



HAL
open science

Les huiles essentielles à l'officine : dangers pour la femme enceinte et le nouveau-né

David Cohen

► **To cite this version:**

David Cohen. Les huiles essentielles à l'officine : dangers pour la femme enceinte et le nouveau-né. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00862151

HAL Id: dumas-00862151

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00862151>

Submitted on 16 Sep 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2013

N°

**THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

DIPLÔME D'ÉTAT

**David COHEN
Né le 12 avril 1984, à Grenoble**

**Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble le
2 septembre 2013**

**LES HUILES ESSENTIELLES À L'OFFICINE :
DANGERS POUR LA FEMME ENCEINTE ET
LE NOUVEAU-NÉ**

Président du Jury : Serge Krivobok, Docteur en Pharmacie et Maître de
Conférences en Botanique

Membres du Jury : Nathalie Fouilhé Sam-Lai, Docteur en Pharmacie,
Directeur de Thèse

Flavie Lacharme, Docteur en Pharmacie

Edith Schir, Docteur en Pharmacie

Liste actualisée des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble

Doyen de la Faculté : M. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS À L'UFR DE PHARMACIE PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (n=11)

BAKRI Aziz Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et
BOUMENDJEL Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND Jean Luc TIMC, IMAG)	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX,
PEYRIN Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET Murielle PH)	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-
DANEL Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)

BELAIDI-CORSAT Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE Martine (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET Benoit PH)	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-
BUSSER Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE Andrée	P.R.C.E
GOUBIER Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLETT Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)

TROUILLER Patrice
DON Martin

Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG) (n=1)

GAUCHARD Pierre-Alexis

(D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR Charlotte

Virologie (U.V.H.C.I)

VAN NOOLEN Laetitia

Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE David ATER

Parasitologie Mycologie (J.R)

FAVIER Mathieu ATER

Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)

HADDAD-AMAMOU Anis ATER

Laboratoire de Pharmacie Galénique

HENRI Marion ATER

Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)

LEHMANN Sylvia ATER

Biochimie Biotechnologie (JR)

REGENT-KLOEKNER Myriam ATER

Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC Fanny (01-10-2011 au 30-09-2014)

Laboratoire HP2 (JR)

GRAS Emmanuelle (01-10-2010 au 30-09-2013)

Laboratoire HP2 (JR)

LESART Anne-Cécile (01-10-2009 au 30-09-2013)

Laboratoire (TIMC-IMAG)

MELAINE Ferial (01-10-2011 au 30-09.2014)

Laboratoire HP2(JR)

NASRALLAH Chady (01-10-2011 au 30-09.2014)

Laboratoire HP2(JR)

THOMAS Amandine (01-10-2011 au 30-09-2014)

Laboratoire HP2 (JR)

LECERF-SHMIDT Florine (01-10-2012 au 30-09-2015)

Pharmacochimie (DPM)

BERTHOIN Lionel (01-10-2012 au 30-09-2015)

Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)

MORAND Jessica (01-10-2012 au 30-09-2015)

Laboratoire HP2 (JR)

Remerciements

Merci à Mme Fouilhé pour sa patience et ses judicieux conseils,

à M. Krivobok pour ses précisions et sa gentillesse,

à Mme Schir pour sa disponibilité,

à Flavie Lacharme, pour ses précieux encouragements

à ma petite famille : mon père, ma mère et mes sœurs, Yaelle et Sarah, et Vodka, ma grande famille : mon oncle Guy, ma tante et institutrice Simone et leurs enfants et conjoints (Daniel et Marta, Joel et Nadia, Hélène et Gilles) et petits-enfants (Ilan, Hannah, Gabriel, Sonia, Elena, Ines et Alexis) mes oncles et tantes : Danielle et Christian, Georges et Françoise, leurs enfants et petits enfants et mes nombreux cousins, grands cousins, petits cousins, cousins issus de germains, mes grands parents Mamie et Pépé, ma tante Pascale et mes cousins chéris, Yvan et Noé,

à mes innombrables amis que je ne peux pas tous citer et sans qui je n'aurais jamais pu avancer : mon colloc Paulo, Thomas qui a sauvé mes données, les pharmas, mon groupe du lycée, les anciens P1 Med, le gang du Callag et tous les autres,

à ma petite chérie sans qui je n'aurais rien fait et sa famille qui m'a accueilli à bras ouverts.

Table des Matières

Liste actualisée des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble	2
Remerciements	5
Table des Matières.....	6
Abréviations	1
Introduction	2
Méthode.....	3
1. Rappels sur les huiles essentielles	4
1.1 Définition	4
1.2 Réglementation.....	4
1.3 Fabrication.....	6
1.4 Propriétés physiques et chimiques des huiles essentielles	6
1.4.1 Propriétés physiques.....	6
1.4.2 Composition Chimique	6
1.4.3 Facteurs de variabilité des huiles essentielles	7
1.5 Emplois des huiles essentielles	8
2. Rappels sur la physiologie de la femme enceinte.....	9
2.1 État physiologique de la femme enceinte.....	9
2.1.1 Résorption	9
2.1.3 Elimination	10
2.2 État physiologique du fœtus	10
2.2.1 Développement du placenta au cours de la grossesse	10
2.2.2 Biotransformation des médicaments dans le placenta.....	11
2.2.3 Activité métabolique du fœtus	11
2.2.4 Fixation protéique et distribution fœtale	12
2.2.5 Élimination	12
2.2.6 Phases de développement du fœtus	12
2.3 Conclusion.....	12
3. Les Huiles essentielles entrant dans le monopole pharmaceutique.....	14
3.1 <i>Artemisia absinthium</i> Linné, Grande Absinthe	14
3.1.1 Utilisation	14
3.1.2 Composition chimique	14
3.1.3 Toxicologie (8) (14,15)	15
3.1.4 À l'officine	16
3.2 <i>Artemisia pontica</i> L., Petite absinthe ou Absinthe de la Mer Noire.....	17
3.2.1 Utilisation	17
3.2.2 Composition	17
3.2.3 Toxicologie.....	17
3.2.4 À l'officine	17
3.3 <i>Artemisia vulgaris</i> L., Armoise citronnelle	18
3.3.1 Utilisation	18
3.3.2 Composition	18
3.3.3 Toxicologie.....	18
3.3.4 À l'officine	19
3.4 <i>Artemisia herba-alba</i> Asso, Armoise Herbe blanche.....	20
3.4.1 Utilisation	20
3.4.2 Composition	20
3.4.3 Toxicologie.....	20
3.4.4 À l'officine	20

3.5 <i>Artemisia arborescens</i> L., Armoise arborescente	21
3.5.1 Utilisation	21
3.5.2 Composition	21
3.5.3 Toxicologie.....	21
3.5.4 À l'officine	21
3.6 <i>Thuja occidentalis</i> L., Thuya occidental ou cèdre blanc, et <i>T. koraiensis</i> Nakai, thuya coréen	22
3.6.1 Utilisation	22
3.6.2 Composition	22
3.6.3 Toxicologie.....	22
3.6.4 À l'officine	23
3.7 <i>Hyssopus officinalis</i> L., Hysope	24
3.7.1 Utilisation	24
3.7.2 Composition	24
3.7.3 Toxicologie.....	24
3.7.4 À l'officine	25
3.8 <i>Salvia officinalis</i> L., Sauge officinale	26
3.8.1 Utilisation	26
3.8.2 Composition	26
3.8.3 Toxicologie.....	26
3.8.4 À l'officine	27
3.9 <i>Tanacetum vulgare</i> L., Tanaisie	28
3.9.1 Utilisation	28
3.9.2 Composition	28
3.9.3 Toxicologie.....	28
3.9.4 À l'officine	28
3.10 <i>Thuja plicata</i> D. Donex Lamb, Cèdre de l'Ouest.....	29
3.10.1 Utilisation	29
3.10.2 Composition	29
3.10.3 Toxicologie.....	29
3.10.4 À l'officine	29
3.11 <i>Sassafras albidum</i> (Nutt.) Nees, Laurier des Iroquois	30
3.11.1 Utilisation	30
3.11.2 Composition	30
3.11.3 Toxicologie.....	30
3.11.4 À l'officine	31
3.12 <i>Juniperus sabina</i> L., Genévrier sabine ou sabine.....	32
3.12.1 Utilisation	32
3.12.2 Composition	32
3.12.3 Toxicologie.....	32
3.12.4 À l'officine	32
3.13 <i>Ruta graveolens</i> L., Rue des jardins	33
3.13.1 Utilisation	33
3.13.2 Composition	33
3.13.3 Toxicologie.....	33
3.13.4 À l'officine	33
3.14 <i>Chenopodium ambrosioides</i> L., Chénopode fausse ambroisie, et <i>C. anthelminticum</i> L., chénopode sous ligneux	34
3.14.1 Utilisation	34
3.14.2 Composition	34
3.14.3 Toxicologie.....	34
3.14.4 À l'officine	35

3.15	<i>Brassica juncea</i> (L.) Czernik., Moutarde jonciforme ou Moutarde indienne	36
3.15.1	Utilisation	36
3.15.2	Composition	36
3.15.3	Toxicologie.....	36
3.15.4	À l'officine	37
4.	Les Huiles essentielles d'usage courant n'entrant pas dans le monopole pharmaceutique.....	38
4.1	Citronnier, <i>Citrus limon</i> (L.) Burm.f.	38
4.1.1	Utilisation	38
4.1.2	Composition	38
4.1.3	Toxicologie.....	38
4.1.4	À l'officine	39
4.2	Citronnelle, <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf, <i>C. flexuosus</i> (Nees ex Steud.), <i>C. winterianus</i> Jowitt, <i>C. martinii</i> (Roxb.) Wats. et <i>C. nardus</i> (L.) Rendle	40
4.2.1	Utilisation	40
4.2.2	Composition	40
4.2.3	Toxicologie.....	41
4.2.4	À l'officine	41
4.3	Lavande, <i>Lavandula angustifolia</i> Mill. et <i>L. latifolia</i> Medik.	42
4.3.1	Utilisation	42
4.3.2	Composition	42
4.3.3	Toxicologie.....	43
4.3.4	À l'officine	43
4.4	Menthe poivrée, <i>Mentha x piperita</i> L.	45
4.4.1	Utilisation	45
4.4.2	Composition	45
4.4.3	Toxicologie.....	45
4.4.4	À l'officine	46
4.5	Tea tree ou arbre à thé, <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betch) Cheel.....	47
4.5.1	Utilisation	47
4.5.2	Composition	47
4.5.3	Toxicologie.....	48
4.5.4	À l'officine	49
4.6	Pin sylvestre, <i>Pinus sylvestris</i> L.	50
4.6.1	Utilisation	50
4.6.2	Composition	50
4.6.3	Toxicologie.....	51
4.6.4	À l'officine	51
4.7	Eucalyptus commun ou gommier bleu ou Eucalyptus globuleux <i>Eucalyptus globulus</i> Labill. et Eucalyptus radié <i>E. radiata</i> Sieber ex DC.	52
4.7.1	Utilisation	52
4.7.2	Composition	52
4.7.3	Toxicologie.....	53
4.7.4	À l'officine	54
4.8	Thym, <i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zygis</i> L.	55
4.8.1	Utilisation	55
4.8.2	Composition	55
4.8.3	Toxicologie.....	56
4.8.4	À l'officine	56
4.9	Giroflier, <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry.....	57
4.9.1	Utilisation	57
4.9.2	Composition	58
4.9.3	Toxicologie.....	58

4.9.4 À l'officine	59
5. Bilan chez la femme enceinte.....	60
5.1 Huiles essentielles contre-indiquées.....	60
5.2 Huiles essentielles déconseillées	60
6. Huiles essentielles chez le nouveau-né et le nourrisson.....	62
7. Discussion	64
Conclusion.....	68
Annexe	70
Bibliographie.....	89
Serment de Galien.....	100

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BfArM	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i> (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux)
FDS	Fiche de données de sécurité
LD ₅₀	Dose Létale 50
HERA	<i>Human and Environmental Risk Assessment</i> (Evaluation des risques humains et environnementaux)
HMPC	<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i> (Comité des médicaments à base de plantes)
IARC	Centre International de Recherche sur le Cancer
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effects Level</i> (Dose maximale sans effet nocif observable)
PM	Poids Moléculaire
SC	Sous-Cutanée
SCCP	<i>Scientific Committee on Consumer Products</i> (Comité scientifique des produits de consommation)
SNC	Système Nerveux Central
SPF	<i>Specific Pathogens Free</i> (Sans pathogènes spécifiques)
UICN	Union Internationale pour la Conservation de la Nature

Introduction

Les huiles essentielles constituent une part croissante de l'activité du pharmacien d'officine. Le recours à des médecines dites parallèles est en effet en progrès avec ou sans avis d'une personne formée.

Il est du devoir du pharmacien d'officine d'être capable d'accompagner cet usage notamment en minimisant les risques de santé pour l'utilisateur et son entourage et en étant capable de l'informer et de répondre à ses questions sur l'usage de ces huiles essentielles ; ceci en utilisant ses connaissances en physiologie, pharmacologie, pharmacognosie et toxicologie.

Dans ce cadre, j'ai choisi de centrer cette thèse sur le cas particulier de la femme enceinte et du nourrisson. En effet, du fait des nombreuses contre-indications médicamenteuses auxquelles elles font l'objet et bien souvent d'une méconnaissance des substances réputées naturelles, les futures et jeunes mères ont de plus en plus recours aux huiles essentielles pour des usages parfois très fréquents.

Le but de cette thèse est d'analyser, sur la base d'une revue des connaissances actuelles, les risques entourant l'utilisation d'huiles essentielles chez la femme enceinte et le nourrisson, ceci pour chacune des huiles essentielles inscrites au monopole pharmaceutique et pour une sélection d'huiles essentielles d'usage courant non inscrites n'entrant pas dans ce monopole.

Cette revue a pour but de servir d'outil de travail au pharmacien d'officine dans le cadre de son exercice.

Méthode

Pour réaliser cette thèse, j'ai dans un premier temps fait un récapitulatif sur les pré-requis pour évaluer l'utilisation des huiles essentielles chez la femme enceinte et le nouveau-né : des généralités sur les huiles essentielles (statut réglementaire, mode de fabrication, composition chimique) et un bref récapitulatif des spécificités physiologiques de la femme enceinte et du fœtus.

J'ai ensuite choisi d'étudier les contre-indications chez la femme enceinte et le nourrisson des huiles essentielles entrant dans le monopole pharmaceutique (puisque l'avis du pharmacien est requis avant tout usage) et d'une sélection d'huiles essentielles d'usage courant. Pour effectuer cette sélection j'ai cherché quelles étaient les huiles essentielles les plus vendues dans l'officine où je travaillais et suis allé vérifier sur Internet quelles étaient les plus recommandées dans les sites d'aromathérapie.

J'ai ensuite effectué des recherches bibliographiques :

- dans les ouvrages disponibles en bibliothèque universitaire (Catalogue RUGBIS)
- dans les bases de données scientifiques (PubMed, DirectScience, Google Scholar, Reprotox, Reptext, Shepard et Teris.).

L'absence d'essais cliniques et le manque de données sur les huiles essentielles m'ont parfois obligé à raisonner en fonction des données scientifiques, par exemple pour évaluer le passage de certaines molécules dans le sang fœtal.

J'ai ensuite émis un avis pour l'usage chez la femme enceinte de chacune des huiles essentielles présentées dans cet ouvrage.

Mes observations sur les huiles essentielles chez le nouveau-né et le nourrisson ont été regroupées dans un chapitre dédié.

1. Rappels sur les huiles essentielles

1.1 Définition

D'après la Pharmacopée Européenne, une huile essentielle est un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage (1).

Les huiles essentielles font partie des préparations à base de drogues végétales au même titre que les extraits.

On les différencie traditionnellement des huiles grasses par le fait qu'elles sont volatiles à la chaleur (ce qui leur avait donné la dénomination d'huiles volatiles) et ne tachent que temporairement le papier (2).

Elles sont aussi à séparer des extraits fluides obtenus par entraînement par un solvant (éthanol, le plus souvent) (1,2).

La Pharmacopée Européenne précise :

« Les huiles essentielles peuvent subir un traitement ultérieur approprié. Elles peuvent être commercialement dénommées comme étant déterpénée, désesquiterpénée, rectifiée ou privée de « x ».

- huile essentielle déterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques.

- huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques.

- huile essentielle rectifiée est une huile essentielle qui a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou d'en modifier la teneur.

- huile essentielle privée de « x » est une huile essentielle qui a subi une élimination partielle ou complète d'un ou plusieurs de ces constituants »

Ces modifications auront, nous le verrons, un impact direct sur leur possible ou non utilisation chez la femme enceinte ou le nourrisson.

1.2 Réglementation

D'après le code de la santé publique (6° de l'article L4211-1), « (est) réservé(e) aux pharmaciens la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires » (3).

Cette liste est précisée par l'article D4211-13 (3):

- 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 (*Thuja occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*T. Koraiensis Nakai*), dits "cèdre feuille" ;
- hysoppe (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) ;
- tanaïsie (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- thuya (*Thuja plicata* Donn ex D. Don.) ;
- sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees) ;
- sabine (*Juniperus sabina* L.) ;
- rue (*Ruta graveolens* L.) ;
- chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *C. anthelminticum* L.) ;
- moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

La définition d'une huile essentielle reste cependant floue, n'engageant son producteur ni sur les sources (provenance et variété de la plante), ni sur la méthode de fabrication. La rédaction de la Fiche de Données de Sécurité (FDS) étant entièrement à sa charge. Il n'y a pas non plus de cadre strict en termes de composition quantitative et qualitative. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM, anciennement AFSSAPS) a établi une grille de recommandations (4,5).

Les huiles essentielles inscrites à la Pharmacopée Européenne ont, elles, une composition définie (quantitative, qualitative et négative). Il existe en outre des normes ISO, AFNOR et NF ISO pour la fabrication, la composition et l'étiquetage (6).

Ainsi, depuis 2007, la FDS des huiles essentielles est soumise à la réglementation REACH (pour enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques), celle-ci ne les obligeant à faire figurer sur l'étiquetage que les substances reconnues dangereuses qui représentent plus de 1% du poids du produit (7).

1.3 Fabrication

D'après la Pharmacopée Européenne, les huiles essentielles peuvent être obtenues par trois procédés : l'entraînement à la vapeur d'eau, la distillation sèche ou par procédés mécaniques.

L'entraînement à la vapeur d'eau permet d'obtenir une huile essentielle par passage de vapeur d'eau à travers la matière première végétale. Cette vapeur d'eau peut être obtenue par immersion directe de la matière végétale dans un alambic (hydrodistillation simple), ou provenant d'une source externe (distillation par vapeur saturée et hydrodiffusion). Les vapeurs d'eau et d'huiles essentielles sont ensuite condensées puis séparées par décantation (1,8).

La distillation sèche permet d'obtenir une huile essentielle par chauffage à forte température directement de tige ou d'écorce, sans addition d'eau ou de vapeur d'eau (1).

Les procédés mécaniques ou expression à froid consistent en l'expression de l'huile essentielle sans chauffage par exemple par l'action abrasive d'un courant d'eau directement sur le fruit ou par des poches de dépression. Après élimination des déchets solides, l'huile essentielle est séparée par un procédé physique (centrifugation). Cette technique est utilisée par exemple pour le péricarpe du *Citrus* (1,8).

Aujourd'hui, de nouveaux procédés sont utilisés pour diminuer les temps de production et leur consommation d'énergie, comme l'hydrodistillation par micro-ondes sous vide (8).

1.4 Propriétés physiques et chimiques des huiles essentielles

1.4.1 Propriétés physiques

Liquides à température ambiante, les huiles essentielles sont volatiles ce qui les différencie des huiles dites « fixes ». Elles ne sont que très rarement colorées. Leur densité est généralement inférieure à celle de l'eau à laquelle elles sont généralement peu miscibles voire non miscibles. Liposolubles, elles sont en revanche solubles dans les solvants organiques usuels (8).

1.4.2 Composition Chimique

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes et variables de constituants qui appartiennent quasi exclusivement à deux groupes caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : le groupe des terpénoïdes et, beaucoup moins fréquents, le groupe des composés aromatiques dérivés du phénylpropane. Elles peuvent également renfermer divers produits issus de processus dégradatifs mettant en jeu des constituants non volatiles (8).

1.4.2.1 Terpénoïdes

Dans les huiles essentielles, il s'agit essentiellement des terpènes les moins volatils, c'est-à-dire ceux de masse moléculaire peu élevée : mono- et sesquiterpènes.

Les espèces intermédiaires étant porteuses de fonctions cationiques à réactivité variable, il existe plusieurs milliers de composés décrits.

1.4.2.1.1 Monoterpènes

Les carbures sont presque toujours présents. Ils peuvent être acycliques, monocycliques ou bicycliques. Ils constituent parfois plus de 90% de l'huile essentielle (*Citrus*, térébenthines).

1.4.2.1.2 Sesquiterpènes

Ils ont une variabilité structurale de même nature que les monoterpènes. L'allongement de la chaîne avant cyclisation lors de leur synthèse augmente le nombre de cyclisations possibles, d'où la très grande variété de structures connues.

1.4.2.2 Composés aromatiques

Beaucoup moins fréquents que les terpénoïdes, ce sont des dérivés du phénylpropane (C_6-C_3) ou en C_6-C_1 (vaniline). Certaines huiles essentielles comportent également des lactones dérivées des acides cinnamiques (les coumarines).

1.4.2.3 Composés d'origines diverses

Ces produits résultent de la transformation de molécules non volatiles, par dégradation des acides gras ou des terpènes. Ils sont présents dans les huiles essentielles lorsqu'ils sont entraînés dans la vapeur d'eau.

1.4.3 Facteurs de variabilité des huiles essentielles

Ils sont très nombreux et problématiques. Ils résultent de la grande latitude laissée au fabricant en terme de source (organe producteur, variété et origine géographique) et mode d'obtention.

Citons :

- **l'existence de chémotypes** (c'est-à-dire une subdivision au sein d'une même espèce en fonction de sa composition chimique), très fréquents dans les plantes à huiles essentielles (le thym par exemple),
- **l'influence du cycle végétatif** qui peut faire varier de 50% la teneur d'un composé,

- **l'influence de facteurs extrinsèques**, comme l'environnement (température, humidité relative, durée totale d'insolation ou encore régime des vents) ou les pratiques culturales (apport d'engrais, régime hydrique),
- **l'influence du procédé d'obtention**. La labilité des constituants des huiles essentielles entraîne leur modification lors de l'hydrodistillation sous l'influence de l'eau, l'acidité et la température (réarrangements, isomérisation, racémisations, hydrodistillations).

1.5 Emplois des huiles essentielles

Si l'utilisation principale des huiles essentielles concerne la parfumerie ou l'industrie agroalimentaire, elles sont aujourd'hui de plus en plus utilisées en pharmacie, pures ou au sein de spécialités que ce soit comme principe actif ou à des fins d'aromatisation. Elles peuvent être utilisées comme topique externe, en inhalation ou par voie orale.

On regroupe les pratiques de soins ayant recours aux huiles essentielles sous la dénomination aromathérapie.

2. Rappels sur la physiologie de la femme enceinte (9, 10)

2.1 État physiologique de la femme enceinte

L'ensemble de la physiologie de l'organisme est modifié au cours de la grossesse. Ces changements (notamment au niveau cardio-vasculaire, rénal et digestif) influent sur la pharmacocinétique des substances actives ingérées par la femme enceinte.

2.1.1 Résorption

La résorption est le processus par lequel une substance passe dans la circulation sanguine depuis son site d'administration.

Les modifications de la résorption chez la femme enceinte tendent globalement vers une augmentation de l'absorption des substances actives.

2.1.1.1 Gastro intestinale

On constate une diminution de la motilité gastrique et du péristaltisme intestinal (temps de vidange gastrique et intestinal augmentés de 30 à 50%) entraînant fréquemment une constipation. La sécrétion acide gastrique est réduite avec élévation du pH gastrique et du pouvoir tampon. Ce qui modifie le degré d'ionisation et la solubilité des médicaments.

2.1.1.2 Pulmonaire

On observe une hyperventilation. Les substances inhalées arrivent plus rapidement dans la circulation générale (effets couplés d'une diminution du temps de franchissement de la barrière alvéolaire et de l'augmentation du débit cardiaque).

2.1.1.3 Intramusculaire

La résorption intramusculaire peut être réduite du fait de la diminution du flux sanguin dans les membres inférieurs.

Le volume sanguin circulant est augmenté de 40 à 50%, ce qui entraîne une hypoalbuminémie de dilution et donc une augmentation du taux de substances libres donc actives.

Le débit sanguin est augmenté d'environ 50% (y compris au niveau rénal et pulmonaire mais pas au niveau hépatique).

Le compartiment aqueux est augmenté (8 litres) Le produit de conception (fœtus, placenta, liquide amniotique) reçoit 60% de cette masse, d'où augmentation du volume de distribution de nombreuses substances actives.

2.1.3 Elimination

Au niveau rénal, la filtration glomérulaire est augmentée sans modification de la réabsorption tubulaire. Au niveau hépatique induction de l'action du cytochrome P450 mais inhibition compétitive des oxydases. On note également une cholestase ralentissant l'élimination biliaire. Pour être toxique une substance ne doit pas forcément pénétrer dans le produit de conception. Elle peut modifier le métabolisme maternel, avoir une toxicité directe pour la mère, augmenter la toxicité d'une autre substance, empêcher la nutrition de l'embryon.

2.2 État physiologique du fœtus

2.2.1 Développement du placenta au cours de la grossesse

Développement du placenta	
11ème jour	Établissement de la circulation utéroplacentaire
3ème semaine	Échange possible entre circulation maternelle et embryonnaire
2ème mois	Circulations maternelle et fœtale uniquement séparées par une couche syncytiale
12ème semaine	Placenta fonctionnel

Au fur et à mesure de la grossesse, l'épaisseur du placenta diminue tandis que sa surface augmente, facilitant les échanges entre mère et fœtus. Il en résulte que le placenta est moins perméable aux substances en début de grossesse, période où le risque est maximum.

Le mécanisme principal de transfert à travers le placenta est la diffusion passive.

La diffusion passive :

- augmente proportionnellement avec la liposolubilité,
- diminue avec l'état d'ionisation,
- diminue avec le poids moléculaire : entre 500 et 1.000, elle est difficile; au-dessus de 1.000, elle est impossible ;
- diminue avec la fixation aux protéines plasmatiques. Or, celle-ci tend à être moins forte au cours de la grossesse.

La diffusion passive est aussi influencée par certains facteurs externes :

- Le flux sanguin placentaire s'accroît au fur et à mesure que la grossesse évolue.
- Certaines maladies modifient la perméabilité placentaire (diabète, par exemple)

- Certains médicaments associés diminuent la vitesse de perfusion placentaire (diurétiques, anesthésiques locaux...)

À la lumière de ces données, il apparaît que la notion de « barrière » placentaire est erronée. Il n'y a pas, en effet, d'imperméabilité entre le sang maternel et le sang fœtal. Les échanges ne sont limités que temporairement et ceci seulement pour certaines molécules. Il est donc important lors de cette étude d'envisager les échanges entre sang maternel et fœtal sans la notion d'une barrière entre les deux.

2.2.2 Biotransformation des médicaments dans le placenta

Mise en évidence *in vitro*, elle est mal connue *in vivo*. On admet que la capacité de biotransformation du placenta est faible, sauf chez les mères qui ont été exposées à des agents inducteurs enzymatiques (tabac, phénobarbital, etc.).

Il faut aussi noter la possibilité d'un passage direct dans le liquide amniotique par l'eau du compartiment maternel.

2.2.3 Activité métabolique du fœtus

Elle est importante. On soulignera trois principaux mécanismes parmi ceux retrouvés chez l'adulte.

2.2.3.1 Réactions d'oxydation

La présence de cytochrome P450 fœtal est prouvée. La capacité d'oxydation est cependant réduite (seulement 50% de celle de l'adulte).

2.2.3.2 Réactions de conjugaison

La glucuronoconjugaison est inexistante, la méthylation est réduite et la sulfoconjugaison est variable. En revanche la conjugaison par le glutathion est importante dans l'élimination des métabolites toxiques.

2.2.3.3 Formation d'époxydes

Elle est nettement supérieure chez le fœtus (2 à 4 fois plus que chez l'homme ou l'animal). Elle est possible dès la troisième semaine de grossesse.

2.2.4 Fixation protéique et distribution fœtale

Méconnue et variable, la fixation protéique sanguine fœtale est considérée comme plus faible chez le fœtus.

La circulation très particulière du fœtus, notamment à cause du shunt par le canal d'Antarius, évite pour 10 à 60% de la circulation sanguine un passage par le foie ou les poumons. Concernant le système nerveux central (SNC), il faut noter que son absence de myélinisation rend le cerveau très sensible à l'action de certaines substances.

2.2.5 Élimination

L'élimination des principes actifs et de leurs métabolites est pratiquement totalement dépendante de la mère, le gradient de concentration de part et d'autre du placenta suivant le taux sérique maternel. La seule exception notable à cette règle est due à la formation de métabolites polaires par le fœtus qui s'accumulent alors.

2.2.6 Phases de développement du fœtus

La période de développement du fœtus durant laquelle il est en contact avec une substance est aussi extrêmement importante. Durant la période péri-implantatoire (de J0 à J15), on parle de loi du « tout ou rien ». En effet, une substance toxique entraînera un avortement spontané, une substance moins toxique affectera les blastomères sans conséquences. Les risques d'effets nocifs sont particulièrement maximaux durant la période embryonnaire (de J15 à J60). En effet la grande complexité et la précision des mécanismes mis en jeu dans l'organogénèse expliquent la grande vulnérabilité de l'embryon durant cette période. Enfin, la période fœtale et périnatale (de J61 à la naissance) comporte, dans une moindre mesure, des risques de malformation concernant le développement des différents organes (SNC, système circulatoire central, système endocrinien, squelette, etc.) ainsi que la différenciation des organes génitaux.

2.3 Conclusion

L'état physiologique de la femme enceinte tend par plusieurs facteurs à augmenter sa vulnérabilité aux différentes substances, qu'elle que soit la voie d'entrée.

Comme vu précédemment, le terme de « barrière placentaire » est impropre. Le passage d'une substance du sang maternel au sang fœtal, qui se fait principalement par diffusion passive, requiert pour une molécule une lipophilie et un poids moléculaire au moins inférieur à 1.000

voire 500. Or comme nous l'avons vu, les constituants des huiles essentielles ont un poids moléculaire inférieur à 500 et sont globalement lipophiles.

On peut donc présager d'un passage du placenta par ces constituants et, on peut considérer que la concentration de ces substances sera équivalente dans le sang fœtal et le sérum maternel.

L'immaturation du foie du fœtus et de sa barrière hémato-méningée, le rendent d'autant plus vulnérable aux effets des substances présentes dans son sang.

Le moment de l'exposition à une substance par rapport au stade de développement du fœtus est primordial.

3. Les Huiles essentielles entrant dans le monopole pharmaceutique

3.1 *Artemisia absinthium* Linné, Grande Absinthe

3.1.1 Utilisation

L'huile essentielle d'absinthe est réalisée à partir de la feuille basilaire ou des sommités fleuries, légèrement feuillées ou un mélange de ces organes entiers ou non, séchés. L'absinthe contient au minimum 2 ml/kg d'huile essentielle (8).

Utilisée traditionnellement comme stimulateur d'appétit, la grande absinthe a aussi des propriétés vermifuges et acaricides (avec une efficacité démontrée par des études récentes) (11,12).

La grande absinthe est surtout connue pour sa liqueur (*La Fée Verte*) responsable d'un syndrome toxique appelé absinthisme (qui associait aux signes d'une intoxication éthylique des crises épileptiformes, des hallucinations et une détérioration mentale). Interdites au XX^{ème} siècle, les préparations et boissons à base d'absinthe sont aujourd'hui réintroduites avec une teneur maximale en thuyones (35 mg/kg) (8).

La monographie communautaire de l'HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) du 16 Juillet 2009 rapporte deux indications d'usage traditionnel : traitement d'une perte temporaire d'appétit et traitement de dyspepsie et troubles gastro-intestinaux, celles-ci uniquement sur la base d'un usage ancien.

Dans son rapport de juillet 2009, l'HMPC fait une revue des propriétés de l'huile essentielle de grande absinthe étudiées dans la littérature. Sur cette base, elle lui attribue des propriétés antimicrobienne (*C. albicans* et *S. cerevisiae* var. *chevaleri*), anti-listeriose, antifongique, antibiotique et insecticide (13).

3.1.2 Composition chimique

L'huile essentielle de grande absinthe est connue pour contenir des thuyones : α et β -thuyones. Il existe aussi de nombreux chémotypes : chémotype à Z-époxy- α -ocimène (26-47%), à β thuyones (Italie), à acétate de sabinyle ou à acétate de chrysanthémyle (France).

On note aussi la présence de polyines, de flavonoïdes, de peroxydes d'homoditerpènes et de lactones sesquiterpéniques en quantité notable (0,3 à 0,4%) : absinthine, artabsine, matricine et dérivés voisins (8).

3.1.3 Toxicologie (8) (14,15)

Connue depuis longtemps pour sa toxicité, l'huile essentielle de grande absinthe n'a cependant, et comme la plupart des plantes étudiées dans cette thèse, pas fait l'objet d'essais cliniques et aucune étude complète de pharmacologie et de toxicité type AMM n'a été réalisée. Quelques études nous permettent d'appréhender certains aspects de sa pharmacologie. Ainsi, sa dose létale 50% (DL₅₀) est estimée à 0,96 g/kg chez le rat par voie orale (13).

Dans le rapport de l'HMPC de juillet 2009, un chapitre est consacré aux résultats sur la reproduction dans la littérature. Dans une étude où des rates gravides ont été traitées par de l'extrait sec de grande absinthe du premier au 7^{ème} jour de gestation, on a relevé au 10^{ème} jour, le nombre de sites d'implantation chez chaque animal. Seulement 2 des 6 rates sont devenues gravides et le nombre de petits par rate a diminué. Chez des rates traitées du 11^{ème} au 13^{ème} jour de gestation, les mêmes résultats furent constatés (13).

Les molécules reconnues comme responsables de cette toxicité sont les α et β thuyones, supposées responsables de l'absinthisme (responsabilité cependant controversée (16)). Les thuyones sont présentes aussi dans les huiles essentielles de nombreuses autres plantes (*A. vulgaris*, *A. herba-alba*, *A. arborescens*, *Thuja occidentalis*, *T. koraiensis*, *T. plicata*, *Salvia officinalis*, *Tanacetum vulgare*). On parle d'huiles essentielles à thuyones. Elles font l'objet d'un rapport de l'HMPC du 27 janvier 2011 (17). A noter que dans ce rapport l'huile essentielle de thym est considérée comme contenant des thuyones.

Les thuyones sont reconnues comme pro-convulsivantes et carcinogènes chez le rat (16), avec une DL₅₀ de 0,19 g/kg chez le rat par voie orale. L'isomère α est plus toxique (DL₅₀ de 0,087 g/kg chez la souris par voie SC) que l'isomère β (DL₅₀ de 0,44 g/kg chez la souris par voie SC).

Les thuyones se fixent sur les récepteurs à l'acide gamma-amino-butyrique de type A (GABA_A) provoquant agitation, désorientation et incohérence. Répétées, des convulsions tonico-cloniques peuvent provoquer une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë.

Dans le rapport de l'HMPC du 27 janvier 2011, il est recommandé de ne pas dépasser des doses journalières de 3 à 7 mg de thuyones (selon l'évaluation de la quantité ingérée dans la nourriture et par extrapolation des résultats chez le rat) (17). Le rapport de juillet 2009, sur la base de 3 mg/jour, conseille de ne pas dépasser 1 mg par prise et 2 semaines de traitement. Il précise que la dose minimale ayant des effets pharmacologiques est d'environ 20 mg pour une personne de 70 kg (0,28 mg/kg), ce qui serait dangereux pour une personne devant par exemple conduire ou manipuler des machines, etc. (13).

Ce même rapport contre-indique l'huile essentielle et tout produit dérivés d'*A. absinthium* chez la femme enceinte et allaitante.

Les thuyones passent très probablement le placenta (elles sont lipophiles et ont un poids moléculaire (PM) de 152).

3.1.4 À l'officine

La présence de thuyones franchissant le placenta, leurs effets sur la reproduction animale et leur effet neurotoxique chez l'homme contre-indiquent toute utilisation de l'huile essentielle de grande absinthe chez la femme enceinte.

3.2 *Artemisia pontica* L., Petite absinthe ou Absinthe de la Mer Noire

3.2.1 Utilisation

Parfois citée aux côtés de la Grande absinthe lors des utilisations de celle-ci, notamment concernant la fabrication de boissons, la petite absinthe et son huile essentielle sont mal connues.

Plusieurs études analysent ses propriétés répulsives sur les insectes (18,19).

3.2.2 Composition

Une étude de 1977 rapportait la présence majoritaire dans l'huile essentielle de petite armoise de β -farnesène, d'iso-Artemisia-cétone, d' α -thuyone et de cinéole 1-8 (20).

Dans une étude égyptienne, l'huile essentielle de petite absinthe était composée de:

35,6% d'artemisia-cétone, 30,1% d' α -thuyone, 22,3% de 1,8-cinéole et 3,7% de β -thuyone (18).

La teneur en α -thuyone a été rapportée de 22,1% au Maroc (19).

3.2.3 Toxicologie

L' α -thuyone et la β -thuyone sont des composés toxiques qui passent probablement le placenta (cf. 3.1.3).

Il n'existe pas de données sur l'embryo- et la fœtotoxicité de l'huile essentielle de petite armoise.

L'huile essentielle de petite armoise est une huile essentielle à thuyones et fait donc l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

3.2.4 À l'officine

L'huile essentielle de petite armoise est peu utilisée et très mal connue, notamment d'un point de vue toxicologique.

La présence de thuyones contre-indique toute utilisation chez la femme enceinte.

3.3 *Artemisia vulgaris* L., Armoise citronnelle

3.3.1 Utilisation

On utilise les feuilles ou les sommités fleuries séchées contenant au minimum 1 mg/kg d'huile essentielle.

Traditionnellement utilisée pour stimuler l'appétit à l'instar de la grande absinthe, l'armoise citronnelle est aussi réputée soulager les règles douloureuses (8).

3.3.2 Composition

La composition de l'huile essentielle d'armoise citronnelle est hautement variable. On note la présence constante de camphre, bornéol, vulgarol (8). D'autres composés sont souvent retrouvés tels que l'eucalyptol et le β -pinène (21-24).

Contrairement à la grande absinthe, les thuyones sont peu abondantes voire absentes (la Pharmacopée prescrit leur recherche, et demande leur absence), cela dépend notamment beaucoup du lieu de production (21,24).

Elle renferme également des flavonoïdes, des polyènes et inconstamment des lactones sesquiterpéniques (8).

3.3.3 Toxicologie

Présent dans de nombreuses huiles essentielles, le camphre est connu pour être potentiellement mortel à doses élevées par voie orale. Administré à doses élevées chez le rat et le lapin pendant la gestation, il n'a pas causé d'augmentation de l'incidence d'anomalies congénitales (25).

Parmi les cas d'intoxication au camphre durant la grossesse, aucun effet néfaste autre que ceux reliés à la toxicité maternelle n'a été mis en évidence (26-28). Dans deux de ces intoxications, une insuffisance respiratoire néonatale et une mort fœtale ont été rapportées (26,29). Le passage du placenta par le camphre a été démontré (26).

Cependant, le Collaborative Perinatal Project n'a pas constaté d'augmentation de troubles du développement fœtal chez les enfants de 763 femmes ayant reçu un traitement au camphre par voie topique durant leur grossesse, ni chez ceux de 168 femmes ayant reçu ce traitement durant le premier trimestre (30).

L'huile essentielle d'armoise citronnelle est une huile essentielle à thuyones et fait donc l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

3.3.4 À l'officine

La présence de thuyones contre-indique toute utilisation d'huile essentielle d'armoise citronnelle en contenant chez la femme enceinte. Le pharmacien doit bien choisir les huiles essentielles d'armoise citronnelle qu'il commercialise pour qu'elles respectent la composition de la Pharmacopée Européenne ou du moins qu'elles ne contiennent pas de thuyones. Il doit aussi vérifier la présence d'autres composés potentiellement toxiques pour la femme enceinte comme le limonène (tératogène à fortes doses, cf 4.1.3)

Vis-à-vis du camphre, la prudence est de mise. Aucune huile essentielle n'en contenant ne doit être utilisée par voie orale durant la grossesse.

Par voie topique, certains résultats rassurants, semblent permettre leur utilisation durant toute la durée de la grossesse.

3.4 *Artemisia herba-alba* Asso, Armoise Herbe blanche

3.4.1 Utilisation

On obtient l'huile essentielle d'armoise herbe blanche par entraînement à la vapeur des sommités fleuries.

Traditionnellement utilisée dans le Maghreb pour les problèmes digestifs, plusieurs études rapportent des propriétés antibactériennes, anti-parasitaires et myorelaxant digestif (31-33).

3.4.2 Composition

Plusieurs études décrivent des compositions sensiblement différentes selon le pays d'origine Maroc (33), Algérie (34), Tunisie (35,36) ou Espagne (37).

On retrouve en proportion variable des β -thuyone et α -thuyone, 1,8-cinéole, chrysanthénone, camphre, acétate de sabinyle, acétate de chrysanthényle.

3.4.3 Toxicologie

Plusieurs molécules présentes dans l'huile essentielle d'armoise herbe-blanche sont reconnues comme toxiques : les thuyones (proconvulsivantes, cf. 3.1.3) et l'acétate de sabinyle (toxicité mammaire et abortif cf. 3.12.3).

L'huile essentielle d'armoise herbe-blanche est une huile essentielle à thuyones et fait donc l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

Le 1,8-cinéole ou eucalyptol est un monoterpène que l'on retrouve dans de nombreuses huiles essentielles, dont celles d'Eucalyptus, en très grande quantité. D'après les études réalisées sur celles-ci, il ne semble pas contre-indiqué lors de la gestation chez l'animal (cf. 4.9.4).

3.4.4 À l'officine

La présence de thuyones, d'acétate de sabinyle, molécules reconnues toxiques contre-indique toute utilisation chez la femme enceinte.

La présence de camphre contre-indique son utilisation par voie orale.

3.5 *Artemisia arborescens* L., Armoise arborescente

3.5.1 Utilisation

L'huile essentielle d'armoise arborescente est obtenue à partir de la sommité fleurie.

Elle est réputée antiparasitaire, antivirale et antibactérienne; plusieurs études tendent à démontrer ces effets (38-40).

On lui prête aussi des vertus anti-inflammatoires et anti-oxydantes dues à la présence de chamzulène qui a fait l'objet de nombreuses études (41).

3.5.2 Composition

Variable selon les régions de production, la composition d'huile essentielle d'armoise arborescente comporte majoritairement des monoterpènes oxydés principalement des thuyones (jusqu'à 68% au Liban) et des sesquiterpènes (chamazulène) (40,42,43).

3.5.3 Toxicologie

L'huile essentielle d'armoise arborescente est une huile essentielle à thuyones et fait donc l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

3.5.4 À l'officine

La présence de thuyones en grande quantité contre-indique toute utilisation chez la femme enceinte.

3.6 *Thuja occidentalis* L., Thuya occidental ou cèdre blanc, et *T. koraiensis* Nakai, thuya coréen

Remarque : il n'existe que très peu d'études sur l'huile essentielle de thuya coréen. Une étude chinoise est disponible mais non traduite (44). La population des cèdres de Corée est aujourd'hui très faible, limitée à la Chine. C'est une espèce menacée qui figure sur la liste rouge de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN) (45).

3.6.1 Utilisation

L'huile essentielle de thuya occidental est obtenue à partir des feuilles fraîches (1,4 à 4%).

Anciennement utilisée comme diurétique et abortive ainsi que pour traiter les affections respiratoires (mélangée à d'autres huiles) (46), on prête aujourd'hui à l'huile essentielle de cèdre blanc de nombreuses propriétés : antiviral, inducteur de la production de cytokines et d'anticorps (47).

3.6.2 Composition

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de thuya occidental doit comporter (1):

65% de thuyone,

8% d'isothuyone,

8% de fenchone,

5% de dérivés du sabinyl,

2% d' α -pinène,

2% de monoterpènes.

3.6.3 Toxicologie

On remarque la présence en très grande quantité de thuyones très toxiques (toxicité neurologique cf. 3.1.3) ainsi que de dérivés du sabinyl, eux aussi toxiques (toxicité mammaire et abortif cf. 3.10.3).

L'huile essentielle de thuya occidental est une huile essentielle à thuyones et fait donc l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

3.6.4 À l'officine

La présence de thuyones en si grande quantité ainsi que de dérivés du sabinyl contre-indique toute utilisation d'huile essentielle de cèdre blanc chez la femme enceinte.

La probabilité d'avoir de l'huile essentielle de cèdre de Corée en vente en officine est très faible (et n'est pas souhaitable à cause de son statut d'espèce menacée). Par analogie au cèdre blanc, elle ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte.

3.7 *Hyssopus officinalis* L., Hysope

3.7.1 Utilisation

On utilise les feuilles et les sommités fleuries séchées. Elles contiennent au minimum 0,3% et au maximum 1,5% d'huile essentielle (8).

L'huile essentielle d'hysope est traditionnellement utilisée pour traiter les affections bronchiques aiguës bénignes ainsi que les rhinites et les rhumes (8).

3.7.2 Composition

La composition de l'huile essentielle d'hysope est très variable selon la sous-espèce, la variété, le chémotype, l'origine, etc. (48).

Elle comporte cependant toujours la pinocamphone et son stéréoisomère, constituants majoritaires.

L'huile essentielle d'hysope contient des (8) :

Cétones : isopinocamphone (34,5-50%) et pinocamphone (5,5-17,5%)

Carbures mono- et sesquiterpéniques : β -pinène (13,5-23%), limonène (1-4%), sabinène (2-3%).

3.7.3 Toxicologie

L'huile essentielle d'hysope est neurotoxique. La pinocamphone et l'isopinocamphone sont considérées comme responsables de son action épileptogène. La neurotoxicité pourrait être liée à l'action inhibitrice de ces cétones sur la respiration tissulaire (mise en évidence *in vitro*).

Chez le rat, 0,13 g/kg par voie IV engendre des crises épileptiformes. ($DL_{50} = 1,4$ ml/kg) (49) (50).

Chez l'homme, des intoxications sévères ont été décrites, y compris à la suite de l'ingestion de doses faibles de l'huile essentielle : 10 gouttes par jour pendant 2 jours chez une femme de 26 ans (8).

Leur liposolubilité et leur faible poids moléculaire (152) font penser que la pinocamphone et l'isopinocamphone traversent le placenta.

Le limonène, bien que faiblement toxique est possiblement tératogène chez l'homme (tératogénicité démontrée chez l'animal, cf. 4.1.3).

3.7.4 À l'officine

La vente au détail et toute dispensation au public d'huile essentielle d'hysope et de ses dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires est réservée aux pharmaciens. Seuls ceux-ci sont autorisés à sa revente en nature mais seulement sur ordonnance médicale et les prescriptions concernées doivent être inscrites sur leur registre d'ordonnance (Article L3322-5 du Code de la Santé Publique)

La présence de pinocamphone et d'isopinocamphone ainsi que dans une moindre mesure de limonène contre-indique toute utilisation d'hysope chez la femme enceinte.

3.8 *Salvia officinalis* L., Sauge officinale

3.8.1 Utilisation

On utilise la feuille séchée, entière ou fragmentée. La teneur en huile essentielle est d'au moins 15 ml/kg pour la feuille entière et de 10 ml/kg pour la feuille fragmentée (8).

La sauge jouit d'une réputation de panacée; ainsi, elle a longtemps été utilisée pour soigner problèmes gastro-intestinaux, gorges irritées, sueurs nocturnes et problèmes de lactation (51).

La note explicative de l'Agence du médicament (1998) lui donne les indications suivantes :

Voie orale : troubles digestifs (ballonnements épigastriques, lenteur à la digestion, éructations, flatulences)

Voie locale : bain de bouche pour l'hygiène buccale (8).

3.8.2 Composition

L'huile essentielle de sauge est composée principalement de camphre, cinéole, α et β thuyones (jusqu'à 60%, l' α -thuyone est presque toujours largement prépondérante) (8).

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de sauge officinale doit être composée de (1):

α -thuyone 18-43%

β -thuyone 3-8,5%

camphre 4-5%

cinéole 5,5-13%

humulène 0-12%

α -pinène 1-6,5%

camphène 1,5-7%

limonène 0,5-3%

linalol libre et estérifié 1% maximum

acétate de bornyle 2,5% maximum

3.8.3 Toxicologie

La sauge a été l'objet de plusieurs études. Sa toxicité chez l'homme est bien connue, elle est due à la présence de thuyones neurotoxiques (cf. 3.1.3).

L'huile essentielle de sauge officinale est une huile essentielle à thuyones et fait l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

Une étude a rapporté des changements de la distribution préimplantatoires des embryons chez des souris nourries avec 0,25% d'huile essentielle de sauge, en se référant au nombre de noyaux (52). A cause de la présence de thuyones, plusieurs ouvrages de référence déconseillent son utilisation chez la femme enceinte (51,53,54).

La DL₅₀ de l'huile essentielle de sauge officinale est de 2,6 g/kg chez le rat. Par voie intrapéritonéale, des convulsions apparaissent à partir de 0,5 g/kg et deviennent létales à partir de 3,2 g/kg (8).

3.8.4 À l'officine

À cause de la présence de thuyones, l'huile essentielle de sauge est contre-indiquée chez la femme enceinte.

La présence de camphre contre-indique son utilisation par voie orale.

3.9 *Tanacetum vulgare* L., Tanaisie

3.9.1 Utilisation

L'huile essentielle de tanaisie est produite à partir des parties aériennes.

Traditionnellement utilisée comme abortif (55), l'huile essentielle de tanaisie commune a fait l'objet de plusieurs études tendant à démontrer ses propriétés anti-bactériennes et antiparasitaires (12).

3.9.2 Composition

Elle est extrêmement variable selon les sources de production (pour exemple la teneur en β -thuyone peut varier de 4,8% pour une huile essentielle provenant des Etats Unis à 97,9% pour une huile essentielle produite en Belgique). On retrouve principalement :

des thuyones (très majoritairement β -thuyone), de l'eucalyptol, du camphre, de l'acétate de bornyle et du bornéol (56-58).

3.9.3 Toxicologie

Malgré son utilisation en tant qu'abortif, il n'existe pas d'étude concernant l'effet de l'huile essentielle de tanaisie commune sur la grossesse.

Cependant, l'huile essentielle de tanaisie est une huile essentielle à thuyones et fait donc l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

3.9.4 À l'officine

La présence de thuyones neurotoxiques contre-indique toute utilisation durant la grossesse.

La présence de camphre contre-indique son utilisation par voie orale.

3.10 *Thuja plicata* D. Donex Lamb, Cèdre de l'Ouest

3.10.1 Utilisation

On utilise les feuilles séchées pour produire l'huile essentielle de cèdre de l'Ouest.

Comme les autres huiles essentielles contenant des thuyones, l'huile essentielle de *Thuja plicata* a des propriétés bactéricides, antiparasitaires, insecticides (59). On lui prête aussi des vertus aphrodisiaque, diurétique et expectorante. Elle est aujourd'hui utilisée dans la production de parfums, insecticides, savons et déodorants (60).

3.10.2 Composition

L'huile essentielle de cèdre de l'ouest contient des thuyones : α -thuyone (62 %) et β -thuyone (7%), ainsi que du fenchone (7%) et du sabinène (6%) quand elle provient du Canada. Lorsqu'elle est produite en Pologne, ces valeurs peuvent varier, mais la présence de ces composés reste constante, notamment des thuyones en grande quantité (61%) (60).

3.10.3 Toxicologie

L'huile essentielle de cèdre de l'Ouest, comme les autres huiles de *Thuja*, est une huile essentielle à thuyones et fait donc l'objet des recommandations du rapport de l'HMPC de janvier 2011 (17) qui la classe comme contre-indiquée chez la femme enceinte comme l'huile essentielle de grande armoise (13) (cf. 3.1.3).

3.10.4 À l'officine

La présence de thuyones contre-indique toute utilisation d'huile essentielle de cèdre de l'ouest chez la femme enceinte.

3.11 *Sassafras albidum* (Nutt.) Nees, Laurier des Iroquois

3.11.1 Utilisation

On utilise l'écorce des racines qui contient 50 à 100 ml/kg d'huile essentielle (8).

Traditionnellement, le laurier des Iroquois a été utilisé comme carminatif, diurétique et antiseptique ainsi que dans le traitement des rhumatismes et éruptions cutanées.

Son huile essentielle après avoir été largement utilisée pour l'aromatisation, est aujourd'hui interdite dans de nombreux pays à cause de sa toxicité et de son implication dans le trafic de stupéfiants (elle est utilisée dans la fabrication de l'Ecstasy). De nombreux sites internet concernant l'aromathérapie la recommandent pour arrêter de fumer.

Elle ne figure pas dans la Note explicative de l'Agence du médicament de 1998 (8).

3.11.2 Composition

L'huile essentielle de laurier des Iroquois contient principalement du safrole (plus de 80%), du camphre et du limonène ainsi que d'autres dérivés phénylpropanoïques (dérivés de l'eugénol, asarone) et des carbures monoterpéniques (α -pinènes, phellandrènes).

Jean Bruneton note aussi la présence d'alcaloïdes isoquinoléniques et de lignanes (8).

3.11.3 Toxicologie

Le safrole a une activité cancérigène établie chez les rongeurs (tumeurs hépatiques) (8) (61-66). Son action est due à la formation d'intermédiaires réactifs (61). Après administration de safrole à des souris durant la gestation, des modifications de l'ADN ont été constatées dans les tissus maternels et fœtaux (63,64). La cancérigénicité du safrole chez le rongeur en période néonatale a été démontrée (65). Une étude montre cependant qu'une administration de safrole à des souris gravides à des doses croissantes jusqu'à 200 mg/kg/jour n'a pas entraîné d'effets autres que ceux attribuables à la fœtotoxicité maternelle, malgré son passage du placenta (66). Ceci semble être dû à l'immaturation hépatique du fœtus, qui ne produit pas de métabolites actifs (61,62).

Le safrole est classé comme possible cancérigène pour l'homme (groupe 2B) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC) (67).

On notera la présence de limonène tératogène à fortes doses (cf. 4.1.3) et de camphre toxique pour la mère et le fœtus par voie orale (cf. 3.3.3).

3.11.4 À l'officine

La présence de safrole cancérigène contre-indique toute utilisation d'huile essentielle de laurier des Iroquois chez la femme enceinte malgré une absence constatée de fœtotoxicité directe.

3.12 *Juniperus sabina* L., Genévrier sabine ou sabine

3.12.1 Utilisation

On utilise les “baies” (en fait les cônes femelles fécondés) pour produire l’huile essentielle de genévrier sabine.

À l’instar des autres genévriers, les baies de sabine ont été utilisées comme diurétiques et aromates. Rapidement reconnues comme très toxiques (comme toutes les parties de la plante), elles ont été utilisées comme abortif (8). La sabine peut être associée à la fabrication du gin par substitution aux baies de *J. Communis*.L. Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration*, recommande sa recherche systématique dans l’industrie agro-alimentaire (68).

3.12.2 Composition

L’huile essentielle de sabine contient principalement du sabinène (jusqu’à 50%), du sabinol et de l’acétate de sabinyle (jusqu’à 35%).

On note une présence possible de thuyones (8,68).

3.12.3 Toxicologie

La toxicité mammaire de la sabine est connue, causant des tumeurs chez la souris (69).

L’ingestion de sabine peut être létale (deux cas rapportés en Grèce), elle est responsable de lésions rénales et digestives, et, à forte doses, de convulsions, paralysie, coma et arrêt respiratoire . L’huile essentielle de sabine a été rendue responsable de lésions néphritiques allant jusqu’au décès chez le cobaye et la lapine gravides. Ces lésions néphritiques ont été plus graves chez le fœtus (70).

L’acétate de sabinyle semble responsable de l’action abortive de l’huile essentielle de sabine.

En effet, l’injection cutanée de ce dernier à des doses 15, 45 ou 135 mg/kg a causé une toxicité chez la mère et le fœtus (sans cependant d’augmentation d’anomalies congénitales), ce qui fait penser à une toxicité directe chez le fœtus (71).

3.12.4 À l’officine

Connue pour sa toxicité, l’huile essentielle de sabine est à proscrire impérativement de tout usage quel que soit le mode d’administration chez la femme enceinte.

Sa seule utilisation encore rapportée (comme abortif) est à proscrire impérativement.

3.13 *Ruta graveolens* L., Rue des jardins

3.13.1 Utilisation

La rue des jardins est utilisée depuis des siècles comme abortif (72,73) ainsi que comme anti-tumoral (74). Elle est aussi utilisée dans l'alimentation pour aromatiser fromages, viandes et boissons alcoolisées, ainsi que comme biocide et répulsif.

3.13.2 Composition

L'huile essentielle de rue est majoritairement composée de cétones auxquelles on prête sa toxicité : undecan-2-one (46,8%) et nonan-2-one (18,8%) (75,76).

3.13.3 Toxicologie

Longtemps utilisée comme abortif et comme poison, la rue est connue pour sa toxicité (8). Plusieurs études chez le rat ont démontré son action inhibitrice de l'implantation et abortive en début de gestation (77,78).

Chez l'homme, son action sur le fœtus semble surtout liée à la toxicité chez la mère. Ainsi des cas de morts avec dysfonctionnement de plusieurs organes après ingestion directe de la plante seule ou associée ont été rapportés (79). Les symptômes sont des douleurs abdominales, vomissements, pertes vaginales jaunâtres.

L'administration d'extrait aqueux cause des déformations embryonnaires chez le rat (80).

Cependant, concernant la toxicologie spécifique de l'huile essentielle de rue, une autre étude ne rapporte pas de malformation de l'embryon après injection de l'huile essentielle de rue à la DL₅₀ chez l'œuf de poulet (5 mg/œuf) (81).

3.13.4 À l'officine

Toute utilisation d'huile essentielle de rue chez la femme enceinte est absolument contre-indiquée (action abortive précoce et toxicité directe de la plante semblant de toute façon contre-indiquer toute utilisation chez l'Homme).

3.14 *Chenopodium ambrosioides* L., Chénopode fausse ambroisie, et *C. anthelminticum* L., chénopode sous ligneux

Remarque : la dénomination de ces plantes a changé puisque le genre *Chenopodium* a été remplacé par le genre *Dysphania* : *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants et *Dysphania anthelminticum* (L.) Mosyakin & Clemants. Il existe très peu de données pharmacologiques et toxicologiques sur l'huile essentielle de *C. anthelminticum*, la base de données de toxicologie Reprotect® l'inclut dans sa fiche sur *C. ambrosioides* en tant que variété. On reportera à son sujet les conclusions faites dans cette fiche.

3.14.1 Utilisation

L'huile essentielle de chénopode fausse ambroisie est produite par entraînement à la vapeur des fleurs et des fruits (8, 82).

L'huile essentielle de chénopode fausse ambroisie est utilisée comme anthelminthique dans les ascaridoses et les ankylostomoses (83, 84). Ses propriétés antifongiques et antihelminthiques (*Leishmania donovani*, *Leishmania amazonensis*) ont été décrites dans de nombreuses études (85-87).

3.14.2 Composition

De composition variable, l'huile essentielle de chénopode fausse ambroisie est composée de 60% d'ascaridol et d'iso-ascaridol, de 15% de cymène, d'alpha-terpinène, de camphre et de limonène (82, 83, 88).

3.14.3 Toxicologie

Chez l'homme, la toxicité de l'huile essentielle de chénopode fausse ambroisie est connue et reliée à l'ascaridol. Elle peut être mortelle chez l'homme (89) et l'animal (DL₅₀ de 415 mg/kg chez le lapin par voie cutanée et de 255 mg/kg chez le rat par voie orale (90)). De nombreux cas d'intoxication ont été rapportés, son utilisation étant ancienne et répandue en Amérique du Sud et les doses toxiques étant proches de celles préconisées en thérapeutique (82).

L'huile essentielle de chénopode fausse ambroisie est un puissant irritant, responsable d'inflammation sévère des muqueuses avec possible insuffisance rénale sévère et hématurie. Elle a également une action myo-inhibitrice avec des effets décrits sur le cœur, les poumons, l'utérus

et le péristaltisme intestinal. Une étude décrit son action génotoxique *in vivo* (91), une autre rapporte des effets cancérogènes chez la grenouille (92).

Avec un poids moléculaire de 168, l'ascaridol passe certainement le placenta.

On notera la présence de limonène tératogène à fortes doses (cf. 4.1.3) et de camphre toxique pour la mère et le fœtus par voie orale (cf. 3.3.3).

3.14.4 À l'officine

La présence d'un agent très toxique passant probablement dans le sang fœtal, l'ascaridol, contre-indique toute utilisation de l'huile essentielle de chénopode fausse ambroisie chez la femme enceinte.

3.15 *Brassica juncea* (L.) Czernik., Moutarde jonciforme ou Moutarde indienne

3.15.1 Utilisation

On utilise les graines broyées pour l'extraction de l'huile essentielle (8).

À l'instar de la moutarde noire, la moutarde jonciforme était utilisée pour préparer des cataplasmes (8).

L'huile essentielle de moutarde brune est utilisée comme antiseptique local et répulsif par voie topique, ainsi que comme anti-rhumatismal. Ingérée, on lui prête des vertus désinfectantes intestinales dans le cadre d'infections digestives (93).

Une étude a démontré son action antifongique (94).

3.15.2 Composition

Quand elle est produite en Chine, l'huile essentielle de moutarde jonciforme contient (95, 96) :

isothiocyanate d'allyle (54,8 -68,8%)

3-butényl isothiocyanate (4,8-5,9%)

phénéthyl isothiocyanate (2,4 – 3,4%)

diallyl trisulfide (7,8-9,7%)

diallyl sulfide (3,2-5,5%).

3.15.3 Toxicologie

Lacrymogène, l'huile essentielle de moutarde brune est connue pour provoquer larmoiements et kératites. Cet effet irritant est lié à l'isothiocyanate d'allyle, un puissant irritant, activateur des récepteurs TRPA1 (94). Les récepteurs TRPA1 sont des canaux ioniques qui seraient impliqués dans la transmission des signaux de la douleur en tant que chémorécepteurs (97).

Si les données toxicologiques chez l'Homme et l'animal sont peu nombreuses pour l'huile essentielle de moutarde jonciforme, elles sont plus conséquentes pour son constituant principal, l'isothiocyanate d'allyle. Ainsi, une étude sur le rat et la souris rapporte une augmentation de l'incidence des tumeurs après gavage par 12 et 25 mg/kg 5 fois par semaine durant 103 semaines (98).

L'isothiocyanate d'allyle est considéré comme non classifiable comme cancérogène chez l'Homme (Groupe 3) par l'IARC. Ce dernier considère les preuves de sa cancérogénicité chez l'Homme comme non suffisantes et limitées chez l'animal (99). Dans sa monographie, l'IARC

précise que l'allyle-isothiocyanate est considéré comme non tératogène chez le rat, la souris, le hamster et le lapin, mais que sa résorption fœtale a été constatée chez le rat et la souris.

Avec un poids moléculaire de 99 et son caractère lipophile, l'isothiocyanate passe certainement le placenta.

Il n'existe pas d'étude sur l'embryo- ou la fœtotoxicité de l'huile essentielle de moutarde jonciforme ou de l'isothiocyanate d'allyle.

3.15.4 À l'officine

En l'absence de données et à cause de la présence en très grande quantité d'isothiocyanate, irritant et potentiellement cancérigène, l'huile essentielle de moutarde brune est contre-indiquée chez la femme enceinte.

4. Les Huiles essentielles d'usage courant n'entrant pas dans le monopole pharmaceutique

4.1 Citronnier, *Citrus limon* (L.) Burm.f.

4.1.1 Utilisation

L'huile essentielle de citron est obtenue par expression mécanique, sans chauffage, des péricarpes des fruits de *Citrus limon* (8).

Elle est utilisée dans l'industrie agroalimentaire et dans la parfumerie ainsi que comme répulsif comme les autres huiles essentielles de Citrus (8).

4.1.2 Composition

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de citron doit contenir (8) :

β -pinène 7-17%

Sabinène 1-3%

Limonène 56-78%

γ -terpinène 6-12%

β -caryophyllène <0,5%

Néral 0,3-1,5%

α -terpinéol <0,6%

acétate de néryle 0,2-0,6%

géranial 0,5-2,3%

acétate de géranyle 0,1-0,8%.

4.1.3 Toxicologie

Le limonène, molécule présente dans de nombreuses huiles essentielles, a démontré sa toxicité chez l'animal.

Dans les premières phases de la gestation, sa tératogénicité a été démontrée chez le rat et la souris. Ainsi des malformations osseuses ont été décrites après administration de d-limonène chez le rat (90, 101, 102).

Chez la souris, des administrations de limonène à 2.896 et de 2.363 mg/kg, respectivement entre le neuvième et le quinzième jour de gestation et entre le septième et le douzième jour de gestation, ont provoqué une diminution du poids maternel et du fœtus ainsi que des malformations osseuses (phalangées et métacarpiennes par exemple) (102).

Chez le lapin, l'administration de 1.000 mg/kg de limonène durant la grossesse a provoqué une diminution du poids maternel et un décès dans 6 cas sur 21. Cependant, l'administration de 250 mg/kg n'a pas eu d'effet (90).

Le *d*-limonène est considéré comme non classifiable comme cancérigène humain (groupe 3) par l'IARC. Ce dernier considère les preuves de cancérogénicité du *d*-limonène comme insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal (103).

On constate donc que le limonène (dont la toxicité directe chez l'homme adulte est faible d'après les conclusions de la base Reprotox[®]) a une activité tératogène démontrée chez l'animal (même si à de très hautes doses). En l'absence de données chez l'homme, la plus grande prudence est donc recommandée.

4.1.4 À l'officine

Le risque tératogène du limonène contre-indique toute utilisation par voie orale chez la femme enceinte.

La plus grande prudence reste de mise pour toute autre voie d'administration. Seule la voie topique cutanée semble présenter un risque négligeable.

4.2 Citronnelle, *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf, *C. flexuosus* (Nees ex Steud.), *C. winterianus* Jowitt, *C. martinii* (Roxb.) Wats. et *C. nardus* (L.) Rendle

Remarque : On parle plutôt des citronnelles, regroupant plusieurs plantes de la famille des Poacées : la citronnelle indienne ou lemongrass (*Cymbopogon citratus*), la verveine des Indes ou herbe de Malabar (*C. flexuosus*), la citronnelle de Java (*C. winterianus* Jowitt), le palmarosa ou géranium des Indes (*C. martinii*) et la citronnelle de Ceylan (*C. nardus*).

4.2.1 Utilisation

On utilise les parties aériennes fraîches ou desséchées (8).

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de citronnelle doit être obtenue par entraînement à la vapeur d'eau à partir des parties aériennes fraîches ou partiellement desséchées de *C. winterianus* Jowitt (1).

Réputées insectifuges, les huiles essentielles de citronnelle sont utilisées principalement dans la formulation des produits cosmétiques et des produits d'hygiène (8).

4.2.2 Composition

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de citronnelle doit contenir (1, 8) :

Limonène 1-5%

Citronellal 30-45%

Acétate de citronellyle 2-4%

Néral <2%

Géranial <2%

Acétate de géranyle 3-8%

Citronellol 9-15%

Géranol 20-25%.

Les huiles essentielles de *C. citratus* et *C. flexuosus* peuvent contenir de 75% à 85% de citral (84).

Une étude sur la composition de l'huile essentielles de *C. nardus* rapporte la présence de : citronellal, (29,6%), citral (11%), cis-2,6-diméthyl-2,6-octadiène (6,9%), acide isobutyrique (6,9%) et limonène (2,7%) (104).

L'huile essentielle de *C. martinii* a une composition très différente : géraniol (67,6 -83,6%), granny acétate et géraniol quand elle est produite en Inde (105), provenant de Madagascar, elle contient principalement du limonène de l' α -terpinène et du myrcène (106).

4.2.3 Toxicologie

La toxicité des huiles essentielles est liée à la présence de citral ($DL_{50} = 460$ mg/kg chez le rat (107)). Cet aldéhyde dont la tératogénicité a été observée chez le rat (108), est un irritant muqueux et cutané (109) ayant un effet sédatif à fortes doses (110).

Ingérée dans la nourriture à des doses toxiques par des rates gravides, le citral n'a provoqué qu'une baisse minime de la taille et du poids fœtal (111).

Toujours chez le rat, l'inhalation de citral n'a pas démontré d'activité sur le développement fœtal à part une diminution du poids fœtal et une hypoplasie osseuse (112).

Une réduction des follicules due à une dégénérescence des oocytes associée à des morts fœtales a été observée après administration chez le rat de 300 mg/kg/jour de citral par voie intrapéritonéale et 460 mg/kg/jour par voie dermique. Aucun des nouveau-nés n'a survécu après 100 jours de traitement topique (107).

Ces résultats contradictoires donnent des conclusions différentes selon les bases de données en toxicologie, ainsi Reprotox[®] classe le citral comme « n'interférant pas avec le développement embryonnaire chez le rat » alors que Reptext[®] le classe comme tératogène chez l'animal.

Il n'existe pas de données chez l'homme.

On note la présence de limonène tératogène à fortes doses (voir 4.1.3).

4.2.4 À l'officine

Les données, contradictoires chez l'animal et absentes chez l'homme, incitent à la plus grande prudence concernant les huiles essentielles de citronnelle non officinales à cause de la teneur en citral. Elles sont donc contre-indiquées chez la femme enceinte quelle que soit la voie d'administration (des effets sur le fœtus chez l'animal, même bénins, sont rapportés par voie orale, topique et respiratoire).

La présence de limonène incite à contre-indiquer chez la femme enceinte toute huile essentielle de citronnelle hors voie topique.

4.3 Lavande, *Lavandula angustifolia* Mill. et *L. latifolia* Medik.

4.3.1 Utilisation

L'huile essentielle de lavande est préparée par entraînement à la vapeur d'eau à partir des sommités fleuries de *Lavandula angustifolia* (Lavande vraie ou lavande officinale, la fleur séchée contient 8 ml/kg d'huile essentielle) ou de *L. latifolia* (Lavande aspic) (1) (8).

La Note explicative de l'Agence du médicament de 1998 admet, pour la fleur et les sommités fleuries de *L. angustifolia* Mill., les indications suivantes :

- voie orale : traditionnellement utilisées pour le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil
- voie locale, traditionnellement utilisées pour :
 - traitement des petites plaies après lavage abondant
 - érythème solaire, brûlures superficielles et peu étendues, érythème fessier
 - rhinite et rhume
 - bain de bouche pour l'hygiène buccale

La Commission E du BfArM précise que l'huile essentielle de lavande est utilisée en cas de nervosité et d'insomnie, de problèmes gastro-intestinaux d'origine nerveuse et, en bain, pour les troubles fonctionnels de la circulation (8).

La monographie de l'HMPC de Mars 2012 ne lui reconnaît que l'indication : symptômes légers de stress, fatigue et comme aide au sommeil, ceci uniquement sur la base d'un usage ancien (113).

L'effet anxiolytique a été démontré dans de nombreuses études, comme cela est rapporté dans l'évaluation de l'HMPC d'Avril 2011 (114). Il y est déploré le faible échantillonnage par étude. L'étude de Woelk et Schläfke (115), comparant l'action de l'huile essentielle de *L. angustifolia* à l'action du lorazépam, est jugée comme ayant un bon niveau de preuves et une méthodologie satisfaisante. Cependant l'absence de groupe placebo et le faible nombre de patients ne permettent pas de conclure à une activité bien établie (113).

4.3.2 Composition

La composition des huiles essentielles de lavande varie selon de nombreux facteurs (en particulier les modes de cultures et les facteurs environnementaux) (8).

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, une huile essentielle de lavande vraie doit contenir (1) :

de 20 à 45% de linalol

de 25 à 46% d'acétate de linalyle

de 1,2 à 6% de terpinén-4-ol

de 0,1 à 2,5% de 3-octanone

des teneurs minimales de 0,1 % en lavandulol et d'1% en acétate de lavandulyle

des teneurs maximales d'1% en limonène, 2,5% en cinéol, 1,2% en camphre et 2% en α -terpinéol.

Également inscrite à la Pharmacopée Européenne, une huile essentielle de Lavande aspic doit contenir (1) :

0,5 à 3% de limonène, 20 à 35% de cinéole, 8 à 20% de camphre, 25 à 50% de linalol, moins de 3% d'acétate de linalyle, de 0,5 à 3% d' α -terpinéol.

4.3.3 Toxicologie

Dans son évaluation de Mars 2012, l'HMPC rapporte que suivant plusieurs études cliniques, l'huile essentielle de lavande a une très faible toxicité, y compris cutanée, et entraîne de très rares cas d'allergies (113).

Une étude a montré une cytotoxicité *in vitro* sur des cellules humaines de l'huile essentielle de lavande mettant en cause le linalol et l'acétate de linalyle (116). Une étude plus récente rapporte une activité génotoxique sur des cellules humaines disculpant le linalol et mettant en cause l'acétate de linalyle (117).

Chez le rat, l'administration orale de linalol à des doses croissantes jusqu'à 1000 mg/kg/jour n'a démontré aucun effet sur le développement du fœtus (118).

Aucune étude n'a été réalisée sur l'embryo- ou la fœtotoxicité, que ce soit chez l'Homme ou l'animal (113).

On notera la présence de limonène tératogène à fortes doses (cf. 4.1.3) et de camphre toxique pour la mère et le fœtus (un cas de mort fœtale) par voie orale (cf. 3.3.3).

4.3.4 À l'officine

La tolérance excellente de l'huile essentielle de lavande ne contre-indique pas son utilisation chez la femme enceinte. Cependant, la présence de camphre et de limonène, les observations de génotoxicité *in vitro* et l'absence d'études sur l'embryo- ou la fœtotoxicité chez l'Homme et

l'animal incitent à la plus grande prudence. Aussi, l'usage d'huile essentielle de lavande reste déconseillé chez la femme enceinte.

4.4 Menthe poivrée, *Mentha x piperita* L.

4.4.1 Utilisation

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de menthe poivrée est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau, à partir des parties aériennes récemment cueillies de *Mentha x piperita*.

Son usage fait l'objet d'une monographie de la Commission E, en Allemagne, lui attestant un intérêt dans le traitement des états spastiques inconfortables du tractus digestif supérieur et des voies biliaires, du côlon irritable, du catharre des voies respiratoires, des inflammations de la muqueuse buccale par voie orale ; ainsi que dans le traitement des névralgies et myalgies par voie locale (8).

Au niveau européen, le HMPC, retient deux indications considérées comme « bien établi » : le traitement des spasmes et algies abdominales, flatulence, syndrome du côlon irritable par voie orale d'une part, et des céphalées par voie cutanée d'une autre part (119).

4.4.2 Composition

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de menthe poivrée ne doit pas renfermer de produits issus de *Mentha arvensis*, et contenir (1) :

30-55% de menthol

14-32% de menthone

1-9% de menthofurane

3,5-14% de cinéol

2,8-10% d'acétate de menthyle,

1,5-10% d'isomenthone

1-5% de limonène

Moins de 4% de pulégone

Moins de 1% de carvone

Moins de 0,2% d'isoplégol

Le rapport cinéol/limonène (%/%) doit être au minimum de 2.

4.4.3 Toxicologie

En 2001, un rapport sur la toxicité de l'huile essentielle de menthe note, par voie orale, des lésions kystiques du cervelet chez le rat, des effets mutagènes *in vitro* sur des fibroblastes de

cobayes, mais conclut que cette toxicité est très faible est uniquement liée à la présence de pulégone (120). Elle n'a pas présenté de néphrotoxicité lors d'une étude chez le rat (121).

La pulégone et son produit d'oxydation (le menthofurane) sont reconnus hépatotoxiques (122-124) et seraient responsables des lésions cérébelleuses chez le rat (à des doses de 40 à 100 mg/kg/jour par voie orale). Ce composé est présent chez la plante jeune et dans les huiles essentielles de mauvaise qualité ; il n'est habituellement pas présent dans les huiles essentielles de menthe poivrée disponibles dans le commerce (125).

Avec un PM de 152, la pulégone franchit certainement le placenta.

Le menthol, constituant principal, n'est hépatotoxique qu'à très forte dose (200 à 800 mg/kg) (vacuolisation des hépatocytes et augmentation de la masse hépatique) (124,126).

Il semble par contre avoir un rôle dans la potentialisation des effets d'autres molécules (dont la pulégone) en améliorant leur absorption (120).

Le limonène est tératogène à fortes doses (cf. 4.1.3).

4.4.4 À l'officine

L'huile essentielle de menthe poivrée ne semble pas être contre-indiquée à faibles doses chez la femme enceinte si elle ne contient pas de pulégone. Cependant le manque de données (pas d'études *in vivo*) et la présence de molécules potentiellement toxique (menthol) et tératogène (limonène) à fortes doses incitent à une grande prudence.

Avant toute usage, le pharmacien d'officine doit systématiquement consulter la composition de l'huile essentielle qu'il souhaite conseiller à la future mère et vérifier la l'absence de pulégone. Hors cela ne lui est pas toujours possible au comptoir (absence de la composition exacte sur l'emballage ou d'une notice), tout utilisation d'huile essentielle de menthe poivrée chez la femme enceinte est donc déconseillée.

4.5 Tea tree ou arbre à thé, *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betch)

Cheel

4.5.1 Utilisation

L'huile essentielle de mélaleuca est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau à partir des feuilles des tiges terminales de *M. alternifolia*, de *M. linariifolia* Smith, de *M. dissitiflora* F. Mueller et/ou d'autres espèces de *Melaleuca* (1).

En 2008, le *Scientific Committee on Consumer Products* (SCCP) publie un rapport sur l'huile essentielle d'arbre à thé. Elle rapporte que cette huile essentielle est utilisée comme remède universel pour l'acné, l'eczéma, les infections de peau comme l'herpès, les plaies, les verrues, les brûlures, les piqûres d'insectes et les onychomycoses. Elle est aussi utilisée pour soigner rhumes, irritations de la gorge, infections gingivales, hémorroïdes et infections vaginales (127).

Les propriétés de l'arbre à thé ont été l'objet de très nombreuses études :

Antimicrobienne (128-130) (notamment en association pour réduire les doses d'antibiotiques (128,131)), antivirale (contre l'herpès (132)), insecticide (133), antifongique (notamment les candidoses orales (134)) et comme anti-parasitaire vétérinaire (135) et chez l'Homme (contre le pou (136)).

Cependant, le rapport du SCCP rappelle que bien que principalement utilisée à des fins thérapeutiques, l'huile essentielle d'arbre à thé (comme toutes les huiles essentielles) ne bénéficie pas d'une AMM en tant que substance pharmaceutique en l'absence d'effets pharmacologiques démontrés par des essais cliniques (127).

4.5.2 Composition

Les constituants majoritaires de l'huile essentielle d'arbre à thé sont généralement le terpin-1-én-4-ol et des terpinènes mais certains chémotypes de distribution géographique restreinte peuvent fournir des huiles essentielles dont la concentration en cinéol peut atteindre 60% (8).

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle d'arbre à thé doit contenir (1):

α -pinène 1-6%

sabinène <3,5%

α -terpinène 5-13%

limonène 0,5-4%

cinéole <15%

γ -terpinène 10-28%

p-cymène 0,5-12%
terpinolène 1,5-5%
terpinén-4-ol >30%
aromadendrène <7%
 α -terpinéol 1,5-8%.

4.5.3 Toxicologie

La DL₅₀ *per os* chez le rat de l'huile essentielle d'arbre à thé est de 2,6 ml/kg (soit 2,3 mg/kg) pour les rats dits Specific Pathogens Free (SPF) et de 1,9 ml/kg (soit 1,7 mg/kg) pour les rats non-SPF (127).

Une étude de 2006 rapporte que la toxicité de l'huile essentielle d'arbre à thé est faible. Par voie topique, des irritations peuvent apparaître mais sont mineures, limitées et occasionnelles. Ces irritations cutanées ainsi que des allergies ont été constatées par voie orale, ces phénomènes semblant être liés à une oxydation des composés de l'huile essentielle après exposition à la lumière et à l'air. L'étude conclut que ces effets indésirables, mineurs, peuvent être évités aisément en diluant l'huile essentielle pour toute utilisation, en stockant les flacons à l'abri de la lumière et correctement fermés et en évitant l'usage par voie orale (137).

Le rapport 2008 du SCCP confirme l'augmentation par le contact avec la chaleur et l'air des effets indésirables cutanés (irritations et réactions d'hypersensibilité) par oxydation des composants de l'huile essentielle d'arbre à thé.

Elle établit un rapport exhaustif des données toxicologiques de cette huile essentielle.

Plusieurs cas d'intoxication (dont quatre chez l'enfant) sont rapportés, avec d'importants rash cutanés et des sédations pouvant aller jusqu'au coma (138-141).

L'huile essentielle d'arbre à thé est rendu responsable de :

- irritations cutanées chez l'homme (142-145), même dans des préparations dont elle ne constitue que 5% de la composition (144).

- sensibilisation cutanée, outre de nombreux cas de sensibilisations rapportés, plusieurs études ont été menées chez l'Homme (144-149), avec des incidences variant de 0,6% en Suisse sur 1216 participants (145) à 4,8% en Australie sur 219 (148). L'une d'entre elle relie une augmentation de l'incidence des réactions de sensibilisation avec la teneur en p-cymène (149).

- activité génotoxique *in vitro* difficile à interpréter (du fait de l'action antibiotique de l'huile essentielle d'arbre à thé) mais pouvant indiquer une activité mutagène d'importance encore inconnue (150,151).

Le rapport indique qu'il n'existe pas de données concernant la tératogénicité de l'huile essentielle d'arbre à thé. Cependant en se référant à une étude faite sur l' α -terpinène chez le rat,

une *No Adverse Effects Level* (NAOEL) de 30 mg/kg/jour a été déterminée. À des doses supérieures, l' α -terpinène est responsable d'anomalies osseuses (152).

Le SCCP conclut ce rapport en incitant à la prudence, mettant en avant le manque d'études sur les effets chroniques, une possible mutagénicité et une absorption cutanée mal-connue.

Le limonène est tératogène à fortes doses (cf. 4.1.3).

On notera que la tératogénicité étudiée chez l'animal concerne l' α -terpinène, présent jusqu'à 13% et proche structurellement du γ -terpinène présent jusqu'à 28% dont on ne connaît pas l'action.

4.5.4 À l'officine

Certainement une des huiles essentielles les plus étudiées, l'étude de la toxicologie chez la femme enceinte de l'huile essentielle d'arbre à thé illustre les problèmes du pharmacien d'officine concernant le conseil et la délivrance des huiles essentielles à la femme enceinte puisqu'il n'existe pas de données sur la grossesse ou la gestation chez l'animal.

Par prudence, elle doit être contre-indiquée chez la femme enceinte (possible mutagénicité et tératogénicité).

4.6 Pin sylvestre, *Pinus sylvestris* L.

4.6.1 Utilisation

L'huile essentielle de pin sylvestre est obtenue par hydrodistillation des feuilles fraîches (ou aiguilles) (8).

Elle est principalement utilisée dans l'industrie agroalimentaire comme arôme et comme parfum. On lui prête des vertus antiseptiques. La Note Explicative de l'Agence du médicament de 1998, prête au bourgeon de pin sylvestre (qui contient 5 ml/kg d'huile essentielle) des vertus dans le traitement par voie orale de la toux et des affections bronchiques aiguës bénignes et par voie externe des rhinites, du rhume et, comme antalgique, des affections de la cavité buccale et du pharynx (8).

Plusieurs études démontrent ses propriétés antimicrobienne (153), fongicide (notamment *Aspergillus* (154)) et insecticide (155).

4.6.2 Composition

La composition de l'huile essentielle de pin sylvestre varie avec de nombreux facteurs environnementaux (8), notamment la localisation géographique (155), la pollution de l'air (156, 157) ou la saison de récolte (158).

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de pin sylvestre doit contenir (1):

α -pinène 32-60%

camphène 0,5-2%

β -pinène 5-22%

car-3-ène 6-18%

β -myrcène 1,5-10%

limonène 7-12%

β -phellandrène <2,5%

ρ -cymène <2%

terpinolène <4%

acétate de bornyle 1-4%

β -caryophyllène 1-6%

4.6.3 Toxicologie

Une étude démontre une génotoxicité *in vitro* dose-dépendante de l'huile essentielle de pin sur des lymphocytes humain et de drosophile (159).

L'huile essentielle de pin sylvestre comprend majoritairement des composés présents dans l'essence de térébenthine et reconnus responsables de sa toxicité (α -pinène, β -pinène, car-3-ène), ils sont responsables d'affections respiratoires et semblent avoir une action synergique (160).

Il n'existe pas de données sur la tératogénicité et la fœtotoxicité de l'huile essentielle de pin chez l'homme ou l'animal. Cependant, plusieurs études décrivent les effets sur la gestation de la consommation d'aiguilles de pin chez le bétail.

Chez la vache gravide, la consommation d'aiguilles de pin provoque des mises bas prématurées, cet effet augmentant avec la dose, la durée d'exposition et le stade de gestation (153). Toutes les vaches nourries aux aiguilles de pin à 250-254 jours de gestation (2,7 kg /jour pendant 10 à 21 jours) ont mis bas prématurément. En revanche, la consommation à 116 jours de gestation pendant 21 jours n'a pas eu d'effet. La survie des veaux a dépendu du stade de développement (161).

Le pin coréen (*P. koraiensis*) est aussi responsable de mises bas prématurées chez la vache (162).

Le bison a présenté des résultats similaires à la vache (163).

Chez le cobaye, l'alimentation par des aiguilles de pin a réduit la durée de gestation et diminué le poids de naissance (164).

Administré par voie orale à la rate du sixième au quinzième jour de gestation, le myrcène n'a pas causé de troubles du développement fœtal, sauf à des doses toxiques pour la mère (165). Une étude ultérieure de la même équipe démontre une toxicité du myrcène. L'administration orale de myrcène à des rates à partir du quinzième jour de gestation jusqu'au sevrage (21ème jour après la mise bas) à des doses de 500 mg/kg ou supérieures a provoqué une baisse du poids de naissance des petits, a augmenté la mortalité péri-natale et retardé les signes de développement post-nataux (166).

Il n'y a pas de données sur le myrcène chez la femme enceinte

Le limonène est tératogène à fortes doses (cf. 4.1.3).

4.6.4 À l'officine

L'huile essentielle de pin sylvestre est contre-indiquée chez la femme enceinte. Malgré le manque de données chez l'Homme, la possible génotoxicité, l'analogie à des substances de composition proche, les résultats chez l'animal, ainsi que la présence de limonène incitent à la plus grande prudence.

4.7 Eucalyptus commun ou gommier bleu ou Eucalyptus globuleux *Eucalyptus globulus* Labill. et Eucalyptus radié *E. radiata* Sieber ex DC.

4.7.1 Utilisation

La feuille d'eucalyptus est constituée par la feuille séchée, entière ou coupée, récoltée sur les rameaux les plus âgés d'*E. globulus* Labill. La feuille entière contient au minimum 20 ml/kg et la feuille coupée au minimum 15 ml/kg d'huile essentielle (8).

L'huile essentielle d'eucalyptus est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau suivi de rectification, à partir des feuilles fraîches ou des tiges terminales fraîches de plusieurs espèces d'Eucalyptus riches en 1,8-cinéole. Les espèces principalement utilisées sont : *E. globulus* Labill., *E. polybractea* R.T. Baker, *E. smithii* R.T. Baker (1).

On trouve fréquemment dans le commerce de l'huile essentielle d'Eucalyptus radié, produite à partir des feuilles de *E. radiata* Sieber ex DC.

La Note explicative de l'Agence du médicament de 1998 donne pour la feuille d'eucalyptus les indications suivantes :

- voie orale et locale, traditionnellement utilisée au cours des affections bronchiques aiguës et bénignes
- voie locale : traditionnellement utilisée pour la rhinite et le rhume.

La commission E du BfArM précise que l'huile essentielle d'eucalyptus est utilisée dans les inflammations des voies respiratoires par voie orale et par voie locale (en préparation ou pure) (2).

La monographie communautaire de l'HMPC du 31 octobre 2007 rapporte deux indications d'usage traditionnel : traitement de la toux associée au rhume et traitement symptomatique des douleurs musculaires localisées, celles-ci uniquement sur la base d'un usage ancien (167).

De nombreuses études démontrent les activités antimicrobiennes, antifongiques et antivirales (Herpes virus) de l'huile essentielle d'eucalyptus (168, 169).

4.7.2 Composition

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle d'eucalyptus doit contenir (1):

1,8-cinéole au moins 70%

α -pinène traces-9%

β -pinène moins de 1,5%

α -phellandrène moins de 1,5%

limonène, traces-12%

camphre, moins de 0,1%.

Il existe de nombreux chémotypes d'*Eucalyptus*, l' *E. radiata* Sieber ex appartient aux huiles essentielles d'eucalyptus à phellandrène et cinéole (respectivement présents à 40 et 50%) (8).

4.7.3 Toxicologie

Une étude de tolérance cutanée de l'huile essentielle d'eucalyptus ne rapporte aucune réaction et conclut sur son excellente tolérance cutanée (170).

De nombreux cas d'intoxication à l'huile essentielle d'eucalyptus ont été publiés. Un rapport de 2002 les recense. Les quantités ingérées varient entre 1 et 220 ml. Les symptômes décrits sont des troubles gastro-intestinaux suivis d'une dépression du SNC et coma transitoire. Deux patients durent être dialysés (21 et 220 ml ingérés) et deux décès furent constatés (3,5 et 5 ml ingérés) (168,171).

Un cas d'intoxication sévère a été rapporté en Pologne chez un homme de 58 ans après ingestion de 4 à 5 gouttes d'huile essentielle pure. Ont été observés des lésions aiguës des poumons et du cœur, une tachycardie et une hypotension. La plupart des symptômes et des anomalies biologiques ont disparu après traitement (172).

Constituant principal de l'huile essentielle d'eucalyptus, le cinéole a été rendu responsable de brûlures gastriques, nausées, vomissements, vertiges, tachycardie et suffocation chez l'enfant (de un mois à 3 ans) (168).

Une étude a évalué la fœtotoxicité de l'huile essentielle d'eucalyptus commun sur la souris. Des injections sous-cutanées de 135 mg/kg d'huile essentielle du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation ont été réalisées chez des souris gravides. Aucune embryo- ou fœtotoxicité n'a été observée (173).

Le limonène est tératogène à fortes doses (cf. 4.1.3), il peut représenter jusqu'à 12% de l'huile essentielle d'eucalyptus.

Le camphre est toxique pour la mère par voie orale et pourrait être responsable de morts fœtales (cf. 3.3.3), il est cependant ici présent en très faible quantité.

4.7.4 À l'officine

L'huile essentielle d'eucalyptus ne semble pas tératogène chez l'animal (ou seulement à très fortes doses, du fait de la présence de limonène). En l'absence de données chez l'Homme, son utilisation chez la femme enceinte reste cependant déconseillée.

Elle doit systématiquement être diluée (intoxication grave à partir de 1 ml) et l'utilisation par voie orale est à proscrire (présence de camphre).

4.8 Thym, *Thymus vulgaris* L., *T. zygis* L.

4.8.1 Utilisation

Le thym est constitué de la feuille et de la fleur, entière, détachées des tiges préalablement séchées de *T. vulgaris* (thym commun ou farigoule) ou de *T. zygis* (thym zygis), ou par un mélange de ces deux espèces. Il contient au minimum 12 ml/kg d'huile essentielle dont au minimum 40% de thymol et carvacrol (8).

La Note explicative de l'Agence du médicament de 1998 donne à l'huile essentielle de thym les indications suivantes:

- voie orale, traditionnellement utilisée dans le
 - o traitement de troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, flatulence,
 - o traitement symptomatique de la toux ;
- par voie locale dans le :
 - o traitement des petites plaies après lavage abondant (eau et savon) et élimination des souillures,
 - o traitement rhinite et rhume,
 - o traitement antalgique de la cavité buccale et/ou pharynx (collutoire, pastille),
 - o bain de bouche pour l'hygiène buccale.

La Commission E du *BfArM* rapporte que le thym est utilisé dans les symptômes de la bronchite et de la coqueluche (8).

La monographie communautaire de l'HMPC du 31 octobre 2007 ne retient que l'indication de traitement expectorant de la toux associée au rhume et ce uniquement sur la base d'un usage ancien (174).

4.8.2 Composition

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de thym doit contenir (1) :

β -myrcène 1-3%

γ -terpinène 5-10%

p -cymène 15-28%

linalol 4-6,5%

terpinén-4-ol 0,2-2,5%

thymol 36-55%

carvacrol 1-4%

D'après le rapport de l'HMPC, l'huile essentielle de thym est considérée comme contenant des thuyones (0,2%) (17). Il faut donc vérifier qu'une huile essentielle commercialisée en France n'en contient pas car il serait alors nécessaire de changer son statut réglementaire (elle entrerait dans le monopole pharmaceutique).

4.8.3 Toxicologie

La toxicité de l'huile essentielle de thym est faible (DL_{50} de 4,7 g/kg *per os* chez le rat) (8).

Les effets indésirables constatés sont surtout des irritations au niveau de la peau et surtout des muqueuses.

Le *Collaborative Perinatal Project* ne rapporte aucune augmentation de l'incidence de malformations chez les enfants nés de 52 femmes enceintes exposées au thymol lors du premier trimestre de grossesse (175).

Cependant, le thymol a été utilisé comme abortif mélangé à du savon et de l'iodure de potassium, souvent associé à des dérivés de l'ergot de seigle, sous forme d'une pâte appliquée directement sur l'utérus (175-178). Un cas de décès (chez une jeune fille de 19 ans) associé à un avortement a été rapporté suite à l'utilisation d'une telle pâte (dite « *Utus paste* ») pour ses propriétés abortives (179).

S'il est difficile, en l'absence d'études, de conclure sur une action du thymol sur la grossesse, les résultats récents laissent penser que ces phénomènes pourraient être dus à l'action directe pro-inflammatoire et irritative du thymol (180).

Le β -myrcène a causé des troubles de développement du fœtus et du nouveau-né chez le rat (cf. 4.6.3).

4.8.4 À l'officine

L'implication réelle du thymol dans les avortements à la pâte « *Utus* » n'est pas connue. L'implication du thymol dans les intoxications graves n'est donc pas démontrée. La présence de β -myrcène, même en faible quantité, incite à la plus grande prudence. L'utilisation de l'huile essentielle de thym est déconseillée chez la femme enceinte.

Le pharmacien doit systématiquement vérifier l'absence de thuyones dans une huile essentielle de thym qu'il conseille. Dans le cas contraire, elle ne doit en aucun cas être délivrée à une femme enceinte (cf. 3.1.3).

4.9 Giroflier, *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry

4.9.1 Utilisation

La dénomination usuelle des huiles essentielles de *S. aromaticum* disponibles à l'officine est huile essentielle de clou de girofle.

Le clou de girofle est constitué par le bouton floral entier de *S. aromaticum*, séché jusqu'à ce qu'il présente une coloration brun-rouge. Il contient au minimum 150 ml/kg d'huile essentielle (8).

L'huile essentielle de clou de girofle est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau à partir des boutons floraux séchés (1).

Utilisé comme aromate, aphrodisiaque, vermifuge ou encore pour les douleurs abdominales, le clou de girofle est très utilisé en phytothérapie. L'huile essentielle de giroflier, elle, est utilisée comme parfum, bain de bouche ou analgésique dentaire topique (74).

La Note Explicative de l'Agence du médicament de 1998 retient les indications thérapeutiques suivantes :

- voie orale : traitement symptomatique des troubles digestifs tels que ballonnements épigastriques, lenteur à la digestion, éructations, flatulence
- usage local :
 - o traitement des petites plaies après lavage abondant (eau et savon) et élimination des souillures
 - o antalgique (céphalées et douleurs dentaires)
 - o traitement antalgique de la cavité buccale et/ou du pharynx (collutoire, pastille)
 - o bain de bouche pour l'hygiène buccale

La Commission E du BfArM rapporte que le bouton floral du giroflier est utilisé en cas d'inflammation des muqueuses de la bouche et du pharynx et comme anesthésique local en odontologie (8).

Le rapport de l'HMPC de septembre 2011 lui donne deux usages traditionnels : traitement symptomatique d'inflammations mineures de la bouche et de la gorge ; et le soulagement temporaire des douleurs dentaires dues aux caries, ces deux indications n'étant retenues que sur la base d'un usage ancien (181).

L'huile essentielle de clou de girofle a fait aussi l'objet d'études démontrant ses propriétés antifongique (182, 183), antioxydante (183-185) et antimicrobienne (185, 186).

4.9.2 Composition

Pour être conforme à la Pharmacopée Européenne, l'huile essentielle de clou de girofle doit contenir (1) :

Eugénol (75 à 88%) Iso-eugénol (0,14-0,23%)

β -caryophyllène 5 à 14%

Acétyleugénol 4 à 15%

La présence d'isoeugénol en très faible quantité (0,14-0,23%) a été rapportée (187).

4.9.3 Toxicologie

L'huile essentielle de clou de girofle est toxique par voie générale provoquant chez le jeune enfant des dépressions du SNC, une nécrose hépato-cellulaire, des convulsions et des troubles majeurs de la coagulation (8).

L'isoeugénol, constituant principal de l'huile essentielle de clou de girofle, a été l'objet d'une étude ne lui trouvant pas d'effet génotoxique chez le rat exposé par gavage pendant 6 mois. Dans cette même étude, l'exposition par gavage pendant deux ans n'a pas entraîné d'activité cancérogènes chez la femelle, mais une augmentation de l'incidence de carcinomes rares du thymus et mammaires chez les mâles (à noter que l'espèce de rat utilisée à une incidence particulièrement élevée de ces carcinomes) des signes évidents d'activité cancérogène hépatique chez le mâle. L'étude conclut à des preuves évidentes de cancérogénicité chez le mâle et équivoques chez la femelle (188).

Si les effets de l'eugénol sur la grossesse ne font pas l'objet d'études, l'isoeugénol a été étudié chez la souris.

Une étude chez le rat rapporte qu'après administration d'isoeugénol à des doses de 250, 500 ou 1.000 mg/kg/jour du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation, une réduction du poids moyen du fœtus a été constatée. Pour ces doses, une diminution de la nutrition maternelle a aussi été notée avec une diminution du poids maternel et du poids de l'utérus. Aucun décès maternel n'a été constaté. L'incidence de troubles de développement du fœtus a été équivalente chez tous les groupes, excepté chez les rates ayant reçu la dose de 1.000 mg où on a observé une augmentation de l'incidence de défaut d'ossification du sternum. Aucun effet sur le développement n'a été constaté à 500 mg/kg/j (189, 190).

Une étude multigénérationnelle de l'isoeugénol sur le rat a été réalisée. On a observé une diminution du poids des mâles F0 et F1 à des doses de 230 à 700 mg/kg, et du poids des femelles F0 et F1 à 700 mg/kg. La dose de 700 mg/kg a diminué le taux de survie des nouveau-nés mâles

ainsi que leur poids de naissance. Toutes les doses ont provoqué une hyperkératose et hyperplasie non-glandulaire dans les deux sexes F0 et F1, ce qui indique une toxicité générale faible (191).

La NAOEL de l'isoeugénol sur le développement fœtal a été fixée à 500 mg/kg/jour. Les troubles notables du développement (défaut d'ossification du sternum) n'apparaissent qu'à des doses supérieures à celles de toxicité maternelle.

En utilisant, entre autres, ces données, un rapport de l'*Human and Environmental Risk Assessment* (HERA) conclut à une faible toxicité de l'isoeugénol chez l'animal (absence de génotoxicité, activité cancérogène et tératogène uniquement à très fortes doses) (192).

L'eugénol est considéré comme non classifiable comme cancérogène chez l'Homme (groupe 3) car les preuves de sa cancérogénicité chez l'animal sont considérées comme limitées et la cancérogénicité chez l'Homme n'est pas évaluée en l'absence de données (193).

4.9.4 À l'officine

Les résultats des études chez l'animal ne semblent pas contre-indiquer l'utilisation de l'huile essentielle de clou de girofle chez la femme enceinte. Cependant, en absence de données chez l'Homme, cet usage est déconseillé.

5. Bilan chez la femme enceinte

5.1 Huiles essentielles contre-indiquées

Est contre-indiqué tout usage chez la femme enceinte des huiles essentielles dites à thuyones (grande et petite absinthes, armoises commune, blanche et arborescente, sabine, cèdres blanc, coréen et de l'ouest, sauge et tanaïs) ainsi que les huiles essentielles d'hysope, de laurier des Iroquois, de rue des jardins, de chénopodes fausse ambroisie et sous ligneux, de moutarde junciforme, de citronnelle, d'arbre à thé, de pin sylvestre.

L'utilisation d'huile essentielle de citronnier est contre-indiquée par voie orale.

Cette contre-indication ne concerne pas seulement les premiers mois de la grossesse comme recommandé dans la plupart des ouvrages d'aromathérapie. En effet de nombreux toxiques présents dans les huiles essentielles (comme les thuyones, par exemple) agissent directement sur le fœtus et ce quel que soit son stade de développement.

5.2 Huiles essentielles déconseillées

Sont déconseillées les huiles essentielles de citronnier (par voie topique), de lavande, de menthe poivrée, d'eucalyptus globuleux et radié, de thym et de giroflier.

Cependant, d'après les données à disposition (toxicité connue et potentielle, absence de données chez la femme enceinte et chez l'animal gravide), l'utilisation de toute huile essentielle chez la femme enceinte doit être fortement déconseillée. Pour une utilisation sans danger chez la femme enceinte, le pharmacien d'officine devrait en effet pouvoir vérifier l'absence de certaines molécules toxiques (thuyones dans l'huile essentielle de thym ou pulégone dans l'huile essentielle de menthe poivrée) ce qui n'est pas toujours possible au comptoir.

Certains composés présents dans les huiles essentielles ont des structures s'apparentant à des hormones humaines (l'anéthol a une apparentée de structure avec les composés œstrogéniques, par exemple). Ils ont des actions dites « *hormone-like* » : emmenagogues, stimulation de la lactation, etc. Les huiles essentielles contenant des composés qui ont des propriétés « *hormone-like* » vis-à-vis des hormones sexuelles sont contre-indiquées à cause de leur action potentielle sur le développement de l'embryon et du fœtus. Parmi les huiles essentielles ayant des « propriétés hormone-like » vis-à-vis des hormones sexuelles, on retrouve : *Citrus hystrix* DC. Zestes, *Mentha x piperita* var. *officinalis* Sole, *Pinus sylvestris* L. *Salvia officinalis* L. (194).

Il est important de rappeler la présence parmi certaines huiles essentielles de composés inscrits dans la liste des 26 allergènes de la directive cosmétiques 2003/15/CE du Parlement Européen et

du Conseil du 27 février 2003 : le citral, le citronellol, l'eugénol et l'isoeugénol, le géraniol, le linalol ainsi que le limonène (195). Outre des affections allergiques type eczéma ou urticaire, ces substances peuvent provoquer des réactions de photosensibilisation et de phototoxicité (196).

En se reportant aux compositions vues précédemment, en contiennent les huiles essentielles d'hysope (limonène), sauge (limonène et linalol), de laurier des Iroquois (limonène, dérivés de l'eugénol), de chénopodes fausse ambroisie et sous ligneux (limonène), de citron (limonène), de citronnelle (limonène, citronellol, géraniol, citral), de lavande (linalol, limonène), de menthe poivrée (limonène), d'arbre à thé (limonène), de pin sylvestre (limonène), d'eucalyptus globuleux et radié (limonène), de thym (linalol) et de giroflie (eugénol et isoeugénol).

Toute application d'une de ces huiles essentielles sur la peau ne doit donc pas être suivie d'une exposition au soleil.

Plus généralement, le pharmacien devrait pouvoir vérifier la présence d'un composé appartenant à cette liste dans la composition de toute huile essentielle avant de la conseiller.

6. Huiles essentielles chez le nouveau-né et le nourrisson

On parle de nouveau-né pour un enfant jusqu'à 30 jours après la naissance, et de nourrisson jusqu'à deux ans (197).

A cause de son immaturité physiologique, le nouveau-né est plus sensible aux substances auxquelles il est exposé.

On peut résumer les différents facteurs entraînant cette vulnérabilité :

- immaturité du système auto-immun
- faible fixation protéique
- faible volume de distribution
- immaturité du système nerveux central (notamment de la barrière hémato-encéphalique)
- immaturité hépatique (métabolisme hépatique faible)
- immaturité des systèmes d'élimination rénale et intestinale (élimination plus lente)

Il en résulte une plus grande absorption des substances et une exposition plus rapide et plus longue.

Chez le nourrisson, on observe une accélération du métabolisme et de l'élimination par rapport à l'adulte (198).

Les données pharmacologiques sont souvent très pauvres chez l'enfant, notamment concernant la toxicité, du fait de la complexité de la mise en place d'essais cliniques (198).

Comme nous l'avons vu précédemment, les huiles essentielles sont des substances très riches en composés souvent toxiques. Ces composés ont pour la plupart une toxicité dose-dépendante. Cette toxicité est donc plus élevée chez le nouveau-né et le nourrisson du fait de leur très faible masse corporelle et des facteurs physiologiques cités plus haut.

Il n'existe pas d'essais cliniques sur les huiles essentielles chez le nouveau-né et le nourrisson.

De nombreux cas d'intoxications sévères chez le jeune enfant et le nourrisson ont été rapportés (139,140) (199-202) y compris par voie cutanée (199).

Les données récentes en toxicologie sur les dérivés terpéniques ont amené l'ANSM à contre-indiquer leur utilisation chez le nouveau-né et le nourrisson (comme par exemple lors du récent retrait des suppositoires contenant des dérivés terpéniques (203)). Les huiles essentielles doivent donc voir leur statut s'aligner sur cette directive.

Toutes les huiles essentielles doivent donc être contre-indiquées chez le nouveau-né et le nourrisson ayant des antécédents d'épilepsie ou convulsions fébriles.

La présence de composés toxiques de pharmacologie et de toxicité mal connues et sa grande vulnérabilité ont pour conséquence que l'utilisation des huiles essentielles n'est pas recommandée chez le nourrisson n'ayant pas d'antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles.

7. Discussion

Au cours de mes recherches bibliographiques, j'ai pu constater le nombre important de travaux attestant des nombreuses propriétés des huiles essentielles. Pas nécessairement en rapport avec leur usage traditionnel (des propriétés anti-fongiques chez une huile essentielle utilisée pour les rhumatismes, par exemple), les huiles essentielles constituent des pistes très intéressantes d'alternatives thérapeutiques, notamment le recours à certaines huiles essentielles en association pour diminuer les posologies d'antibiotiques.

Cependant, leur recours en thérapeutique en tant que traitement nécessite qu'elles fassent l'objet d'essais cliniques, ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle.

Les huiles essentielles sont des substances très concentrées, contenant très souvent des composés toxiques. Une intoxication sévère peut survenir pour de très faibles quantités ingérées (quelques gouttes, 1 ml). Elles doivent donc, si on souhaite les utiliser en thérapeutique, faire l'objet d'études toxicologiques bien plus fournies, chez l'animal mais aussi chez l'Homme.

Quand on effectue une recherche bibliographique sur une huile essentielle, on trouve une très grande majorité d'articles essayant d'attester l'une ou l'autre de ses propriétés (antifongique contre une espèce d'*Aspergillus*, anti-microbien *in vitro*, répulsif contre un insecte, etc.). En revanche il est très difficile de trouver des sources sur sa toxicité, y compris sur des bases de données spécialisées. A titre d'exemple, l'HMPC déplore souvent un manque de données dans les sections sur la toxicologie de ses rapports sur les huiles essentielles.

Cela ne permet pas d'assurer un niveau de sûreté suffisant à une utilisation en thérapeutique courante. Parmi des huiles essentielles les plus utilisées, il est très difficile au pharmacien de garantir l'innocuité des traitements à base d'huiles essentielles qu'il pourrait délivrer y compris aux posologies recommandées dans des ouvrages d'aromathérapie de référence.

Concernant la femme enceinte, le manque de données est encore plus flagrant. Elles sont inexistantes pour l'allaitement (je souhaitais au départ inclure un chapitre sur l'allaitement dans cette thèse, mais cela m'a été impossible vu l'absence de sources). Or, comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, les données scientifiques actuelles ne sont pas encourageantes. Les constituants reconnus toxiques passent certainement tous facilement le placenta (du fait de leur faible poids moléculaire et de leur lipophilie). Dans ce contexte, il est impossible au pharmacien

de conseiller sans danger un traitement à base d'huile essentielle à une femme enceinte. La plus grande prudence est nécessaire.

Le statut juridique des huiles essentielles pose question. Il n'y a pas de définition juridique précise des huiles essentielles aujourd'hui. Sont-elles un médicament ? Un cosmétique ? Une denrée alimentaire ? Souvent utilisées comme l'un ou l'autre, elles doivent impérativement être soumises aux réglementations spécifiques de chacun. Aujourd'hui, ces obligations ne concernent que les indications inscrites par le fabricant sur l'emballage.

Si l'on souhaite leur utilisation thérapeutique, il est impératif qu'elles fassent l'objet d'un dossier complet d'AMM.

La composition d'une huile essentielle aussi pose problème ; comme nous l'avons vu précédemment, elle varie en fonction de nombreux facteurs. Plusieurs espèces peuvent être retrouvées sous la même appellation avec une composition pouvant être très différente.

Enfin, la liste des huiles essentielles entrant dans le monopole pharmaceutique, bien que revue en 2007, n'est-elle pas obsolète ? Ne doit-elle pas, à la lumière de nouvelles données toxicologiques être élargie ? A titre d'exemple, l'huile essentielle de thym est classée dans les huiles essentielles à thuyones par l'HMPC mais ne figure pas dans la liste. Plus généralement, il apparaît important qu'un professionnel de santé formé (par un exemple, ayant un DU de Phytothérapie) intervienne dans le conseil et la délivrance des huiles essentielles.

Les huiles essentielles sont au centre d'un paradoxe illustrant l'évolution des mentalités vis-à-vis du monde médical aujourd'hui. Nous sommes actuellement dans un contexte de défiance vis-à-vis de la médecine dite « traditionnelle » (au sens de thérapeutique la plus utilisée en France, c'est-à-dire attestée scientifiquement) au profit de ce que l'on appelle improprement les « médecines alternatives ». Les scandales pharmaceutiques, l'antipathie d'une partie de la population pour les grandes firmes pharmaceutiques et le mésusage de la médecine (peut-être trop systématique, mal expliquée aux patients, apparaissant comme dogmatique et non réfléchi) amènent une partie croissante des patients à se tourner vers d'autres formes de traitement comme l'acupuncture, la phytothérapie, les « remèdes de grand-mères », etc. Les huiles essentielles sont souvent rattachées à ces « médecines douces », avec la réputation d'être moins dangereuses pour la santé que les médicaments.

Comme nous l'avons vu précédemment, cette réputation est totalement erronée. Si elles ouvrent des pistes d'alternative thérapeutiques très intéressantes, les huiles essentielles doivent être

manipulées avec la plus grande prudence. L'aromathérapie ne doit en aucun cas être confondue avec la phytothérapie, les concentrations en composés potentiellement toxiques étant nettement supérieures dans les huiles essentielles par rapport à la plante entière.

La manipulation même des huiles essentielles pose problème, puisqu'elles doivent presque systématiquement être diluées. Outre le risque élevé d'intoxication accidentelle, il est difficile de garantir une posologie précise quand un patient doit effectuer lui-même la dilution sans avoir le matériel et/ou la formation nécessaire. Il pourrait être utile de commercialiser des préparations déjà diluées pour une indication précise plutôt que des huiles essentielles pures.

Or, les huiles essentielles sont la plupart du temps utilisées par auto-médication. Cette pratique nécessite une connaissance spécifique, une sélection des sources d'informations adéquates (en terme d'indications, de posologie, de contre-indications, d'effets indésirables, etc.). La défiance envers la médecine, pousse un nombre croissant de patients à avoir recours à des sources d'informations communautaires (bouche-à-oreille, sites internet de particuliers, réseaux sociaux, forums). On peut parler d'« effet Internet », bien connu des pharmaciens d'officine. La validité des informations ainsi collectées est très souvent douteuse et peut conduire à des mésusages. De nombreuses confusions sont faites entre phytothérapie, aromathérapie et même homéopathie (du fait du nom de certaines souches identiques comme par exemple *Artemisia absinthium*). Manipulées par des personnes incorrectement informées sur leur toxicité, les huiles essentielles peuvent être administrées de manière fantaisiste et très dangereuse, quelles que soient les mentions figurant sur leur emballage. Du fait de leur dangerosité, l'usage des huiles essentielles ne peut être l'objet de pareilles approximations.

Ayant l'impression de se voir refuser de nombreux traitements courants médicamenteux (les anti-inflammatoires, par exemple) et incitée à la prudence, la femme enceinte est particulièrement encline à se tourner vers l'aromathérapie.

Le rôle du pharmacien d'officine apparaît alors comme primordial. Par ses connaissances scientifiques (botaniques, pharmacologiques, toxicologiques), sa formation, sa capacité à sélectionner ses sources d'informations, le pharmacien d'officine est en mesure d'encadrer l'usage d'huiles essentielles à l'officine.

Il est nécessaire pour cela qu'il ait à sa disposition des sources concises et documentées permettant de l'orienter dans son conseil (comme s'est efforcé de le faire ce travail).

Pour la femme enceinte, ainsi que pour le nouveau-né, il doit impérativement contre-indiquer toute utilisation d'huiles essentielles. Chez le nourrisson, il doit la déconseiller ou le cas échéant, correctement l'encadrer.

Thèse soutenue par : David COHEN

Titre : Les huiles essentielles à l'officine : Dangers pour la femme enceinte et le nouveau-né.

Conclusion

La consommation des huiles essentielles est croissante notamment en officine. La femme enceinte croit devoir faire face à de nombreuses contre-indications médicamenteuses ce qui la pousse à se tourner vers d'autres formes de thérapeutiques, notamment les huiles essentielles.

J'ai choisi pour cette étude de rédiger un outil qui puisse assister le pharmacien d'officine dans son conseil à ses patients. Pour cela, j'ai choisi d'analyser les données scientifiques actuelles concernant la toxicologie des huiles essentielles vis à vis de la femme enceinte et du nouveau-né entrant dans le monopole pharmaceutique et des neuf huiles essentielles les plus vendues en officine.

D'après les données scientifiques actuelles :

- est contre-indiqué tout usage chez la femme enceinte des huiles essentielles dites à thuyones (grande et petite absinthes, armoises commune, blanche et arborescente, sabine, cèdres blanc, coréen et de l'ouest, sauge et tanaïs) ainsi que les huiles essentielles d'hysope, de laurier des Iroquois, de rue des jardins, de chénopodes fausse ambroisie et sous ligneux, de moutarde junciforme, de citronnelle, d'arbre à thé, de pin sylvestre.

L'utilisation d'huile essentielle de citronnier est contre-indiquée par voie orale.

- Est déconseillé tout usage chez la femme enceinte d'huiles essentielles de citronnier (par voie topique), de lavande, de menthe poivrée, d'eucalyptus globuleux et radié, de thym et de giroflier

De plus, le manque de données toxicologiques sur la femme enceinte et les données actuelles peu encourageantes incitent à la plus grande prudence et conduisent à contre-indiquer toute utilisation d'huiles essentielles chez la femme enceinte.

D'après les données scientifiques actuelles et par analogie aux dernières mesures de l'ANSM concernant les dérivés terpéniques, toute utilisation d'huiles essentielles est contre-indiquée chez le nouveau-né et le nourrisson ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. L'utilisation d'huiles essentielles chez le nourrisson est déconseillée.

Il est important de souligner que toute utilisation d'huile essentielle doit être encadrée par un professionnel de santé formé.

La définition juridique des huiles essentielles doit être revue et la liste des huiles essentielles entrant dans le monopole pharmaceutique être élargie. Les huiles essentielles pâtissent d'un manque de données toxicologiques qui ne permet pas leur utilisation thérapeutique dans de bonnes conditions de sécurité clinique.

Etant déjà commercialisées, les huiles essentielles doivent rapidement faire l'objet d'essais cliniques et d'études toxicologiques ; leur commercialisation devrait faire l'objet d'un dossier d'AMM.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14 août 2013

LE DOYEN



UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
U.F.R.
DE
PHARMACIE
GRENOBLE

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Dr Serge KRIVOBOK

Annexe

AFSSAPS. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles.

Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles

Contribution pour l'évaluation de la sécurité
des produits cosmétiques contenant des
huiles essentielles

Mai 2008

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

143-147 boulevard Anatole France
F - 93285 Saint-Denis Cedex

www.afssaps.sante.fr

Mai 2008

Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles

Contribution pour l'évaluation de la sécurité des
produits cosmétiques contenant des huiles essentielles

*Direction de l'Évaluation de la Publicité, des Produits Cosmétiques et Biocides - Catherine Desmares
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage - Anne Laurent, Céline Delerme*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
I. CONTEXTE REGLEMENTAIRE.....	4
1. Huiles essentielles et produits cosmétiques	4
a. Arrêté du 6 février 2001 modifié.....	4
b. Arrêté du 17 novembre 2004.....	4
c. Recommandations du Conseil de l'Europe.....	5
d. Recommandations de l'IFRA (International Fragrance Association).....	6
2. Huiles essentielles et pharmacie.....	6
a. Huiles essentielles et médicaments.....	6
b. Huiles essentielles et vente en l'état.....	6
c. Directive 2004/24/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE.....	6
d. Recommandations du Conseil de l'Europe.....	7
3. Huiles essentielles et alimentation.....	7
a. Directive 88/388/CEE.....	7
b. Règlement 2232/96/CE.....	7
c. Recommandations du Conseil de l'Europe.....	8
II. CRITERES DE QUALITE	9
1. Matières premières végétales	9
a. Dénomination botanique.....	9
b. Conditions de production de la plante.....	10
c. Partie de la plante utilisée.....	10
d. Précision du chimiotype (ou chémotype).....	11
e. Identification.....	11
2. Huiles essentielles	11
a. Mode d'obtention de l'huile essentielle.....	11
b. Caractères physico-chimiques.....	12
c. Identification et analyses chromatographiques.....	12
d. Conditions de conservation et de stockage.....	13
CONCLUSION.....	14
ABREVIATIONS.....	15
BIBLIOGRAPHIE	16

INTRODUCTION

Actuellement, les produits cosmétiques renfermant des huiles essentielles (HE) font l'objet d'un engouement de la part du public. Cependant la toxicité potentielle de certaines HE plaide en faveur d'un encadrement spécifique de l'utilisation de ces substances dans les produits cosmétiques. L'Afssaps a souhaité, *via* les avis de la commission de cosmétologie, élaborer un document visant à mieux encadrer leur utilisation. L'objectif de ce document est de souligner l'importance des critères de qualité des HE et des matières premières dont elles sont issues. Un document ultérieur sera élaboré en vue de contribuer à l'évaluation du risque éventuel pour la sécurité des consommateurs des produits cosmétiques contenant des HE.

Ce document est destiné aux producteurs ou responsables de la mise sur le marché d'HE utilisées comme ingrédients. Il s'adresse également aux fabricants¹ et aux responsables de la mise sur le marché² de produits cosmétiques contenant des HE. Il présente certaines données adaptées à ce type de substances et complémentaires de celles proposées dans le document « Recommandations aux fabricants ou responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique ».

Avant d'aborder le sujet, il est souhaitable de rappeler ce que l'on entend par « huile essentielle ». La définition retenue, très proche de celle de la norme ISO 9235 [1], est celle adoptée par la Commission de la Pharmacopée Européenne [2] :

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

Seules les HE répondant à cette définition, sont considérées dans ce document. Selon la monographie de la Pharmacopée européenne [2], la matière première végétale peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, contusée ou pulvérisée, à l'exception des fruits du genre *Citrus* qui sont toujours traités à l'état frais.

Les HE peuvent subir un traitement ultérieur approprié. Elles peuvent être commercialement dénommées comme étant déterpénée, désesquiterpénée, rectifiée ou privée de « x ».

Une *huile essentielle déterpénée* est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques.

Une *huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée* est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques.

Une *huile essentielle rectifiée* est une huile essentielle qui a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou d'en modifier la teneur.

Une *huile essentielle privée de « x »* est une huile essentielle qui a subi une séparation partielle ou complète d'un ou plusieurs constituants.

¹ Ou son représentant ou la personne pour le compte de laquelle les produits cosmétiques sont fabriqués.

² Vise les responsables de la mise sur le marché d'un produit cosmétique importé pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen

I. CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Puisque la réglementation des HE dans le domaine cosmétique est relativement succincte, le groupe de travail « Huiles essentielles » a jugé utile de rappeler également la réglementation des HE dans les domaines pharmaceutique et alimentaire qui est susceptible d'apporter des points d'information complémentaires sur ces substances.

1. Huiles essentielles et produits cosmétiques

Il n'existe pas de réglementation française concernant spécifiquement l'emploi des HE dans les produits cosmétiques. Les dispositions suivantes régissent l'emploi de certaines plantes et/ou de leurs extraits dans les produits cosmétiques à la date de la parution des présentes recommandations :

a. Arrêté du 6 février 2001³ modifié

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

- d'une part les plantes dont l'usage est prohibé, quelle que soit leur fonction.
- d'autre part les plantes et leurs composés d'origine naturelle dont l'usage est prohibé pour une fonction donnée comme pour les ingrédients de parfum notamment aux numéros d'ordre 423 à 451, et 1133 à 1136^{4 et 5}.

Ainsi, et par exemple, le méthyleugénol (n° CAS 93-15-2), est interdit dans les produits cosmétiques sauf s'il s'agit de méthyleugénol naturellement présent dans les extraits et les HE et sous réserve que sa concentration n'excède pas :

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

b. Arrêté du 17 novembre 2004⁶

En vertu des dispositions de l'article R.5131-4 9° du code de la santé publique le récipient et l'emballage de chaque unité de produits cosmétiques doivent mentionner la liste des ingrédients dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale au moment de leur incorporation, précédé du mot « ingrédient ». Les parfums et les compositions parfumantes et aromatiques et leurs matières premières sont mentionnées par le mot « parfum » ou « aroma ».

Par ailleurs, ce même article précise que les ingrédients mentionnés au 8° doivent être déclarés sous leur dénomination commune établie par les instances de la Commission européenne ou, à défaut, leur dénomination chimique, leur dénomination CTFA, leur dénomination figurant dans la Pharmacopée européenne, leur dénomination commune internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), leurs numéros Einecs, IUPAC, CAS et colour index.

Les dispositions de la directive 2003/15/CE⁷, pour ce qui concerne la modification de l'annexe III de la directive 76/768/CEE, ont été transposées en droit interne par l'arrêté du 17 novembre 2004 précité. Cet arrêté prévoit, qu'à partir du 11 mars 2005, la présence de certaines substances doit être indiquée dans la liste des ingrédients mentionnés au 8° de l'article R.5131-4 du code de la santé publique lorsque leur concentration dépasse un certain seuil. Ces substances font partie d'une liste de 26 substances, identifiées comme susceptibles d'entraîner des réactions allergiques de contact chez des personnes sensibilisées.

³ fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques. Référence NOR : MESP0120406A.

⁴ Arrêté du 22 janvier 2003 modifiant l'arrêté du 6 février 2001. Référence NOR : SANP0320204A

⁵ Arrêté du 28 novembre 2005 modifiant l'arrêté du 6 février 2001. Référence NOR : SANP0524379A.

⁶ modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste. Référence NOR : SANP0423900A.

⁷ du parlement Européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques.

* substance présente dans les huiles essentielles

Cette obligation est une mesure de santé publique, qui ne vise pas à interdire ces substances mais à informer le consommateur de leur présence dans le produit. Cette mesure aidera, d'une part les praticiens en facilitant le diagnostic des allergies de contact et, d'autre part, les consommateurs en permettant à ceux qui se savent allergiques à certaines de ces substances d'en identifier la présence dans le produit et éviter ainsi son utilisation.

Les 26 substances sont les suivantes (cf. en annexe la correspondance des dénominations INCI) :

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

Cette obligation d'étiquetage, concerne les produits cosmétiques qui contiennent plus de :

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

Les substances concernées sont des substances qui peuvent exister à l'état naturel mais qui peuvent être obtenues également par synthèse. Ainsi 16 substances parmi les 26 identifiées peuvent être présentes à l'état naturel (par exemple l'huile essentielle de rose contient dans sa composition 6 de ces allergènes : citral, citronellol, eugénol, farnésol, géraniol, linalol).

Cette démarche de protection de la santé s'inscrit dans une stratégie de prévention puisque les 26 substances identifiées englobent des substances considérées comme faiblement sensibilisantes.

c. *Recommandations du Conseil de l'Europe*

Un nombre de plus en plus important de produits cosmétiques à base de préparations de plantes est proposé au consommateur, c'est pourquoi le Conseil de l'Europe a publié trois volumes de recommandations relatifs à l'utilisation de plantes et préparations à base de plantes utilisées en tant qu'ingrédients dans les produits cosmétiques [3,4,5].

Bien que les matières premières naturelles (telles que les plantes et les préparations de plantes) soient utilisées dans les produits cosmétiques depuis très longtemps et qu'elles soient rarement associées à des effets indésirables pour le consommateur, le Comité d'experts des produits cosmétiques du comité de santé publique du Conseil de l'Europe tient à attirer l'attention sur le fait que la nature fournit des substances douées d'une grande activité, et qui par conséquent peuvent aussi présenter une certaine nocivité. Il est donc nécessaire de prendre en considération les risques que ces substances peuvent faire courir à la santé des consommateurs en fonction des connaissances actuelles de ces risques.

d. Recommandations de l'IFRA (International Fragrance Association)

Il faut noter enfin qu'il existe un certain nombre de recommandations concernant les substances naturelles par exemple celles de l'IFRA. Des HE et certains de leurs constituants font l'objet de restrictions quantitatives exprimées en % dans le produit cosmétique. Les adhérents de l'IFRA s'engagent à respecter le code de bons usages de l'IFRA (accessible à <http://www.ifraorg.org>), qui contient toutes ces interdictions, restrictions ou spécifications.

2. Huiles essentielles et pharmacie

a. Huiles essentielles et médicaments

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

Par conséquent les médicaments à base d'HE doivent être conformes à la réglementation régissant ces médicaments. En particulier, s'ils satisfont aux critères définis par l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 (Chapitre 1^{er}, article 2), ils doivent faire l'objet d'un enregistrement de médicament traditionnel à base de plantes.

b. Huiles essentielles et vente en l'état

Certaines HE font l'objet de restrictions de délivrance et autorisation de vente. Le Code de la Santé Publique précise dans l'article L.4211-1 6° que « la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret, ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires appartiennent au monopole pharmaceutique ».

Le décret N°2007-1221 du 3 août 2007 relatif à ce monopole (art. D.4211-13 du Code de la Santé Publique) énumère une quinzaine d'HE dont il précise les noms vernaculaires et les dénominations botaniques des plantes :

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

c. Directive 2004/24/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE

Cette directive concerne les médicaments traditionnels à base de plantes. Elle couvre les produits (avec le statut de médicaments ou non) présents sur le marché, à des fins médicales, dans un pays de l'union européenne depuis au moins 30 ans (ou depuis au moins 30 ans sur le marché d'un pays tiers et depuis 15 ans sur le marché d'un pays de l'union européenne). Ces produits doivent avoir démontré leur innocuité et avoir une efficacité plausible du fait de leur usage et leur longue expérience.

Les produits à base d'huiles essentielles répondant à ces critères entrent dans le champ de cette directive.

Le comité sur les médicaments à base de plantes (HMPC) créé au sien de l'Agence européenne du médicament (EMA) depuis novembre 2004 établit des monographies et une liste communautaire de plantes ou préparations à base de plantes permettant la délivrance d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes sur la base de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle. De plus, lorsqu'une plante ou préparation à base de plantes est inscrite sur la liste communautaire, les mentions accompagnant cette inscription s'imposent aux Etats-membres sans qu'aucun complément relatif aux dossiers clinique et préclinique puisse être exigé.

d. Recommandations du Conseil de l'Europe

D'après l'introduction du volume I sur les plantes dans les produits cosmétiques du Conseil de l'Europe, il ressort notamment au sujet des HE que certains pays membres considèrent les HE comme relevant du domaine pharmaceutique. Pour d'autres, elles peuvent aussi bien être utilisées dans des médicaments, des produits cosmétiques, des produits alimentaires, des produits biocides ainsi que dans d'autres produits de consommation courante, ou même en tant que parfums d'ambiance.

3. Huiles essentielles et alimentation

Les HE sont le plus souvent utilisées pour aromatiser les aliments. Les arômes destinés à être utilisés dans les denrées alimentaires sont réglementés par la directive 88/388/CEE du 22 juin 1988 relative au rapprochement des législations des Etats membres dans le domaine des arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires et des matériaux de base pour leur production. Les HE sont concernées par ce texte et, de ce fait, leur usage peut être limité dans les denrées alimentaires.

a. Directive 88/388/CEE

La Directive du Conseil 88/388/CEE du 22 juin 1988, modifiée par le Règlement 1882/2003, définit :

- les différentes catégories d'agents d'aromatization : substances aromatisantes naturelles, identiques aux naturelles et artificielles, préparations aromatisantes, arômes de fumée, arômes de transformation (les HE sont des préparations aromatisantes).
- les règles d'étiquetage des arômes et en particulier l'emploi du terme « naturel » pour la classification des substances aromatisantes et des préparations aromatisantes.
- les critères généraux de pureté : article 4-a) : teneurs maximales en métaux lourds,
 - annexe I : teneurs maximales en certaines substances indésirables présentes dans les denrées alimentaires consommées en l'état et dues à l'utilisation des arômes (3-4 benzopyrène)
 - annexe II : teneurs maximales en certaines substances provenant des arômes ou d'autres ingrédients alimentaires ayant des propriétés aromatisantes et présentes dans les denrées alimentaires telles qu'elles sont consommées et dans lesquelles des arômes ont été utilisés.

Les annexes I et II sont des listes de substances interdites d'emploi direct mais dont la présence est tolérée avec limitation dans les denrées alimentaires aromatisées du fait de l'emploi d'aromatisants naturels tels que les HE. Cette liste comprend notamment des substances qui peuvent être présentes dans les HE : bêta asarone, coumarine, acide cyanhydrique, pulégone, saffrole, alpha et bêta thuyones.

Cette Directive a été transposée en droit interne par les textes suivants :

- Décret 91-366 du 11 Avril 1991 relatif aux arômes destinés à être employés dans les denrées alimentaires.
- Arrêté du 11 Juillet 1991 relatif à l'établissement de critères de qualité et de pureté pour les denrées alimentaires.

b. Règlement 2232/96/CE

Le Règlement CE n°2232/96 du Parlement européen et du Conseil, du 28 Octobre 1996, fixant une procédure communautaire dans le domaine des substances aromatisantes utilisées ou destinées à être utilisées dans ou sur les denrées alimentaires définit les étapes qui conduiront à la publication d'une liste de substances aromatisantes autorisées à l'exclusion de toute autre. Ce règlement instaure toutefois, une clause de sauvegarde qui doit permettre à un Etat membre de prendre les mesures qui s'imposent lorsqu'une substance aromatisante est susceptible de présenter un danger pour la santé publique.

Une des premières étapes était la publication du Répertoire des substances aromatisantes utilisées dans la Communauté européenne. Il a été publié en 1999 : « Décision 1999/217/CE de la Commission du 23 février 1999 modifiée portant adoption d'un répertoire des substances aromatisantes utilisées dans ou sur les denrées alimentaires, établie en application du règlement (CE) n°2232/96 du Parlement européen et du Conseil ».

L'évaluation des substances n'est pas terminée mais certaines substances ne répondant pas aux critères généraux d'utilisation des substances aromatisantes fixés dans l'annexe du règlement (CE) n°2232/96 ont été supprimées de la liste, par exemple, les substances suivantes considérées dans les avis émis par le comité scientifique de l'alimentation humaine comme étant génotoxiques: le méthyleugénol et l'estragole (Décision 2002/113/CE du 23 Janvier 2002).

Elles ne sont donc plus utilisables en tant que telles dans les arômes et leur présence dans les denrées alimentaires du fait de l'emploi d'aromatisants naturels est limitée.

c. Recommandations du Conseil de l'Europe

Le Conseil de l'Europe a émis des recommandations relatives à l'emploi de sources de matières aromatisantes naturelles.

Le "Livre bleu" 3ème édition "Substances aromatisantes et substances aromatisantes d'origine naturelle » publié en 1981 comporte :

- une liste de « principes actifs » à limiter dans les denrées alimentaires ;
- une liste de sources de matières aromatisantes naturelles avec indication des principes actifs qu'elles contiennent ;
- une liste de sources toxicologiquement inacceptables.

Pour la 4^{ème} édition, volume II (matières aromatisantes naturelles), le Comité d'experts sur les matières aromatisantes a prévu l'examen de plus de 600 sources de matières aromatisantes. Un premier rapport portant sur 101 sources naturelles a été publié en 2000. Un second rapport relatif à 70 sources est paru en 2000 et 2007 tandis qu'un rapport sur les « principes actifs » (« *Active principles (constituents of toxicological concern) contained in natural sources of flavourings* ») est paru en 2006.

II. CRITERES DE QUALITE

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, présenter des caractères physico-chimiques précis, être conservées de façon satisfaisante.

Les caractéristiques physiques, organoleptiques, chimiques et chromatographiques des HE sont définies sur le plan français par des normes établies par l'AFNOR [6], élaborées par une commission spécifique (T 75 A). Ces normes sont établies en étroite collaboration avec les producteurs ainsi que les importateurs et sont le fruit d'un échange entre experts.

La plupart de ces normes sont reprises sur le plan mondial pour devenir des normes ISO en prenant en considération les informations des experts mondiaux. Le groupe de travail responsable de ces normes est le groupe ISO TC 54.

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).

a. Dénomination botanique

L'origine végétale du produit doit être définie avec précision par la dénomination scientifique botanique selon les règles linnéennes.

Le nom international d'une plante, exprimé en latin, comprend le nom de genre, suivi du nom d'espèce, ainsi que de l'initiale ou de l'abréviation du botaniste qui, le premier, a décrit la plante en question. Eventuellement, il est complété par celui de la sous-espèce ou de la variété. La famille botanique est généralement précisée.

La précision de cette dénomination est importante et des différences au niveau de la composition chimique peuvent apparaître en fonction de l'origine botanique [7] :

➤ **Au niveau du genre**

On peut citer par exemple le genre *Lavandula* ou *Mentha*.

➤ **Au niveau de l'espèce et des sous-espèces**

Deux espèces ou sous-espèces très voisines, appartenant au même genre, peuvent donner des HE de composition chimique différente.

Exemple d'espèces : lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Mill.) et lavande aspic (*Lavandula latifolia* Medik.).

Exemple de sous-espèces : bergamote (*Citrus aurantium* L. ssp *bergamia* (Wight & Arnott) Engler) et orange amère (*Citrus aurantium* ssp *aurantium* L.).

Dans la majorité des cas, chaque espèce présente un profil chimique original mais il arrive aussi que deux espèces soient sources d'HE de compositions très proches.

Exemple : anis vert (*Pimpinella anisum* L.) et badiane de chine (*Illicium verum* L.).

➤ **Au niveau de la variété**

Au sein d'une même espèce, il peut exister des variétés donnant des HE de compositions différentes.

Exemple : l'espèce basilic (*Ocimum basilicum*) est morphologiquement et chimiquement très hétérogène et se subdivise en de nombreuses variétés difficiles à différencier (*O. basilicum* var. *basilicum*, *O. basilicum* var. *difforme* Benth., *O. basilicum* var. *glabratum* Benth....)

Exemple de cette dénomination :

Famille des Lamiacées – *Lavandula angustifolia* Mill.

genre espèce nom du botaniste descripteur

En raison des confusions possibles dues à l'existence et/ou l'usage courant de nombreux synonymes, il est nécessaire de se référer à la norme ISO 4720 [8] qui donne 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 en outre un index alphabétique des noms communs des HE en anglais et en français.

b. Conditions de production de la plante

Les matières premières végétales sont obtenues à partir de plantes de collecte ou de plantes cultivées, ces dernières pouvant être issues de semis ou de bouturage.

Les conditions de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation, de stockage ont une action déterminante sur la qualité des végétaux. Les matières premières végétales sont, dans la mesure du possible, exemptes d'impuretés telles que la terre, la poussière, les souillures, ainsi que les infections fongiques ou une contamination animale. Elles ne présentent pas de signe de pourriture ou d'endommagement.

L'état sauvage ou les conditions de culture, 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.

Ainsi, faudra-t-il veiller à ce que le maximum de renseignements concernant l'origine géographique et les conditions environnementales d'obtention et de production (utilisation de pesticides par exemple) soient disponibles. D'autres paramètres comme le lieu exact de la culture, l'altitude, la nature et le degré de fertilisation du sol, le caractère sauvage ou cultivé de la plante, son stade de végétation 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 ici être appliquée à la plante et explique en partie les modalités traditionnelles en matière de cueillette liées à certaines époques, voire à certaines périodes du calendrier. Des études scientifiques ont permis de définir le moment optimal de la récolte.

Pour assurer une bonne conservation, c'est-à-dire favoriser l'inhibition de toute activité enzymatique après la récolte, il faut éviter la dégradation de certains constituants ainsi que la prolifération microbienne, la distillation immédiate ou un séchage soigneux étant les deux procédés utilisés.

Dans le cas où des traitements additionnels ont été utilisés, il est nécessaire de montrer qu'ils n'altèrent pas les constituants de la plante et qu'ils ne laissent pas de résidus nocifs.

c. Partie de la plante utilisée

Les HE n'existent quasiment que chez les végétaux supérieurs. Les genres capables d'élaborer les constituants qui composent les HE sont répartis dans un nombre limité de familles. (ex : *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Cupressaceae*, *Lamiaceae*, *Lauraceae*, *Myrtaceae*, *Poaceae*, *Rutaceae*, etc.).

Les HE peuvent être accumulées dans tous les types d'organes végétaux par exemple des fleurs (oranger, rose, lavande) mais aussi des feuilles (citronnelle, eucalyptus, laurier noble) et, bien que cela soit moins habituel, dans des écorces (cannelier), des bois (bois de rose, camphrier, santal), des racines (vétiver), des rhizomes (curcuma, gingembre), des fruits secs (anis, badiane, persil), des graines (muscade).

Si tous les organes d'une même espèce peuvent renfermer une huile essentielle, la composition de cette dernière (qualitative et quantitative) peut varier selon sa localisation dans la plante.

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 [9].

d. Précision du chimiotype (ou chémotype)

Pour une même espèce botanique, il peut exister plusieurs races chimiques ou chimiotypes qui trouvent leur origine dans de légères différences des voies de biosynthèse, aboutissant à l'accumulation de métabolites secondaires différents.

Ce phénomène a été bien étudié pour le thym, *Thymus vulgaris* L. pour lequel on distingue au moins 7 chimiotypes différents en fonction du constituant principal de l'huile essentielle [10] : alpha-terpinéol, carvacrol, cinéole, géraniol, hydrate de sabinène, linalol, thymol...

Il est donc indispensable, pour certaines HE, de bien préciser le chimiotype car il peut conditionner l'activité et/ou la toxicité.

e. Identification

L'identité de la matière première initiale (plante ou partie de plante) est indispensable pour assurer la traçabilité.

Cette identité peut être assurée soit par des certificats ou des engagements du fournisseur soit au moyen de l'une ou plusieurs des techniques décrites ci-après :

- caractères botaniques macroscopiques avec une description permettant une identification rapide de la drogue végétale ;
- caractères botaniques microscopiques : l'examen microscopique de la drogue végétale, permet de rechercher et d'identifier les caractères spécifiques ou dominants. Cet examen permet de repérer éventuellement la présence d'éléments étrangers.
- chromatographie sur couche mince ou chromatographie en phase gazeuse : le chromatogramme de la solution à examiner obtenue par extraction est comparé à celui d'une solution témoin comportant de préférence 2 substances de référence (CCM) ou à un profil chromatographique (CPG). La caractérisation du chémotype (par exemple pour le thym), se fera après identification du ou des constituants majoritaires dans les HE analysées.

Eventuellement, une ou plusieurs réactions colorées caractéristiques pourront figurer parmi les essais d'identification.

Les essais types figurant dans l'analyse des plantes peuvent comprendre la détermination des cendres totales, la perte à la dessiccation ou la teneur en eau (déterminée par entraînement) dans le cas des plantes riches en HE ou les métaux lourds.

Les autres critères de qualité se rapportent aux résidus de pesticides et à la qualité microbiologique (nombre et types de microorganismes).

2. Huiles essentielles

a. Mode d'obtention de l'huile essentielle

Le choix de la technique dépend principalement de la matière première : son état originel et ses caractéristiques, sa nature proprement dite. Le rendement « HE/matière première végétale » peut être extrêmement variable selon les plantes : de 150 ppm⁸ à plus de 20%⁹.

Ce choix conditionne les caractéristiques de l'HE, en particulier : viscosité, couleur, solubilité, volatilité, enrichissement ou appauvrissement en certains constituants et utilisations et applications.

Entraînement à la vapeur d'eau

L'entraînement à la vapeur d'eau correspond à la vaporisation en présence de vapeur d'eau d'une substance peu ou pas miscible à l'eau. La matière première est mise en présence d'eau portée à ébullition ou de vapeur d'eau dans un alambic. La vapeur d'eau entraîne la vapeur d'huile essentielle qui est condensée dans le

⁸ ppm : partie par million. Par exemple, avec 10 kg de feuilles fraîches de mélisse, on obtient environ 1,5 g d'HE de mélisse ou avec 1 tonne de feuilles fraîches, on obtient 150 g d'HE.

⁹ Par exemple, avec 10 kg de clous de girofle, on obtient 2,2 kg d'HE de clous de girofle.

réfrigérant pour être récupérée en phase liquide dans un vase florentin (ou essencier) où l'huile essentielle est séparée de l'eau par décantation.

On appelle « eau aromatique » (à ne pas confondre avec eau aromatisée) ou « hydrolat » ou « eau distillée florale » le distillat aqueux qui subsiste après l'entraînement à la vapeur d'eau, une fois la séparation de l'huile essentielle effectuée.

Distillation sèche

L'huile essentielle est obtenue par distillation des bois, écorces ou racines, sans addition d'eau ou de vapeur d'eau.

Expression à froid

Ce mode d'obtention ne s'applique qu'aux fruits d'agrumes (*Citrus spp.*) par des procédés mécaniques à température ambiante.

Le principe de la méthode est le suivant : les « zestes » sont dilacérés et le contenu des poches sécrétrices qui ont été rompues est récupéré par un procédé physique. Le procédé classique consiste à exercer sous un courant d'eau une action abrasive sur toute la surface du fruit. Après élimination des déchets solides, l'huile essentielle est séparée de la phase aqueuse par centrifugation.

La plupart des installations industrielles permettent en fait la récupération simultanée ou séquentielle des jus de fruits et de l'huile essentielle.

b. Caractères physico-chimiques

Les HE sont habituellement liquides à température ambiante et volatiles, ce qui les différencie des huiles dites fixes. Elles sont plus ou moins colorées et leur densité est en général inférieure à celle de l'eau. Elles ont un indice de réfraction élevé et la plupart dévient la lumière polarisée.

Elles sont liposolubles et solubles dans les solvants organiques usuels, entraînaibles à la vapeur d'eau, très peu solubles dans l'eau.

Elles sont composées de molécules à squelette carboné, le nombre d'atomes de carbone étant compris entre 5 et 22 (le plus souvent 10 ou 15).

Les HE sont des mélanges complexes de constituants variés en concentration variable dans des limites définies. Ces constituants appartiennent principalement mais pas exclusivement à deux groupes caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : les terpénoïdes et les substances biosynthétisées à partir de l'acide shikimique (donnant naissance aux dérivés du phénylpropane).

c. Identification et analyses chromatographiques

L'analyse des HE, l'identification des constituants, la recherche d'éventuelles falsifications peuvent se faire à l'aide de techniques telles que la chromatographie en phase gazeuse sur phases stationnaires polaires, apolaires ou chirales, couplée avec une détection par spectrométrie de masse ou IRTF (Infrarouge à transformée de Fourier). L'analyse isotopique, par exemple la mesure des rapports $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, D/H^{10} ou $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ peut aussi contribuer à la recherche de fraudes. La bibliographie [11 à 20] illustre certaines des techniques les plus récentes, en particulier pour la recherche et le dosage des molécules réputées allergènes (annexe III de la directive 2003/15/CE sur les produits cosmétiques).

Cependant, en routine et selon les référentiels classiques (Pharmacopée Européenne, ISO, AFNOR), l'évaluation de la qualité des HE est réalisée par la mesure d'un certain nombre d'indices et 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) dans le cas des furocoumarines dans les HE de *Citrus*, chromatographie en phase gazeuse (Pharmacopée, ISO, AFNOR) : c'est la méthode de choix qui permet de réaliser le profil chromatographique de l'huile essentielle.

Le profil chromatographique d'une huile essentielle, réalisé dans des conditions précises (colonne capillaire, injection en mode split ou splitless, détecteur à ionisation de flamme, opération préalable de qualification de l'installation par un mélange test de 9 composés), permet d'obtenir une estimation reproductible des teneurs en différents composés caractéristiques de l'échantillon par la méthode de normalisation [2, 21]. Toutefois, cette

¹⁰ D/H : Deutérium/Hydrogène

estimation est basée sur les pourcentages relatifs des aires des pics des constituants (méthode de normalisation) et ne constitue donc pas un dosage au sens strict de chacun des constituants.

Dans le cas d'un produit fini contenant une huile essentielle parmi d'autres composants, le dosage des constituants à prendre en compte repose sur la méthode d'étalonnage nécessitant l'injection d'une solution de référence contenant chacun de ces constituants à des concentrations connues.

d. Conditions de conservation et de stockage

La relative instabilité des molécules constitutives des HE implique des précautions particulières pour leur conservation. En effet, les possibilités de dégradation sont nombreuses, facilement objectivées par la mesure d'indices chimiques (indice de peroxyde, indice d'acide...), par la détermination de grandeurs physiques (indice de réfraction, pouvoir rotatoire, miscibilité à l'éthanol, densité...) et/ou par l'analyse chromatographique. Les conséquences sont multiples par exemple, photo-isomérisation, photocyclisation, coupure oxydative, peroxydation et décomposition en cétones et alcools, thermo-isomérisation, hydrolyse, transestérification.

Ces dégradations pouvant modifier les propriétés et /ou mettre en cause l'innocuité de l'huile essentielle, il convient de les éviter : utilisation de flacons propres et secs en aluminium vernissé, en acier inoxydable ou en verre teinté anti-actinique, presque entièrement remplis et fermés de façon étanche (l'espace libre étant rempli d'azote ou d'un autre gaz inerte), stockage à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Dans certains cas, un antioxydant approprié peut être ajouté à l'huile essentielle. Dans ce cas, cet additif est à mentionner lors de la vente ou l'utilisation de l'huile essentielle.

Par ailleurs, des incompatibilités sérieuses peuvent exister avec certains conditionnements en matières plastiques.

Il existe des normes spécifiques sur l'emballage, le conditionnement et le stockage des HE (norme AFNOR NF T 75-001, 1996) ainsi que sur le marquage des récipients contenant des HE (norme NF 75-002, 1996).

CONCLUSION

Ces recommandations sont destinées à attirer l'attention des acteurs de la filière des HE (producteurs d'HE, fabricants de produits cosmétiques) sur le fait que les HE ne doivent pas être considérées comme des ingrédients courants mais comme des substances particulières non dénuées d'effets secondaires.

Les HE utilisées depuis des siècles en cosmétique présentent souvent des propriétés biologiques intéressantes. Cependant, certaines d'entre elles peuvent révéler une toxicité qui peut être redoutable en raison de leur passage par voie transdermique et de leur impact sur certaines cibles de l'organisme. Les utiliser à bon escient est de règle, et la question de l'évaluation du risque lié à leur emploi se pose. Certes, le recul d'utilisation est un facteur sécurisant qui doit être pris en compte au même titre que les nombreuses publications scientifiques disponibles, mais celles-ci ne décrivent bien souvent que la toxicologie de l'un ou l'autre des constituants à l'état pur des HE. Peu de travaux toxico-cliniques de valeur ont été effectués avec des HE dont le profil chimique complexe avait été préalablement déterminé avec précision.

Bien que les HE soient destinées à être utilisées sous forme diluée dans les produits cosmétiques [22], certaines, mises non diluées à la disposition du public, peuvent par mésusage être utilisées telles quelles et s'avérer toxiques en particulier chez l'enfant. Il est donc impératif d'attirer l'attention sur les effets résultant d'une utilisation incontrôlée. Les effets secondaires sont d'autant plus à prendre en compte qu'il existe un risque de banalisation de tels usages favorisé par la dénomination « produits naturels ». De plus, ces HE présentent des paramètres de variabilité majeurs fort nombreux et chacun d'entre eux peut modifier considérablement leurs profils chimiques et donc accroître le risque de toxicité.

C'est la raison pour laquelle la notion d'HE a dû être préalablement clairement définie eu égard à leur mode d'obtention qui conditionne en premier lieu un profil chimique particulier.

Les critères de qualité définis pour chaque HE sont eux aussi primordiaux et spécifiques à ce type d'ingrédients. De cette qualité dépend celle du produit fini et en particulier son innocuité.

Enfin, il est rappelé que la présence d'HE dans un produit cosmétique ne doit pas atteindre des concentrations seuils qui confèreraient à ce produit la qualification de médicament au sens de la définition du Code de la Santé Publique (Article L.5111-1).

Ces recommandations constituent un premier document qui sera ultérieurement complété par une opinion permettant de préciser d'autres concepts liés également à l'évaluation de la sécurité en proposant une approche d'évaluation toxicologique du risque. Ainsi, cette stratégie permettra d'accroître la sécurité et de concourir à une meilleure transparence d'utilisation à la fois pour le consommateur, l'industriel et les autorités de santé publique.

ABREVIATIONS

- AFNOR : Agence française de normalisation
- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- CAS : Chemical Abstract Service.
- EMEA : European Medicines Agency
- CE : Communauté européenne
- CTFA : Cosmetic, toiletry and fragrance association
- EINECS : European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances.
- HE : Huile essentielle
- HMPC : The Committee on Herbal Medicinal Products
- IFRA : International Fragrance Association
- INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
- ISO : Organisation internationale de normalisation
- IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
- OMS (WHO) : Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Norme ISO 9235:1997, Matières premières d'origine naturelle - Vocabulaire.
- [2] Pharmacopée européenne : Huiles essentielles - Aetherolea (01/2008 :2098).
- [3] Conseil de l'Europe, Les plantes dans les cosmétiques : plantes et préparations à base de plantes utilisées en tant qu'ingrédients dans les produits cosmétiques – vol I, Patri F. et Silano V., 2002.
- [4] Conseil de l'Europe, Les plantes dans les cosmétiques plantes et préparations à base de plantes utilisées en tant qu'ingrédients dans les produits cosmétiques – vol II, Anton R., Patri F. et Silano V., 2001.
- [5] Council of Europe, Plants in cosmetics-Potentially harmful components prepared by the Committee of experts on cosmetic products. Volume III, 2006.
- [6] AFNOR. Huiles essentielles. Echantillonnage et méthodes d'analyse (Tome 1) – Monographies relatives aux huiles essentielles (Tome 2. Volumes 1 et 2). Mars 2000.
- [7] TEUSCHER E., ANTON R., LOBSTEIN A. Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Lavoisier Tec et Doc, Paris, 2005.
- [8] Norme ISO 4720 : 2002, Huiles essentielles-Nomenclature.
- [9] BRUNETON J., Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 3^{ème} édition, Lavoisier Tec et Doc, Paris, 1999.
- [10] WICHTL M. et ANTON R. Plantes thérapeutiques 2^{ème} Edition, Lavoisier Tec et Doc, Paris, 2003.
- [11] WAGNER H. and BLADT S. Plant drug analysis. A thin layer chromatography atlas. Seconde édition. Springer-Verlag, Berlin. 1996.
- [12] BASSEREAU M, CHAINTREAU A, DUPERREX S, JOULAIN D, LEIJS H, LOESING G, OWEN N, SHERLOCK A, SCHIPPA C, THOREL PJ, VEY M. GC-MS Quantification of suspected volatile allergens in fragrances. 2. Data treatment strategies and method performances. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 25-31.
- [13] CHAINTREAU A, JOULAIN D, MARIN C, SCHMIDT CO, VEY M. GC-MS quantitation of fragrance compounds suspected to cause skin reactions. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 6398-403.
- [14] SHELLIE R, MARRIOTT P, CHAINTREAU A. Quantitation of suspected allergens in fragrances (Part 1) : evaluation of comprehensive two-dimensional GC for quality control. *Flavour Fragr J* 2004; 19: 91-8.
- [15] CORDERO C, BICCHI C, JOULAIN D, RUBIOLO P. Identification, quantitation and method validation for the analysis of suspected allergens in fragrances by comprehensive two-dimensional GC coupled with quadrupole MS and with FID. *J Chromatogr A* 2007; 1150: 37-49.
- [16] DEBONNEVILLE C, CHAINTREAU A. Quantitation of suspected allergens in fragrances (Part 2) : evaluation of comprehensive GC- conventional MS. *J Chromatogr A* 2004; 1027: 109-15.
- [17] NIEDERER M, BOLHADER R, HOHL C. Determination of fragrance allergens in cosmetics by size-exclusion chromatography followed by GC/MS. *J Chromatogr A* 2006; 1132: 109-116.
- [18] KALOUSTIAN J, MIKAIL C, EL-MOSELHY T, ABOU L, PORTUGAL H. GC-MS analysis of allergens in plant oils meant to cosmetics. *Oléagineux, Corps gras, Lipides (OCL)*; 2007; 14: 110-115.
- [19] RASTOGI SC, JOHANSEN JD, FROSCHE P, MENNE T, BRUZE M, LEPOITTEVIN JP, DREIER B, ANDERSEN KE, WHITE JR. Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 29-35.
- [20] RASTOGI SC, LEPOITTEVIN JP, JOHANSEN JD, FROSCHE PJ, MENNE T, BUZE M, DREIER B, ANDERSEN KE, WHITE IR. Fragrances and other materials in deodorants: search for potentially sensitising molecules using combined GC-MS and structure activity relationship (SAR) analysis. *Contact Dermatitis* 1998;39: 293-303.
- [21] Norme ISO 11024-1 & 2 :1998 : Huiles essentielles - Directives générales concernant les profils chromatographiques - Partie 1: Élaboration des profils chromatographiques pour la présentation dans les normes. Partie 2: Utilisation des profils chromatographiques des échantillons d'huiles essentielles.
- [22] ANTON J.C., WENIGER B., ANTON R. Huiles essentielles p 189-229 in Actifs et additifs en cosmétologie 3^{ème} édition, Lavoisier Tec et Doc, Paris, 2006.

ANNEXE

SUBSTANCE	NOM INCI	N° CAS	N° EINECS
2- benzylidèneheptanal	Amyl cinnamal	122-40-7	204-541-5
Alcool benzylique	Benzyl alcohol	100-51-6	202-859-9
Alcool cinnamylique	Cinammyl alcohol	104-54-1	203-212-3
Citral	Citral	5392-40-5	226-394-6
Eugéno	Eugenol	97-53-0	202-589-1
7-hydroxycitronellal	Hydroxycitronellal	107-75-5	203-518-7
Isoeugéno	Isoeugenol	97-54-1	202-590-7
2-pentyl-3-phénylprop-2-ène-1-ol	Amylcinnamyl alcohol	101-85-9	202-982-8
Salicylate de benzyle	Benzyl salicylate	118-58-1	204-262-9
Cinnamaldéhyde	Cinnamal	104-55-2	203-213-9
Coumarine	Coumarin	91-64-5	202-086-7
Géranio	Geraniol	106-24-1	203-377-1
4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)cyclohex_3-èncarbaldéhyde	Hydroxyisoheyl3-cyclohexene carboxaldehyde	31906-04-4	250-863-4
Alcool 4-méthoxybenzylique	Anise alcohol	105-13-5	203-273-6
Cinnamate de benzyle	Benzyl cinnamate	103-41-3	203-109-3
Farnésol	Farnesol	4602-84-0	225-004-1
2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldéhyde	Butylphenyl methylpropional	80-54-6	201-289-8
Linalol	Linalool	78-70-6	201-134-4
Benzoate de benzyle	Benzyl benzoate	120-51-4	204-402-9
Citronello	Citronellol	106-22-9	203-375-0
α-hexylcinnamaldéhyde	Hexyl cinnamal	101-86-0	202-983-3
(R)-p-mentha-1,8-diène	Limonene	5989-27-5	227-813-5
Oct-2-ynoate de méthyle	Methyl 2-octynoate	111-12-6	203-836-6
3-méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one	Alpha isomethyl ionone	127-51-5	204-846-3
<i>Evernia prunastri, extraits</i>	<i>Evernia prunastri extracts</i>	90028-68-5	289-861-3
<i>Evernia furfuracea, extraits</i>	<i>Evernia furfuracea extracts</i>	90028-67-4	289-860-8

Bibliographie

1. Pharmacopée Européenne 7.0.
2. Hazebroucq G. L'Officine/Dorvault. 23^e ed. Paris: Vigot; 1995.
3. Legifrance. [En ligne]. [Consulté le 8 aout 2013]. Consultable à l'URL: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130808>.
4. Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques, Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2^e ed. Paris: Tec & Doc; 2003.
5. AFSSAPS. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. [En ligne]. 2008 [Consulté le 8 aout 2013][18]. Consultable à l'URL: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/657257784ff10b16654e1ac94b60e3fb.pdf.
6. AFNOR. Publications huiles essentielles Normes ISO – Normes AFNOR – Normes NF ISO. [En ligne]. 2006 [Consulté le 8 aout 2013];[18]. Consultable à l'URL: http://portailgroupe.afnor.fr/public_espacenormalisation/AFNORT75A/Publication.pdf.
7. Brunengo-Basso, S. Quel statut juridique pour les huiles essentielles? Hysope I. [En ligne]. 2011 Juillet [Consulté le 8 aout 2013]. [6]. Consultable à l'URL: <http://www.institut-hysope.com/ysop/wp-content/uploads/2011/07/Quel-cadre-juridique-pour-les-huiles-essentielles1.pdf>.
8. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. 4^e ed. Paris: Tec & Doc; 2009.
9. Saulnier J, Maurain C. Médicaments grossesse et allaitement: aide à la prescription et à la dispensation des médicaments chez la femme enceinte ou allaitant Paris: Serendip; 1987.
10. Koren G. Maternal-fetal toxicology, A clinician's guide. 3rd ed. New york: Marcel Dekker; 2001.
11. Tariku Y, Hymete A, Hailu A, Rohloff J. *In vitro* evaluation of antileishmanial activity and toxicity of essential oils of *Artemisia absinthium* and *Echinops kebericho*. Chem Biodivers. 2011; **8**(4):614-23.
12. Chiasson H, Bélanger A, Bostanian N, Vincent C, Poliquin A. Acaricidal properties of *Artemisia absinthium* and *Tanacetum vulgare* (Asteraceae) essential oils obtained by three methods of extraction. J Econ Entomol. 2001; **94**(1):167-71
13. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assment report on *Artemisia Abinsthium* L. Herba. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use [En ligne]. 2009 Juillet[Consulté le 8 Aout 2013];[26]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500017795.pdf
14. Muto T, Watanabe T, Okamura M, Moto M, Kashida Y, Mitsumori K. Thirteen-week repeated dose toxicity study of wormwood (*Artemisia absinthium*) extract in rats. J Toxicol Sci. 2003; **28**(5):471-8.
15. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of alpha,beta-thujone (CAS No. 76231-76-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 2011; (**570**):1-260.
16. Lachenmeier D. Thujone-attributable effects of absinthe are only an urban legend--toxicology uncovers alcohol as real cause of absinthism. Med Monatsschr Pharm. 2008; **31**(3):101-6.
17. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use [En ligne]. 2011 Janvier[Consulté le 31 juillet 2013];[9]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/02/WC500102294.pdf

18. Tabanca N, Demirci B, Blythe E, Bernier U, Ali A, Wedge D Ea. Composition of *Artemisia abrotanum* and *A. pontica* Essential Oils and Their Repellent Activity against *Aedes aegypti*. *Planta Med.* 2011; **(77)**;
19. Derwich E, Benziane ZBA. Chemical compositions and insecticidal activity of essential oils of three plants *Artemisia sp*: *Artemisia herba-alba*, *Artemisia absinthium* and *Artemisia pontica* (Morocco). *Electron J Environ Agric Food Chem.* 2009; **8**(11): 1202-11.
20. Hurabielle F, Tillequin M. Etude chimique de l'huile essentielle d'*Artemisia pontica*. *Planta Med.* 1977; **31**(2): 97-102.
21. Haider F, Dwivedia P, Naqvia A, Bagchia G. Essential oil composition of *Artemisia vulgaris* Harvested at Different Growth Periods Under Indo-Gangetic Plain Conditions. *J Essent Oil Res.* 2006; **15**(6): 376-8.
22. Tajadod G, Mazooji A, Salimpour F, Samadi N, Taher P. The Essential Oil Composition of *Artemisia vulgaris* L. in Iran. *Ann Biol Res.* 2012; **3**(1): 385-9.
23. Blagojević P, Radulović N, Palić R, Stojanović G. Chemical Composition of the Essential Oils of Serbian Wild-Growing *Artemisia absinthium* and *Artemisia vulgaris*. *J Agric Food Chem.* 2006; **54**(13): 4780-9.
24. Judžentienė A, Buzelytė J. Chemical composition of essential oils of *Artemisia vulgaris* L. (mugwort) from North Lithuania. *Chemija.* 2006; **17**(1): 12-5.
25. Leuschner J. Reproductive toxicity studies of D-Camphor in rats and rabbits. *Arzneimittel-forsch.* 1997; **7**(2):124-8.
26. Weiss J, Catalano P. Camphored oil intoxication during pregnancy. *Pediatrics.* 1973;(52): 713-4.
27. Riggs J, Hamilton R, Homel S, McCabe J. Camphorated oil intoxication during pregnancy. Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1965; **(25)**: 255-8.
28. Blackman W, Curry H. Camphor poisoning : Report of case occuring during pregnancy. *J Fla Med Assoc.* 1957; **(43)**:999-1000.
29. Jacobziner H, Raybin H. Camphor poisoning. *Arch Pediatr.* 1962; **(79)**: 28.
30. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. *Am J Hum Genet.* 1977; **29**(5): 546-8.
31. Yashphe J, Segal R, Breuer A, Erdreich-Naftali G. Antibacterial activity of *Artemisia herba-alba*. *J Pharm Sci.* 1979; **68**(7): 924-5.
32. Hatimi S, Boudouma M, Bichichi M, Chaib N, Idrissi N. *In vitro* evaluation of antileishmania activity of *Artemisia herba alba* Asso. *Bull Soc Pathol Exot.* 2001; **94**(1): 29-31.
33. Aziz M, Karim A, El Ouariachi el M, Bouyanzer A, Amrani S, Mekhfi H, et al. Relaxant Effect of Essential Oil of *Artemisia herba-alba* Asso. on Rodent Jejunum Contractions. *Sci Pharm.* 2012; **80**(2):457-67.
34. Bezza L, Mannarino A, Fattarsi K, Mikail C, Abou L, Hadji-Minaglou F, et al. Composition chimique de l'huile essentielle d'*Artemisia herba-alba* provenant de la région de Biskra. *Phytothérapie.* 2010; **8**(11): 277-81.
35. Mohsen H, Ali F. Essential Oil Composition of *Artemisia herba-alba* from Southern Tunisia. *Molecules.* 2009; **14**(4), 1585-1594.
36. Mighri H, Akrouit A, El-jeni H, Zaidi S, Tomi F, Casanova J, et al. Composition and intraspecific chemical variability of the essential oil from *Artemisia herba-alba* growing wild in a Tunisian arid zone. *Chem Biodivers.* 2010; **7**(11): 2709-17.
37. Salido S, Valenzuela L, Altarejos J, Nogueras M, Sanchez A, Cano E. Composition and infraspecific variability of *Artemisia herba-alba* from southern Spain. *Biochem Syst Ecol.* 2004; **32**(3):265-77.
38. Saddi M, Sanna A, Cottiglia F, Chisu L, Casu L, Bonsignore L, et al. Antiherpevirus activity of *Artemisia arborescens* essential oil and inhibition of lateral diffusion in Vero cells. *Ann Clin*

- Microbiol Antimicrob. 2007; **26**(6) :10.
39. Dessí M, Deiana M, Rosa A, Piredda M, Cottiglia F, Bonsignore L, et al. Antioxidant activity of extracts from plants growing in Sardinia. *Phytother Res.* 2001; **15**(6): 511-8.
 40. Militello M, Settanni L, Aleo A, Mammina C, Moschetti G, Giammanco G, et al. Chemical composition and antibacterial potential of *Artemisia arborescens* L. essential oil. *Curr Microbiol.* 2011; **62**(4): 1274-81.
 41. Rekka E, Kourounakis A, Kourounakis P. Investigation of the effect of chamazulene on lipid peroxidation and free radical processes. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1996; **92**(3):361-4.
 42. Sacco T, Frattini C, Bicchi C. Constituents of Essential Oil of *Artemisia arborescens*. *Planta Med.* 1983; **47**(1):49-51
 43. El Beyrouthy M, Arnold-Apostolides N, Labaki M, Cazier F, Najm S, AbouKaïs A. Chemical Composition of the essential oil of the *Artemisia arborescens* L. growing wild in Lebanon. *Leb Sci J.* 2011; **12**(1):71-7.
 44. Hui R, Hou D, Liu X, Li X, Geng H. Analysis of Volatile Components from Leaf Twigs in *Biota Orientalis* with Different Extraction Methods by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society.* 2006; **27**(4):226-31.
 45. UICN. The UICN red list of threatened species. [En ligne].; 2013 [Consulté le 8 aout 2013]. Consultable à l'URL: <http://www.iucnredlist.org/> .
 46. Grieve M. A modern herbal Londres: Tiger Books Intl; 1998.
 47. Naser B, Bodinet C, Tegtmeier M, Lindequist U. *Thuja occidentalis (Arbor vitae): A Review of its Pharmaceutical, Pharmacological and Clinical Properties.* *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005; **2**(1):69-78.
 48. Varga E, Hajdú Z, Veres K, Máthé I, Németh E, Pluhár Z, et al. Investigation of variation of the production of biological and chemical compounds of *Hyssopus officinalis* L. *Acta Pharm Hung.* 1998; **68**(3):183-8.
 49. Millet Y, Jouglard J, Steinmetz M, Tognetti P, Joanny P, Arditti J. Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clin Toxicol.* 1981: 1485-98.
 50. Millet Y, Tognetti P, Lavaire-Perlovisi M, Steinmetz M, Arditti J, Jouglard J. Experimental study of the toxic convulsant properties of commercial preparations of essences of sage and hyssop. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1979; **1**(9):12-8.
 51. Fugh-Berman A. *The 5-minute herb and dietary supplement clinical consult* Philadelphie: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
 52. Domaracky M, Rehak P, Juhas S, Koppel J. Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos *in vivo*. *Physiol Res.* 2007; (**56**):97-104.
 53. Johns T, Libeko L. Pregnancy outcome in women using herbal and alternate therapies. *Birth Defects Research.* 2003; **68**(4):501-4.
 54. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.* *Ann Intern Med.* 2000; **133**(6):487.
 55. Riddle J. *Eve's Herbs: a history of contraception and abortion in the West* Cambridge: Harvard University press; 1997.
 56. Formisano C, Senatore F, Bruno M, Rosselli S, Bellone G, Spadaro V. Essential oil composition of *Tanacetum vulgare subsp. siculum (Guss.) Raimondo et Spadaro (Asteraceae)* from Sicily. *Nat Prod Commun.* 2009; **4**(4):567-70.
 57. Ache de la Cruz O, Guerrero J, Podea R, Batiu I. Composition of the Essential Oil from the Leaves of Palma Real. *Chem. Bull. Politechnica Univ.* 2008; **53**(67):1-2.
 58. Karabörklü S, Ayvaz A, Yilmaz S, Akbulut M. Chemical composition and fumigant toxicity of some essential oils against *Ephestia kuehniella*. *J Econ Entomol.* 2011; **104**(4):1212-9.

59. Hudson J, Kuo M, Vimalanathan S. The antimicrobial properties of cedar leaf (*Thuja plicata*) oil; a safe and efficient decontamination agent for buildings. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; **8**(12):4477-87.
60. Tsiri D, Konstantia Graikou K, Loretta Poblócka-Olech L, Krauze-Baranowska M, Spyropoulos C, Chinou I. Chemosystematic Value of the Essential Oil Composition of *Thuja species* Cultivated in Poland—Antimicrobial Activity. *Molecules*. 2009; **14**(11):4707-15.
61. Dietz B, Bolton J. Biological reactive intermediates (BRIs) formed from botanical dietary supplements. *Chem. Biol. Interact*. 2011; **192**(1-2):72-80.
62. Vesselinovitch S, Rao K, Mihailovich N. Transplacental and lactational carcinogenesis by safrole. *Cancer Res*. 1979; **39**(11):4378-80.
63. Lu L, Disher R, Reddy M, Randerath K. 32P-postlabeling assay in mice of transplacental DNA damage induced by the environmental carcinogens safrole, 4-aminobiphenyl, and benzo(a)pyrene. *Cancer Res*. 1986; **46**(6):3046-54.
64. Lu L, Disher R, Randerath K. Differences in the covalent binding of benzo[a]pyrene, safrole, 1'hydroxysafrole, and 4-aminobiphenyl to DNA pregnant and non-pregnant mice. *Cancer Lett*. 1986; **31**(1):43-52.
65. Vesselinovitch S, Rao K, Mihailovich N. Neoplastic response of mouse tissues during perinatal age periods and its significance in chemical carcinogenesis. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1979; (**51**):239-50.
66. Moro M. Prenatal toxicity induced by safrole in laboratory animals. *Riv Tossicol: Sper Clin*. 1985 ; (**15**):91-7.
67. (IARC) Intelligence Agency for Research in Cancer. Agents classified by the IARC Monographs. [En ligne]. 2013 Juillet:[Consulté le 8 Aout 2013]. Consultable à l'URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> .
68. Casares R. The chronic toxicity of naturally-occurring substances *Juniperus sabina*. *Food Cosmet Toxicol*.1964; (**2**):681-1.
69. Waxler S. The effect of juniperus sabina (savin) on spontaneous mammary tumors in C3H mice. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med*. 1965; (**12**):361-5.
70. De Smet P, Keller K, Hansel R, Chandler R. Adverse effects of herbal drugs vol 2 Berlin: Springer-Vergal; 1993.
71. Pages N, Fournier G, Chamorro G, Salazar M, Paris M, Boudene C. Teratological evaluation of *juniperus sabina* essential oil in mice. *Planta Med*. 1989; **55**(2):144-6.
72. Conway G, Slocumb J. Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. *J Ethnopharmacol*. 1979; **1**(3):241-61.
73. Wehr K. Criminal abortion using ruta roots (*Ruta graveolans* L.). *Beitr Gerichtl Med*. 1974 ; (**32**):126-31.
74. Duke J. Handbook of medicinal herbs. Boca Raton: CRC Press; 2001.
75. De Feo V, De Simone F, Senatore F. Potential allelochemicals from the essential oil of *Ruta graveolens*. *Phytochemistry*. 2002; **61**(5):573-8.
76. Haddouchi F, Chaouche T, Zaouali Y, Ksouri R, Attou A, Benmansour A. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from four *Ruta* species growing in Algeria. *Food Chem*. 2013; **141**(1):253-8.
77. Kong Y, Lau C, Wat K, Ng K, But P, Cheng K, et al. Antifertility principle of *Ruta graveolens*. *Planta Med*. 1989; **55**(2):176-8.
78. Prakash A, Saxena V, Shukla S, Tewari R, Mathur S, Gupta A, et al. Anti-implantation activity of some indigenous plants in rats. *Acta Eur Fertil*. 1985; **16**(6):441-8.
79. Ciganda C, Laborde A. Herbal infusions used for induced abortion. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003; **41**(3):235-9.

80. Gutiérrez-Pajares J, Zúñiga L, Pino J. *Ruta graveolens* aqueous extract retards mouse preimplantation embryo development. *Reprod Toxicol*. 2003; **17**(6):667-72.
81. Verrett J, Scott W, Reynaldo E, Alterman E, Thomas C. Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980; **56**(2):265-73.
82. Cornell University Animal science department. Medicinal plants for livestock: *Chenopodium ambrosioides*. [En ligne]. 2009 [Consulté le 8 aout 2013]. Consultable à l'URL: <http://www.ansci.cornell.edu/plants/medicinal/epazote.html>.
83. Osol A, Farrar G. The Dispensatory of the United States of America. 25^e ed. Philadelphie: JB Lippincott Company; 1955.
84. Budavari S. The Merck Index. 12^e ed. Whitehouse station: Merck & Co; 1996.
85. Monzote L, Montalvo A, Almanonni S, Scull R, Miranda M, Abreu J. Activity of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* grown in Cuba against *Leishmania amazonensis*. *Chemotherapy*. 2006; **152**(3):130-6.
86. Kumar R, Mishra A, Dubey N, Tripathi Y. Evaluation of *Chenopodium ambrosioides* oil as a potential source of antifungal, antiaflatoxic and antioxidant activity. *Int J Food Microbiol*. 2007 ; **10**(2):115.
87. Monzote L, García M, Montalvo A, Scull R, Miranda M, Abreu J. *In vitro* activity of an essential oil against *Leishmania donovani*. *Phytother Res*. 2007; **21**(11):1055-8
88. Cavalli J, Tomi FBA, Casanova J. Combined analysis of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides* by GC, GC-MS and 13C-NMR spectroscopy: quantitative determination of ascaridole, a heat-sensitive compound. *Phytochem Anal*. 2004; **15**(5):275-9.
89. Montoya-Cabrera M, Escalante-Galindo P, Meckes-Fisher M, Sánchez-Vaca G, Flores-Alvarez E, Reynoso-García M. Fatal poisoning caused by oil of epazote, *Chenopodium graveolens*. *Gac Med Mex*. 1996;**(132-4)**:433-7.
90. National institute for Occupational safety and health. RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Cincinnati: Truven Health Analytics (Internet version); 2001.
91. Gadano A, Gurni A, Carballo M. Argentine folk medicine: genotoxic effects of *Chenopodiaceae* family. *J Ethnopharmacol*. 2006; **103**(2):246-51.
92. El-Mofty M, Khudoley V, Sakr S, Ganem N. Induction of neoplasms in Egyptian toads *Bufo regularis* by oil of *chenopodium*. *Oncology*. **1992****49**(3):253-5.
93. Bardeau F. Les Huiles Essentielles Paris: Fernand Lanore; 2009.
94. Mayton H, Olivier C, Vaughn S, Loria R. Correlation of Fungicidal Activity of *Brassica* Species with Allyl Isothiocyanate Production in Macerated Leaf Tissue. *Phytopathology*. 1996; (**86**):267-71.
95. Jiang Z, Li R, Zuo Y. Composition of Essential Oil of *Brassica juncea* (L.) Coss. from China. *J Essent Oil Res*. 1999; **11**(4):503-6.
96. Watanabe T, Iwasaki Y, Kobata K, Tanabe M, Koizumi K, Okumura Y, et al. Food components activating TRPA1. *Recent Researches in Modern Medicine*. 2011 : 460-2.
97. Tai C, Zhu S, Zhou N. TRPA1: the central molecule for chemical sensing in pain pathway? *J Neurosci*. 2008; **28**(5):1019-21.
98. Dunnick J, Prejean J, Haseman J, Thompson R, Giles H, McConnell E. Carcinogenesis bioassay of allyl isothiocyanate. *Fundam Appl Toxicol*. 1982; **2**(3):114-20.
99. (IARC) International Agency for Research on Cancer. Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances vol 73. [En ligne]. 1999 [Consulté le 8 Aout 2013];73:[54]. Consultable à l'URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/volume73.pdf> .
100. Schardein J. Chemically induced birth defects New york: Marcel Dekker; 1985.
101. Tsuji M. Studies on d-Limonene as a Gallstone Solubilizer (III) : Chronic Toxicity in Rats. Oyo

- Yakuri. 1975; **2**(3):403-12.
102. Bingham E, Corssen B, Powell C. *Patty's toxicology* New York: John Wiley & Sons; 2001.
 103. (IARC) International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph vol 73: d-limonene. [En ligne]; 1999 [Consulté le 8 Aout 2013];73(16):[21]. Consultable à l'URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-16.pdf> .
 104. Wei LW. Chemical composition and antimicrobial activity of *Cymbopogon nardus citronella* essential oil against systemic bacteria of aquatic animals. *Iran J Microbiol.* 2013; **5**(2):147-52.
 105. Raina V, Srivastava S, Aggarwal K, Syamasundra K, Khanuja S. Essential oil composition of *Cymbopogon martinii* from different places in India. *Flavour Fragr J.* 2003; **18**(4):312-15.
 106. Randriamoharisoa R, Gaydou E. Composition of palmarosa (*Cymbopogon martinii*) essential oil from Madagascar. *J Agric Food Chem.* 1987; **35**(1):62-6.
 107. Toaff M, Abramovici A, Sporn J, Liban E. Selective oocyte degeneration and impaired fertility in rats treated with the aliphatic monoterpene, Citral. *J Reprod Fertil.* 1979; **55**(2):347-52.
 108. Tamir I, Abramovici A, Milo-Goldzweig I, Segal R. The hemolytic activity of citral: evidence for free radical participation. *Biochem Pharmacol.* 1984; **33**(19):2945-50.
 109. Mendelson H. Dermatitis from lemon grass oil (*Cymbopogon citratus* or *Andropogon citratus*). *Arch Derm Syphilol.* 1944; **50**(1):34-5.
 110. Sollmann T. *A manual of pharmacology.* 8th ed. Philadelphie: WB Saunders company; 1957.
 111. Nogueira A, Carvalho R, Souza C, Chahoud I, Paumgarten F. Study on the embryofeto-toxicity of citral in the rat. *Toxicology.* 1995; **96**(2):105-13.
 112. Gaworski C, Vollmuth T, York R, JD H, Aranyi C. Developmental toxicity evaluation of inhaled citral in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 1992; **30**(4):269-75.
 113. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Assessment report on *Lavandula angustifolia* Mill., aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Mill., flos Use [En ligne]. 2012 Mars [Consulté le 8 Aout 2013]; [45]. Consultable à l'URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/06/WC500107639.pdf
 114. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, flos. Use [En ligne]. 2011 Avril [Consulté le 8 aout 2013]; [5]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/07/WC500147008.pdf
 115. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine.* 2010; **17**(2):94-9.
 116. Prashar A, Locke I, Evans C. Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells. *Cell Prolif.* 2004; **37**(3):221-9.
 117. Di Sotto A, Mazzanti G, Carbone F, Hrelia P, Maffei F. Genotoxicity of lavender oil, linalyl acetate, and linalool on human lymphocytes *in vitro*. *Environ Mol Mutagen.* 2011; **59**(1):69-71.
 118. Politano V, Lewis E, Hoberman A, Christian M, Diener R, Api A. Evaluation of the developmental toxicity of linalool in rats. *Int J Toxicol.* 2008; **27**(2):183-8.
 119. (HMPC) Committee on Medicinal Herbal Products. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum. [En Ligne]. 2007 Octobre [Consulté le 8 Aout 2013];[10]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059313.pdf .
 120. Nair B. Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int J Toxicol.* 2001; **20** Suppl 3:S61-73.

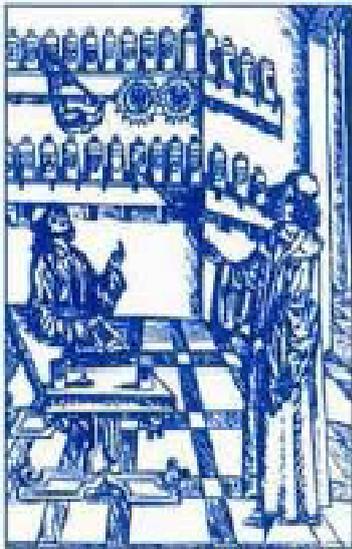
121. Akdogan M, Kiliç I, Oncu M, Karaoz E, Delibas N. Investigation of biochemical and histopathological effects of *Mentha piperita L.* and *Mentha spicata L.* on kidney tissue in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2003; **22**(4):213-9.
122. Thulasiram H, Bhat V, Madyastha M. Effect of ring size in R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity: studies on the metabolism of R-(+)-4-methyl-2-(1-methylethylidene)-cyclopentanone and DL-camphorone in rats. *Drug Metab Dispos.* 2001; **29**(6):821-9.
123. Thulasiram H, Gadad A, Madyastha M. Role of C-5 chiral center in R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity: metabolic disposition and toxicity of 5, 5-dimethyl-2-(1-Methylethylidene)-cyclohexanone in rats. *Drug Metab Dispos.* 2000; **28**(7):833-44.
124. Marjan iA, Rahmati R, Mansourian A, Veghary G. Effect of Peppermint Oil on Serum Lipid Peroxidation and Hepatic Enzymes after Immobility Stress in Mice. *Open Biochem J.* 2012; **(6)**:51-5.
125. Bowen I, Cubbin I. *Mentha piperita* and *Mentha spicata*. *Adverse Effects of Herbal Drugs*, vol 1 Berlin: Springer-Verlag; 192.
126. Thorup I, Würtzen G, Carstensen J, Olsen P. Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol. *Toxicol Lett.* 1983; **19**(3):207-10.
127. (SCCP) Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Tea tree oil. [En ligne]. 2008 Decembre [Consulté le 8 Aout 2013]. [42]. Consultable à l'URL : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_160.pdf .
128. Carson C, Riley T. Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J Appl Bacteriol.* 1995; **78**(3):264-9.
129. Low W, Martin C, Hill D, Kenward M. Antimicrobial efficacy of liposome-encapsulated silver ions and tea tree oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Lett Appl Microbiol.* 2013 ; **57**(1):33-9.
130. Carson C, Hammer K, Tiley T. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006; **19**(1):50-62.
131. McMahon M, Tunney M, Moore J, Blair I, Gilpin D, McDowell D. Changes in antibiotic susceptibility in staphylococci habituated to sub-lethal concentrations of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*). *Lett Appl Microbiol.* 2008; **47**(4):263-8.
132. Schnitzler P, Schön K, Reichling J. Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie.* 2001; **56**(4):343-7.
133. Callander J, James P. Insecticidal and repellent effects of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil against *Lucilia cuprina*. *Vet Parasitol.* 2013; **184**(2-4):271-8.
134. Ramage G, Milligan S, Lappin D, Sherry L, Sweeney P, Williams C, et al. Antifungal, cytotoxic, and immunomodulatory properties of tea tree oil and its derivative components: potential role in management of oral candidosis in cancer patients. *Front Microbiol.* 2012;**(3)**:220.
135. Talbert R, Wall R. Toxicity of essential and non-essential oils against the chewing louse, *Bovicola (Werneckiella) ocellatus*. *Res Vet Sci.* 2012; **93**(2):831-5.
136. Veal L. The potential effectiveness of essential oils as a treatment for headlice, *Pediculus humanus capitis*. *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2008; **47**(4):263-8.
137. Hammer K, Carson C, Riley T, Nielsen J. A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Food Chem Toxicol.* 2006; **44**(5):616-25.
138. Morris M, Donoghue A, Markowitz J, Osterhoudt K. Ingestion of tea tree oil (*Melaleuca* oil) by a 4-year-old boy. *Pediatr Emerg Care.* 2003; **19**(3):169-71.
139. Del Beccaro M. *Melaleuca* oil poisoning in a 17-month-old. *Vet Hum Toxicol.* 1995; **37**(6):557-8.
140. Jacobs M, Hornfeldt C. *Melaleuca* oil poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994; **32**(4):461-4.
141. Carson C, Riley T. Toxicity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* or tea tree oil. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995; **33**(2):193-4.

142. Southwell I, Freeman S, Rubel D. Skin irritancy of tea tree oil. *J Essent Oil Res.* 1997; 47-52.
143. Veien N, Rosner K, Skovgaard G. Is tea tree oil an important contact allergen? *Contact Dermatitis.* 2004; **50**(6):378-9.
144. Aspres N, Freeman S. Predictive testing for irritancy and allergenicity of tea tree oil in normal human subjects. 2003; **2**(5): 258-61.
145. Greig J, CF C, Stuckey M, Riley T. Skin sensitivity testing for tea tree oil: A report for the Rural Industries Research and Development Corporation. [En ligne]; 1999 Juillet [Consulté le 8 Aout 2013];[44]. Consultable à l'URL: <https://rirdc.infoservices.com.au/downloads/99-076> .
146. Fritz T, Burg G, Krasovec M. Allergic contact dermatitis to cosmetics containing *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Ann Dermatol Venerol.* 2001; **128**(2):123-6.
147. Pirker C, Hausen B, Uter W, Hillen U, Brasch J, al. BCe. Sensibilisierung auf Teebaumöl in Deutschland und Österreich - Eine multizentrische Studie der Deutschen Kontaktallergiegruppe. *J Deut Dermatol Ges.* 2003; **1**(8):629-34.
148. Crawford G, Sciacca J, James W. Tea tree oil: cutaneous effects of the extracted oil of *Melaleuca alternifolia*. *Dermatitis.* 2004; **15**(2):59-66.
149. Hausen B, Reichling J, Harkental M. Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil. *Amer J Cont Dermat.* 1999; **10**(2):68-77.
150. Fletcher J, Casselle D, Hughes D, Cassella S. An evaluation of the mutagenic potential of commercially available tea tree oil in the United Kingdom. *Internationnal Journal of Aromatherapy.* 2005; **15**(2):81-6.
151. Gomes-Carneiro M, Felzenszwalb I, Paumgarten F. Mutagenicity testing (+/-)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res.* 1998; **416**(1-2):129-36.
152. Araujo I, Souza C, De-Carvalho R, Kuriyama S, Rodrigues R, Vollmer R. Study of the embryofetotoxicity of a-Terpene in the rat. *Food and Chemical Toxicology.* 1996; (**34**):477-82.
153. Hammer K, Carson C, Riley T. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J Appl Microbiol.* 1999; **86**(6):985-90.
154. Motiejūnaite O, Peciulyte D. Fungicidal properties of *Pinus sylvestris* L. for improvement of air quality. *Medicina (Kaunas).* 2004; **40**(8):787-94.
155. Venskutonis P, Vyskupaityte K, Plausinaitis R. Composition of Essential Oils of *Pinus sylvestris* L. from Different Locations of Lithuania. *J Essent oil Res.* 2000; **12**(15):559-65.
156. Judzentiene A, Stikliene A, Kupcinskiene E. Changes in the essential oil composition in the needles of Scots pine (*Pinus sylvestris* L.) under anthropogenic stress. *ScientificWorldJournal* 2007; **7** Suppl 1:S141-50.
157. Kupcinskiene E, Stikliene A, Judzentiene A. The essential oil qualitative and quantitative composition in the needles of *Pinus sylvestris* L. growing along industrial transects. *Environ Pollut.* 2008; **155**(3):481-91.
158. Zafra M, García-Peregrín E. Seasonal variations in the composition of *Pinus halepensis* and *Pinus sylvestris* twigs and needles essential oil. *J Agric Sci.* 1976; **86**(1):1-6.
159. Lazutka J, J M, G S, V D. Genotoxicity of dill (*Anethum graveolens* L.), peppermint (*Mentha x piperita* L.) and pine (*Pinus sylvestris* L.) essential oils in human lymphocytes and *Drosophila melanogaster*. *Food Chem Toxicol.* 2001; **39**(5):485-92.
160. Filipsson A. Short term inhalation exposure to turpentine: toxicokinetics and acute effects in men. *Occup Environ Med.* 1996; **53**(2):100-5.
161. Panter K, James L, Molyneux R. Ponderosa pine needle-induced parturition in cattle. *J Agric Food Chem.* 2002; **50**(8):2235-40.
162. Kim I, Choi K, An B, Choi I, Kim B, Oh Y, et al. Effect on abortion of feeding Korean pine needles

- to pregnant Korean native cows. *Can J Vet Res.* 2003 ; **67** (3):194-7.
163. Short R, James L, Panter K, Staigmiller R, Bellows R, Malcolm J, et al. Effects of feeding ponderosa pine needles during pregnancy: comparative studies with bison, cattle, goats, and sheep. *J Anim Sci.* 1992; **70** (11) : 3498-504.
 164. Ford S, Rosazza J, Al-Mahmoud M, Lin S, Farley D, Short R. Abortifacient effects of a unique class of vasoactive lipids from *Pinus ponderosa* needles. *J Anim Sci.* 1999; **77** (8):2187-93.
 165. Delgado I, Carvalho R, Nogueira A, Mattos A, Figueiredo L, Oliveira S, et al. Study on embryo-foetotoxicity of beta-myrcene in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1993 ; **31** (1):31-5.
 166. Delgado IF, Nogueira, Costa A, Figueiredo L, Mattos A, Chahoud I, Paumgartten F. Peri- and postnatal developmental toxicity of beta-myrcene in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1993; **31** (9):623-8.
 167. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleumUse [En ligne]. 2013 Juin [Consulté le 8 Aout 2013]; [9]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/07/WC500147008.pdf
 168. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., folium. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use [En ligne]. 2012 Mars [Consulté le 8 Aout 2013]; [26]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/06/WC500129041.pdf
 169. Elaissi A, Rouis Z, Salem N, Mabrouk S, ben Salem Y, Salah K, et al. Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *BMC Complement Altern Med.* 2012; (**12**): 81.
 170. Willms R, Funk P, Walther C. Local tolerability of two preparations with eucalyptus oil and pine-needle oil. *MMW Fortschr Med.* 2005 ; **147** (3):109-12.
 171. De Vincenzi M, Silano M, De Vincenzi A, Maialetti F, Scazzocchio B. Constituents of aromatic plants: eucalyptol. *Fitoterapia.* 2002 (**3**) :269-75.
 172. Waldman W, Barwina M, Sein Anand J. Accidental intoxication with eucalyptus oil--a case report. *Przegl Lek.* 2011;**68** :555-6.
 173. Pages N, Fournier G, Le-Luyer F, Marques M. Essential oils and their potential teratogenic properties: preliminary study using the essential oil of *Eucalyptus globulus* in mice. *Plant Med Phytother.* 1990; **24** : 21-6.
 174. Committee on Herbal Medicinal Use (HMPC), Communityherbal monograph on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L Herbal. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use [En ligne]. 2007 Octobre [Consulté le 8 Aout 2013]; [6]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018081.pdf
 175. Walker A. Termination of pregnancy using *utus* paste. *J Roy Soc Med.* 1969 **62** : 832.
 176. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977.
 177. Sood S. Termination of pregnancy by the intrauterine insertion of *Utus* paste. *J Natl Med Assoc.* 1970; **62** : 291-3.
 178. Keemer EJ. Looking back at Luenbach: 296 non-hospital abortions. *J Natl Med Assoc.* 1970 ; **62** : 291-3.
 179. Thomas T, Galizia E, Wensley R. Termination of pregnancy with *Utus* paste: report of a fatal case. *Br Med J.* 1975; 1 (5954): p. 375-6.
 180. Fachini-Queiroz F, Kummer R, Estevão-Silva C, Carvalho M, Cunha J, Grespan R, et al. Effects of Thymol and Carvacrol, Constituents of *Thymus vulgaris* L. Essential Oil, on the Inflammatory

- Response. Evid Based Complement Alternat Med. 2012 ; (2012): 657026.
181. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use [En ligne]. 2011 Janvier [Consulté le 8 Aout 2013];[9]. Consultable à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/02/WC500102294.pdf
 182. Pinto E, Vale-Silva L, Cavaleiro C, Salgueiro L. Antifungal activity of the clove essential oil from *Syzygium aromaticum* on *Candida*, *Aspergillus* and dermatophyte species. J Med Microbiol. 2009 Novembre; **58** :1454-62.
 183. Chaieb K, Zmantar T, Ksouri R, Hajlaoui H, Mahdouani K, Abdelly C, et al. Antioxidant properties of the essential oil of *Eugenia caryophyllata* and its antifungal activity against a large number of clinical *Candida* species. Mycoses. 2007; **50** :403-6.
 184. Vargas A, Méndez L, Kouznetsov V. Scavenger Activity Evaluation of the Clove Bud Essential Oil (*Eugenia caryophyllus*) and Eugenol Derivatives Employing ABTS Decolorization. Sci Pharm. 2011;**79** :779-91.
 185. Hamed S, Sadek Z, Edris A. Antioxidant and antimicrobial activities of clove bud essential oil and eugenol nanoparticles in alcohol-free microemulsion. J Oleo Sci. 2012 : 641-8.
 186. Chaudhari L, Jawale B, Sharma S, Sharma H, Kumar C, Kulkarni P. Antimicrobial activity of commercially available essential oils against *Streptococcus mutans*. J Contemp Dent Pract. 2012; **13** : 71-4.
 187. Tisserand R, Balacs T. Essential oil safety: a guide for health care professionals Edimbourg: Churchill Livingstone; 1995.
 188. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of isoeugenol (CAS No. 97-54-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Natl Toxicol Program Rep Ser. 2010 ; (**551**):1-178.
 189. Price C, George J, Marr M, Myers C, Jahnke G. Developmental toxicity evaluation of isoeugenol in rats. Teratology. 2000 Juin;61(6):483.
 190. National Toxicology Program. Final Report on the Developmental Toxicity of Isoeugenol (CAS No. 97-54-1) in Sprague-Dawley CD (Trade Name) Rats Exposed on Gestation Days 6-19. NTIS Technical Report. 1999;(17):134.
 191. Layton K, Wolfe G, Wang Y, Bishop J, Chapin R. Reproductive effects of isoeugenol in Sprague-Dawley rats when assessed by the continuous breeding protocol. Toxicologist. 2001 Mars; **17** : 384.
 192. Human and Environmental Risk Assessment on ingredients of Household Cleaning Products. HERA Risk Assessment of Isoeugenol. [En ligne]. 2005 Février [Consulté le 8 Aout 2013];[118]. Consultable à l'URL : [http://www.heraproject.com/files/19-F-05-HERA%20Isoeugenol%20\(corrections%20May%202005\).pdf](http://www.heraproject.com/files/19-F-05-HERA%20Isoeugenol%20(corrections%20May%202005).pdf)
 193. (IARC) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans vol 36: Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides. [En ligne]. 1999 Avril [Consulté le 8 Aout 2013];36:[23] Consultable à l'URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol36/volume36.pdf> .
 194. Duval, L. Les huiles essentielles à l'officine [Thèse : Phar]. Rouen: UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen; 2012
 195. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. Directive 2003/15/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 février 2003. Journal Officiel de l'Union Européenne. [En ligne].; 2003 Mars [Consulté le 8 Aout 2013];[10]. Consultable à l'URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:066:0026:0035:fr:PDF> .
 196. Lair P. A propos des 26 allergènes de la directive 2003/15/CE de l'Union Européenne.[Thèse: Phar] Nantes: Université de Nantes;2006.

197. VIDAL. Prescription et populations particulières : Médicaments en pédiatrie. [En ligne].; 2013 [Consulté le 8 Aout 2013]. Consultable à l'URL : http://www.vidal.fr/recommandations/2735/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_en_pediatrie/particularites_de_la_pharmacologie_pediatrique/ .
198. Tréluyer J, Pons G. Quoi de neuf en pharmacologie pédiatrique ? Arch. Pediatr. 2000; **7** : 1330-38.
199. Cubells J, Martinez Ros A, Youssef W, Fumado A. Poisoning by spirits of turpentine or turpentine oil. Review of its treatment apropos of a personal case. An Esp Pediatr. 1982; **16** :437-42.
200. Bakerink J, Gospe SJ, Dimand R, Eldridge M. Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. Pediatrics. 1996 ; **37**: 944-7.
201. Webb N, Pitt W. Eucalyptus oil poisoning in childhood: 41 cases in south-east Queensland. J Pediatr Child Health. 1993; **29** :368-71.
202. Halicioglu O, Astarcioglu G, Yaprak I, Aydinlioglu H. Toxicity of *Salvia officinalis* in a newborn and a child: an alarming report. Pediatr Neurol. 2011; **45**:259-60.
203. ANSM. Contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile - Lettre aux professionnels de santé. [En ligne]. 2011 Novembre [Consulté le 8 Aout 2013]. Consultable à l'URL: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-des-suppositoires-contenant-des-derivees-terpeniques-chez-les-enfants-de-moins-de-30-mois-et-les-enfants-ayant-des-antecedents-d-epilepsie-ou>.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

David Cohen

Titre :

Les huiles essentielles à l'officine : Dangers pour la femme enceinte et le nouveau-né

Résumé :

La consommation des huiles essentielles est croissante notamment en officine. La femme enceinte pense devoir faire face à de nombreuses contre-indications médicamenteuses ce qui la pousse à se tourner vers d'autres formes de thérapeutiques, notamment les huiles essentielles.

J'ai choisi pour cette étude de rédiger un outil qui puisse assister le pharmacien d'officine dans son conseil à ses patients. Pour cela j'ai choisi d'analyser les données scientifiques actuelles concernant la toxicologie de la femme enceinte ainsi que du nouveau-né, pour les huiles essentielles entrant dans le monopole pharmaceutique et les neuf huiles essentielles les plus vendues en officine.

J'ai constaté un manque de données sur la toxicologie des huiles essentielles chez la femme enceinte et le nouveau-né. Ces données sont insuffisantes pour une utilisation thérapeutique dans des conditions de sécurité satisfaisantes.

L'analyse de ces données scientifiques m'a amené à conclure que les huiles essentielles sont à contre-indiquer chez la femme enceinte et le nouveau-né.

Le statut juridique des huiles essentielles doit être redéfini. Pour une utilisation thérapeutique, elles doivent faire l'objet d'études toxicologiques et d'essais cliniques.

Mots-clés :

Huile essentielle, grossesse, nouveau-né, toxicologie.

Coordonnées :

David COHEN
8 rue Lesdiguières
38000 Grenoble
Hoody38@hotmail.fr