou en parfumerie.

4.7.4. Propriétés et indications thérapeutiques

Les propriétés antibactériennes et anesthésiantes locales de l'eugénol et du β -caryophyllène [95], font recommander l'HE de clou de girofle en cas de problèmes dentaires, notamment infectieux. Elle est aussi utilisée en cas de digestion difficile, puisqu'elle provoque une augmentation de la vidange gastrique. Une étude a comparé le métoclopramide et l'HE de clou de girofle [96], pendant que d'autres études mettaient en évidence son rôle protecteur en cas de lésions gastriques ulcéreuses [95]. Ces effets, principalement dû à l'eugénol, permettent d'atténuer les douleurs buccales et digestives.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) recommande cette HE en bain de bouche pluriquotidiens pour la prise en charge des inflammations mineures de la bouche et de la gorge de l'adulte (aphtes, gingivites). Elle peut aussi atténuer les douleurs des caries dentaires. L'huile essentielle de clou de girofle présente des précautions d'emploi :

- risque allergique du fait de la présence d'eugénol,
- contre-indiqué chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant de moins de 12 ans.

5. Conclusion

La prise en charge de la douleur est devenue un sujet majeur de santé publique. Elle est ardue, car chaque patient réagit différemment à la douleur. Il est donc capital de cibler, d'évaluer et de comprendre la douleur des patients. C'est à ce prix que le traitement de la douleur a considérablement progressé. Parallèlement, la forte augmentation de l'utilisation des antidouleurs a mécaniquement accru les phénomènes de dépendance, notamment aux antalgiques de palier 2 et de palier 3. Dans les années à venir, les professionnels de santé devront redoubler de vigilance, notamment lors de la prescription d'opioïdes dans les pathologies chroniques, et s'ouvrir aux solutions alternatives aux antalgiques qui doivent de plus et plus être reconnues et respectées de tous. Qu'ils soient médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, infirmiers, ou kinésithérapeutes, les professionnels de santé devraient y être mieux formés dès lors qu'ils sont au contact de patients souffrant de douleur. L'information sur les risques de dépendance aux opiacés et la réévaluation des traitements de longue durée devraient être systématique.

Ce travail a tenté de situer l'aromathérapie au sein de ces alternatives. La composition chimique, les propriétés pharmacologiques, la toxicité et l'efficacité des HE sont de mieux en mieux étudiées. Une littérature de plus en plus fournie démontre qu'elles ont toute leur place dans la prise en charge de la douleur. Leurs indications thérapeutiques et leurs posologies se précisent chaque jour. Leur place d'adjuvants des traitements médicamenteux n'est pratiquement plus remise en cause, et les bienfaits de l'épargne morphinique qu'apporte leur emploi sont largement reconnus. Il faut aujourd'hui consolider ce socle en produisant des études comparatives aux protocoles indiscutables qui permettront de déterminer dans quelle mesure et dans quelles indications des HE peuvent se substituer aux médicaments antalgiques. Les pharmaciens d'officines se doivent d'être en mesure de répondre à ces nouvelles demandes en se formant aux traitements alternatifs ou complémentaires parmi lesquels phytothérapie, homéopathie et oligothérapie on probablement un rôle à jouer aux côtés de l'aromathérapie.

6. Bibliographie

- Cornette J La mort de Louis XIV. Apogée et crépuscule de la royauté. Paris, Gallimard ed, 2015
- 2. Kaloustian J, Hadji-Minaglou F: *La connaissance des huiles essentielles : qualité et aromathérapie.* Paris, Springer Ed, 2012.
- 3. Melzack R, Wall PD: *The challenge of pain* (2nd) London, Penguin Books Ed, 1988.
- 4. Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G: Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Paris, Maloine Ed, 1997.
- 5. Bernard J-F, Villanueva L : *Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs*. In : Bouhassira D et Calvino B : *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Paris, Arnette Ed, 2009,15-22.
- 6. Dallel R, Lanteri-Minet M: Neurophysiologie de la nociception trigéminale et physiopathologie de la migraine. In: Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Paris, Arnette Ed, 2009;189-210.
- 7. Beaulieu P : La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique. Paris, Maloine Ed, 2016.
- 8. Boureau F : Séméiologie de la douleur. In : Boureau F : Douleurs aiguës, douleurs chroniques. Paris, Med-line Ed, 2004, 15-40.
- 9. Payen JF: Bases physiologiques et évaluations de la douleur. Site internet d'enseignement de la Faculté de Médecine de Grenoble, 2002.
- 10. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. *Non-specific low back pain*: Lancet; 2012; **379**: 482-41.
- 11. Auquier L, Bontoux D, Löo H, Godeau P, Menkès CJ, Paolaggi JB, Perrot S. :*La fibromyalgie*. Rev Med Int ; 2008 ; **29** : 161-8.
- 12. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell; 2009; **139**: 267-84.
- 13. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease. Osteoarthr Cartil 2013; **21(1)**: 16-21.
- 14. Giamberardino ME. La douleur viscérale : de la physiopathologie au diagnostic et au traitement. La Lettre de l'Institut UPSA de la Douleur. 2004 ; 21 : 167.
- 15. Fletcher D, Chauvin M. *Physiopathologie des douleurs postopératoires*. In : Bouhassira D et Calvino B : *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Paris, Arnette Ed 2009 163-72.
- 16. Mantyh PW. Cancer pain: causes, consequences and therapeutic opportunities. Pain. 2013; 154 Suppl (1:S54-62) Epub 2013 Jul 31.
- 17. Arsenault, P. *Traumatisme physique et douleur : reconnaître les signaux d'alerte de détérioration.* Le Médecin du Québec. 2008 ; **43 (3)**, : 3-6.
- 18. Géraud G. *Physiopathologie de la migraine*. Douleur et Analgésie 2010 ; **23** : 126-32.
- 19. Comment bien prescrire un opioïde fort dans les douleurs sévères ? http://www.sfmg.org/

- 20. Base de données publiques des médicaments. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
- 21. Lussier D, Beaulieu P. *Toward a rational taxonomy of analgesic treatments*. Pharmacology of Pain; IASP Press. 2010; 27-40.
- 22. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques fevrier 2019. https://ansm.sante.fr/var/ansm
- 23. L'intelligence médicale au service du soin https://www.vidal.fr/medicaments.html
- 24. Desroches-Noblecourt C. : Le fabuleux patrimoine de l'Égypte Ancienne. Paris, Télémaque Ed, 2005.
- 25. Hanson AE: *Hippocrates: the "greek miracle" in medicine*. Merion, The Episcopal Academy Epub 2006.
- 26. Franchomme P, Jollois R, Penoël D: L'aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des extraits aromatiques. Limoges, Roger Jollois Ed 2001.
- 27. Langermann Y.T: Avicenna and his legacy. A golden age of science and philosophy. Chicago, Brepols Ed 2010.
- 28. De la Charie T et al : *Histoire des huiles essentielles.* https://www.compagnie-dessens.fr/histoire-des-huiles-essentielles/ Epub 2020.
- 29. Code de la santé publique (CSP). Article L5311-1. www.legifrance.gouv.fr
- 30. Conseil de l'Europe *Pharmacopée européenne (10ème édition)*. Strasbourg ; EDQM/Conseil de l'Europe Ed 2016
- 31. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Les huiles essentielles. www.economie. gouv.fr/dgccrf/Publication/ Vie-pratique/Fiches-pratiques/ Huiles-essentielles Epub 2018.
- 32. Ministère chargé de l'économie sociale et solidaire et de la consommation. Conséquences de l'utilisation des huiles essentielles. JO du Sénat 14^{éme} législature : 434.
- 33. Code de la santé publique (CSP). Article R5121-1 11 www.legifrance.gouv.fr
- 34. Code de la santé publique (CSP). Article L5121-1 16 www.legifrance.gouv.fr
- 35. Code de la santé publique (CSP). Article L5111-1. www.legifrance.gouv.fr
- 36. Guerriaud M. Guerriaud M. Droit Pharmaceutique. Issy-les-Moulineaux ; Elsevier Masson Ed 2016.
- 37. Parlement européen et Conseil. Règlement n° 1334/2008 du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à entre utilisés dans et sur les denrées alimentaires. Article 3. https://eur-lex. europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32008R1334 Epub 2008.
- 38. Ministère chargé de la consommation, Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Journal officiel de la République française du 17 juillet 2014.
- 39. Parlement européen et Conseil. Directive 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.

- Article 2. https://eur-lex. europa.eu/legal-content/FR/ ALL/?uri=CELEX:32008R1334 Epub 2002.
- 40. Code de la santé publique (CSP). Article L5131-1. www.legifrance.gouv.fr
- 41. Parlement européen et Conseil. Règlement n° 1223/2009 2002/46/ CE relatif aux produits cosmétiques. Article 2. https://eur-lex.europa.eu/ legal-content/FR/TXT/?uri=celex% 3A32009R1223 Epub 2009.
- 42. Code de la santé publique (CSP). Article L5211-1. www.legifrance.gouv.fr
- 43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Sprays destinés au lavage du nez et contenant des huiles essentielles. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-controle-du-marche/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-controle/Sprays-destines-au-lavage-du-nez-et-contenant-des-huiles-essentielles Epub 2017.
- 44. Parlement européen et Conseil. Réglement n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex% 3A32012R052 Epub 2012.
- 45. Code de la santé publique (CSP). Article D4211-13 www.legifrance.gouv.fr
- 46. Premier Ministre. Article 7 du décret n° 59-930 du 31 juillet 1959 tendant à réglementer les essences d'absinthe et produits assimilés ou susceptibles de les suppléer. Journal officiel de la République française du 4 août 1959.
- 47. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Groupe de travail médicaments à base de plantes et médicaments homéopathiques n° 3. Compte rendu de séance du 16 novembre 2017. http://www.ansm.sante.fr/ Epub 2017.
- 48. Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM). Guide sur les huiles essentielles dans les produits cosmétiques. https://freepub.edqm.eu/publications Epub 2016.
- 49. Teuscher E., Anton R., Lobstein A. *Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles.* Paris, Lavoisier Tec et Doc Ed 2005.
- 50. Norme ISO 4720 : 2018, *Huiles essentielles-Nomenclature*. https://www.iso.org/fr/standard/69688.html Epub 2018.
- 51. Wichtl M, Anton R. *Plantes thérapeutiques 2*^{ème} édition. Paris Lavoisier Tec et Doc Ed 2003.
- 52. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 5*^{ème} édition, Paris, Lavoisier Tec et Doc Ed 2016.
- 53. Norme ISO 11024-1 & 2 Huiles essentielles Directives générales concernant les profils chromatographiques. https://www.iso.org/fr/standard/19008.html Epub 2020.
- 54. Defranseschi M. *144 manipulations de chimie générale et minérale.* Paris, Ellipses Ed 1990.
- 55. De la Charie T et al. Labels et huiles essentielles : comment s'y retrouver ? https://www.compagnie-des-sens.fr/labels-huiles-essentielles/ Epub 2020.

- 56. Werner M. Les huiles essentielles : réveil du corps et de l'esprit. Paris, Vigot Ed 2004.
- 57. Castioni, P Christen, P, Veuthey JL. L'extraction en phase supercritique des substances d'origine végétale. Analusis 1995; **23** : 95-106.
- 58. Agkerman A, Erkey C, Orejuela M. *Limiting diffusion coefficients of heavymolecular weight organic contaminants in supercritical carbon dioxide*. Ind. Eng. Chem. Res., 1996; **35**: 911–917.
- 59. Simonsen JL, Owen LN, Barton DHR, Ross WCJ. *The terpenes.* Cambridge, Cambridge University Press Ed 1947
- 60. Couic-Marinier F, Lobstein A. *Composition chimique des huiles essentielles.* Actualités Pharmaceutiques; 2013; **52** : 22-5.
- 61. Kamoustian J, et Al. Étude de six huiles essentielles : composition chimique et activité antibactérienne. Phytothérapie; 2008; **6** : 160-4.
- 62. Festy D. Ma bible des huiles essentielles. Paris, Leduc Ed 2018.
- 63. DGCCRF, Huiles essentielles : recommandations sanitaires pour l'emploi d'huiles essentielles dans les compléments alimentaires. Nutrition et information des consommateurs, Version 1, janvier 2019
- 64. Piolé N. L'intégrale des huiles essentielles. Saint-Victor-d'Epine, City EEd ; 2012.
- 65. Couic-Marinier F, Lobstein A. *Huiles essentielles : l'essentiel Conseils pratiques en aromathérapie pour toute la famille au quotidien*. 2013.
- 66. Gbenou JD, Ahounou JF, Akakpo HB et al. *Phytochemical composition of Cymbopogon citratus and Eucalyptus citriodora essential oils and their anti-inflammatory and analgesic properties on Wistar rats.* Mol Biol Rep. 2013; **40**: 1127-34.
- 67. Liu WR, Qiao WI, Liu ZZ et al. *Gaultheria: phytochemical and pharmacological characteristics*. Molecules. 2013;**18**:12071108.
- 68. HuangC, Zhang D, Xin W Y et al. Study of methyl salicylate glycosides in acute pleurisy model in rats. Chin Pharmacol Bull. 2013; **29**:328-32.
- 69. Mao P,Liu Z,Xie M et al. *Naturally occurring methyl salicylate glycosides. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2014;**14**:56-63.
- 70. Wang C, Zhang TT et al. Synthesis and anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of gaultherin and its analogs. J Asian Nat Prod Res. 2011;**13**:817-25.
- 71. Zhang B, HeXL, DingYetal. *Gaultherin, a natural salicylate derivative from Gaultheria yunnanensis: towards a better non-steroidal anti-inflammatory drug.* Eur J Pharmacol. 2006;**530**:166-71.
- 72. ZhangB,LiJB,ZhangDM et al. *Analgesic and anti-inflammatory activities from a fraction rich in gaultherin isolated from Gaultheria yunnanensis*. Biol Pharma Bull. 2007;**30**:465-9.
- 73. Zhang D, Liu R, Sun L et al. *Anti-inflammatory activity of methyl salicylate glycosides isolated from Gaultheria yunnanensis*. Molecules. 2011;**16**:3875-84.
- 74. Zhang TT, Sun L, Liu R et al. A novel naturally occurring salicylic acid analogue acts as an anti-inflammatory agent by inhibiting nuclear factor- kappa B activity in RAW264.7 macrophages. Mol Pharm. 2012;9:671-7.

- 75. Ohta T, Imagawa T, Ito S. Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype1 in analgesic action of methylsalicylate. Mol Pharmacol. 2009;**75:**307-17.
- 76. Higashi Y, Kiuchi T, Furuta K. Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- controlled, multicenter study. Clin Ther. 2010;32:34-43.
- 77. Liu B, Fan L et al. *TRPM8* is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. Pain. 2013; **154**:2169-77.
- 78. Göbel H et al. Essential plant oils and headache mechanisms. Phytomedicine 1995 **2**:93-102.
- 79. Göbel H Effectiveness of peppermint oil and paracetamol in the treatment of tension headache. Nervenartz;**67**:672-81.
- 80. Kane FM et al. *The analgesic effect of odour and music upon dressing change*. Br J Nurs. 2004;**13**:4-12.
- 81. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I et al. An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. Palliat Med. 1999;13(5):409-17.
- 82. Lakhan SE, Sheafer H, Tepper D. *The Effectiveness of Aromatherapy in Reducing Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Pain Res Treat. 2016; 2016:8158693. doi: 10.1155/2016/8158693. Epub 2016 Dec 2014.
- 83. Buckle J. Which lavender oil? Complementary therapies. Nurs Times. 1992;88:54-5.
- 84. Kim JT, Wajda M, Cuff G et al. Evaluation of Aromatherapy in treating postoperative pain: pilot study. Pain Pract. 2006;**6**:273-7.
- 85. Hadi N, Hanid AA. Lavender essence for post- cesarean pain. Pak J Biol Sci. 2011;**14:**664-7.
- 86. Juergens UR et al .Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. Pulm Pharmacol Ther. 2004;**17:**281-7.
- 87. Grassmann J, Hippeli S, Dornisch K et al. Antioxidant properties of essential oils. Possible explanations for their anti-inflammatory effects. Arzneimittelforschung. 2000;**50**:135-9.
- 88. KaloustianJ, Hadji MinaglouF. La connaissance des huiles essentielles qualitologie et aromathérapie; Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée. Paris : Springer Ed 2012 :
- 89. Santos FA, Rao VS. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. Phytother Res. 2000;**14**:240-4.
- 90. Takaishi M et al. 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. Mol Pain 2012; 8:86.
- 91. Greiner JF et al. 1,8-Cineol inhibits nuclear translocation of NF-κB p65 and NF-κB-dependent transcriptional activity. Biochim Biophys Acta 2013; **1833**:2866-78.
- 92. Martínez al et al. *Antinociceptive effect and GC/MS analysis of Rosmarinus officinalis L. essential oil from its aerial parts.* Planta Med. 2009; 75: 508–11.

- 93. Takaki I et al. *Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Rosmarinus officinalis L. essential oil in experimental animal models*. J Med Food 2008; 11: 741–746.
- 94. González-Trujano ME et al. Evaluation of the antinociceptive effect of Rosmarinus officinalis L. using three different experimental models in rodents. J Ethnopharmacol 2007; 111: 476–482.
- 95. AgbajeEO. Gastrointestinal effects of Syzygium aromaticum (L) Merr & Perry (Myrtaceae) in animal models. Nig Q J Hosp Med. 2008;**18**:137-41.
- 96. SantinJR et al. Gastroprotective activity of essential oil of the Syzygium aromaticum and its major component eugenol in different animal models. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2011;383:149-58.
- 97. Académie nationale de pharmacie, définition générale de pharmacognosie, https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil.
- 98. Collège des médecins du Quebec, *Douleur chronique et opioïdes : l'essentiel*, Montréal, mai 2009, 35p.

7. Annexes

Liste des figures :

Figure 1 : Le protoneurone

Figure 1 bis : protoneurone, neuro-modulateurs et canaux ioniques

Figure 2 : La soupe inflammatoire

Figure 3 : Hyperalgésie primaire, hyperalgésie secondaire et réflexe d'axone

Figure 4 : connexion des neurones périphériques de la corne dorsale de la moelle

Figure 5 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne médullaire

postérieure

Figure 6 : Le nerf trijumeau

Figure 7 : Le gate control

Figure 8 : Systèmes inhibiteurs de la nociception

Figure 9 : Schéma général des voies de la douleur

Figure 10 : Les voies de la douleur viscérale

Figure 11 : Innervation sensitive viscérale

Figure 12: La douleur neuropathique

Figure 13: Pourcentages d'utilisation des antalgiques selon leurs classes

thérapeutiques ainsi que la proportion des différents antalgiques opioïdes utilisés

Figure 14 : Outil d'évaluation du risque de dépendance aux opioïdes

Figure 15 : Schéma du dispositif de distillation par entrainement à la vapeur d'eau

Figure 16 : Schéma de l'hydrodistillation

Figure 17 : Structure du limonène

Figure 18 : Structure du Linalol

Figure 19 : Structure du 1,8 cinéole

Figure 20 : Structure du citral

Figure 21 : Structure de la thujone alpha et béta

Figure 22 : Structure de l'acétate de bornyle

Figure 23 : Structure du germacrène D

Figure 24: Structure du viridiflorol

Figure 25 : Structure de l'alantolactone

Figure 26 : Structure du bergaptène

Figure 27 : Structure de l'eugénol

Figure 28 : Structure du salicylate de méthyle

Figure 29 : Structure de l'estragole

Figure 30 : Structure de la myristicine

Figure 31 : Structure du cinnamaldéhyde

Listes des tableaux :

Tableau I : Caractéristiques des fibres nociceptives

Tableau II : affinité des différentes endorphines pour les différents récepteurs

Tableau III : Etiologie des douleurs neuropathiques

Tableau IV : Caractéristiques des douleurs neuropathies et nociceptives

Tableau V : Les principaux analgésiques

Tableau VI: Classification de Lussier et Beaulieu

Tableau VII : Exemple de dénomination botanique internationale

Tableau VIII : Caractéristique de l'eucalyptus citronné

Tableau IX : Caractéristique de la gaulthérie

Tableau X : Caractéristique de la menthe poivrée
Tableau XI : Caractéristique de la lavande officinale
Tableau XII : Caractéristique du romarin à camphre
Tableau XIII : Caractéristique de l'eucalyptus globuleux

Tableau XIV : Caractéristique du clou de girofle

Fiche « Conseil »

- 1) Douleurs musculaires, courbatures, récupération musculaire Mélanger les huiles ci dessous dans un flacon compte-goutte en verre teinté :
 - 10 gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée,
 - 10 gouttes d'huiles essentielles de gaulthérie,
 - 10 gouttes d'huiles essentielles d'eucalyptus citronnée,
 - 10 gouttes d'huiles essentielles de clou de girofle,
 - 40 gouttes d'huile végétale d'arnica ou de millepertuis.

Appliquer cette préparation avant et après un effort physique. Les effets antiinflammatoire et antidouleur de la gaulthérie et l'eucalyptus citronnée vont diminuer les microlésions entrainées lors de l'effort physique donc diminuer la douleur et l'effet glaçant de la menthe poivrée permettra une diminution de la douleur et une meilleure récupération musculaire.

Appliquer en massage local pendant 5 à 10 minutes.

2) Arthrose, Torticolis,

Mélanger les huiles ci dessous dans un flacon compte-goutte en verre teinté :

- 10 gouttes d'huile essentielle d'eucalyptus citronnée,
- 10 gouttes d'huile essentielle de gaulthérie,
- 10 gouttes d'huile essentielle de romarin à camphre,
- 30 gouttes d'huile végétale de millepertuis ou d'arnica.

Dans cette préparation, les huiles essentielles ont des propriétés anti-inflammatoires, antispasmodiques et antidouleur. Elles ont un effet synergique qui entrainera une décontraction des muscles du cou et une diminution de la douleur. Vous pouvez également utiliser cette synergie dans les douleurs liées à l'arthrose. Appliquer cette synergie 3 à 6 fois par jour en massage local pendant 5 à 10 minutes.

3) Abcès dentaires

Mélanger les huiles ci dessous dans un flacon compte-goutte en verre teinté :

- 10 gouttes d'huile essentielle de clou de girofle
- 10 gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée
- 20 gouttes d'huile végétale de millepertuis

Le clou de girofle est un puissant anesthésiant notamment dans les douleurs dentaires et l'effet glaçant de la menthe poivrée augmentera l'effet anesthésiant. Appliquer cette préparation directement sur la zone douloureuse, 1 à 2 gouttes, 2 à 3 fois par jours, maximum 10 jours. Possibilité de diluer cette préparation dans un bain de bouche 2 à 3 fois par jour après les repas.

Université de Lille FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2020/2021

Nom : DUQUESNE Prénom : Romain

Titre de la thèse : L'alternative aux antalgiques opiacés par l'aromathérapie

Mots-clés : douleur, médicaments antalgiques, aromathérapie, huiles

essentielles, antalgiques opiacés, opioïdes

Résumé:

La douleur est perçue de manière différente selon les patients, c'est pour cela que sa prise en charge est souvent compliquée. Les médecins se basent sur trois différents paliers existant, les antalgiques non opioïdes de palier 1, les antalgiques opioïdes faibles de palier 2 et les antalgiques opioïdes forts de palier 3. Les antalgiques opioïdes faibles sont composés du tramadol, des spécialités contenant de la codéine et celles contenant de la poudre d'opium. Selon plusieurs études, en 2017, la prescription d'antalgiques de palier 2 dans diverses douleurs est de l'ordre de 25%. Cette proportion a baissé de 20% en dix ans, réduisant ainsi le risque de dépendance aux antalgiques opiacés.

L'aromathérapie est l'utilisation des huiles essentielles (HE) à des fins thérapeutiques. Ces huiles essentielles possèdent beaucoup de propriétés médicinales, notamment les propriétés antidouleurs et anti-inflammatoires. Ainsi, les HE n'entrainent pas de dépendance, de tolérance ni d'effets indésirables aussi préoccupants que les produits issus de la chimie, à la différence des antalgiques opiacés. C'est pourquoi, afin de diminuer les dépendances aux antalgiques opiacés faibles, les professionnels de santé se doivent de connaître les alternatives thérapeutiques et les proposer aux patients.

Membres du jury:

Président : M. GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme SAHPAZ Sevser, Professeure de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s): M. DEVISE Denis, Docteur en Pharmacie, Pharmacie la Croix d'Or Laventie