



HAL
open science

Utilisation des huiles essentielles dans la sphère ORL : prise en charge globale officinale

Juliette Omeiri

► **To cite this version:**

Juliette Omeiri. Utilisation des huiles essentielles dans la sphère ORL : prise en charge globale officinale. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01172661

HAL Id: dumas-01172661

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01172661>

Submitted on 7 Jul 2015

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/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

Utilisation des Huiles Essentielles dans la sphère ORL :
Prise en charge globale officinale

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Juliette OMEIRI

Né(e) le : 23/03/1988 à : Grenoble (38)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 06 juillet 2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme le Docteur Lucile SAGE

Membres :

Directeur de thèse : Mme le Docteur Florence SOUARD

Mme le Docteur Françoise CHAULON-BIOU

M. le Docteur Bruno REVOL

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES ENSEIGNANTS

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT
Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT- MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FTTE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF- CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER.

Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

**D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et
Médicaments associés »**

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogénèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER.

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Lucile Sage

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de juger mon travail. Je tiens également à vous remercier de m'avoir si gentiment reçue dans votre laboratoire.

A Madame le Docteur Florence Souard

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail et je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour votre disponibilité, votre investissement et vos encouragements.

A Madame le Docteur Françoise Chaulon-Biou

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et merci également pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Je vous suis infiniment reconnaissante de m'avoir accueillie au sein de votre officine et de m'avoir fait confiance ces derniers mois.

A Monsieur le Docteur Bruno Revol

Un immense merci à toi pour avoir accepté de faire partie de ce jury, toi mon camarade de Léo depuis les bancs de la maternelle, qui aurait cru qu'un jour nous serions pharmaciens !?

A mes parents

Sans vous, je n'en serais certainement pas là aujourd'hui. Merci pour votre immense soutien, votre confiance et votre accompagnement au cours de ces longues années d'études. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné et l'amour que vous m'avez apporté durant ces 27 dernières années. Vous êtes tout pour moi et les mots me manquent pour vous dire à quel point vous m'êtes chers.

Je vous aime et je vous dédie ce travail.

A ma tante Eliane ainsi qu'à l'ensemble de ma famille

Vous avez toujours été là pour moi !! Merci d'avoir cru en moi, vous m'êtes précieux et je vous aime fort.

A Cédric

Merci pour tout ce que tu m'apportes quotidiennement : ta patience, ton écoute attentive et la façon que tu as de me rassurer. Tu ne t'imagines pas combien je suis heureuse de vivre à tes côtés !!

A ma belle-famille

Pour votre générosité et votre gentillesse.

A l'équipe de la Pharmacie de l'Alliance : Nelly, Blandine, Stéphanie, Coralie, Judith, Vivien et tout particulièrement à Christine Le Fournier

J'ai fait mes débuts à vos côtés et vous m'avez tant appris. Vous m'avez transmis la passion de l'officine. Merci infiniment pour tous ces bons moments passés et à venir avec vous.

Aux équipes de la Pharmacie Clémenceau, de la Pharmacie Victor Hugo et de la Pharmacie de la Plaine Fleurie

J'ai été réellement ravie de travailler avec vous. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et tous les bons moments que nous avons partagés ensemble.

A Louis

Un immense merci pour ton aide précieuse à la mise en page de cette thèse.

A mes amis de la Fac

A Jess et Lulu : mille mercis pour votre soutien indéfectible et vos encouragements.

Mais aussi à Boubou, Max, Laury, Gunther, Marine et j'en oublie tant d'autres ... je suis si heureuse de vous avoir à mes côtés. Nous avons vécu de merveilleux moments tous ensemble. Ces années resteront à jamais gravées en moi !!

A mes amis d'enfance

Notre amitié est restée intacte souvent depuis la primaire et nous partageons tant de souvenirs. J'espère que bien d'autres sont encore à venir. Un merci tout particulier à Camille, mon éternelle complice et confidente.

A mes amies du Petit Conservatoire de la Danse

France, Alexia, Laury, je suis heureuse que nous continuions à partager la même passion depuis toutes ces années et qui m'apporte tant d'équilibre dans la vie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	1
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	7
PRINCIPALES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	13
MATERIEL ET METHODE.....	18
1. METHODE.....	18
1.1. <i>Choix de la Sphère</i>	<i>18</i>
1.1.1. Ses limites	18
1.1.2. Sa physiopathologie et sa prise en charge thérapeutique	19
1.2. <i>Recherches bibliographiques.....</i>	<i>21</i>
1.2.1. Sur les huiles essentielles liées à cette sphère.....	21
1.2.2. Sur les interactions huiles essentielles/médicaments	24
1.3. <i>Interprétation</i>	<i>27</i>
2. MATERIEL	28
LES INFECTIONS ORL ET LEUR PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	31
1. LA RHINOPHARYNGITE.....	31
1.1. <i>Physiopathologie.....</i>	<i>31</i>
1.2. <i>Epidémiologie</i>	<i>32</i>
1.3. <i>Etiologie.....</i>	<i>32</i>
1.4. <i>Complications</i>	<i>32</i>
1.5. <i>Traitement.....</i>	<i>32</i>

2.	L'OTITE MOYENNE AIGÛE (OMA)	33
2.1.	<i>Physiopathologie</i>	33
2.2.	<i>Epidémiologie</i>	33
2.3.	<i>Etiologie</i>	33
2.4.	<i>Complications</i>	34
2.5.	<i>Traitement</i>	34
3.	LA SINUSITE	36
3.1.	<i>Physiopathologie</i>	36
3.2.	<i>Epidémiologie</i>	37
3.3.	<i>Etiologie</i>	37
3.4.	<i>Complications</i>	37
3.5.	<i>Traitement</i>	37
4.	L'ANGINE	39
4.1.	<i>Physiopathologie</i>	39
4.2.	<i>Epidémiologie</i>	40
4.3.	<i>Etiologie</i>	40
4.4.	<i>Complications</i>	40
4.5.	<i>Traitement</i>	40
	LES HUILES ESSENTIELLES ET LA SPHERE ORL	42
	LES INTERACTIONS HUILES ESSENTIELLES ET MEDICAMENTS	112
1.	LES ETUDES CLINIQUES (EC)	112
2.	LES CAS RAPPORTES (« CASE REPORT »).....	118
3.	LES INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACODYNAMIQUE (PD) EN LIEN AVEC L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE DES HUILES ESSENTIELLES	121
3.1.	<i>Les différentes méthodes d'analyse in vitro</i>	121

3.2. <i>Les interactions médicamenteuses</i>	127
4. LES INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINETIQUE (PC).....	163
5. LES ETUDES SUR MODELE ANIMAL (EMA)	166
DISCUSSION	171
CONCLUSION	179
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	182
LE SERMENT DES APOTHICAIRES	189

PRINCIPALES ABREVIATIONS

AI : Anti-Inflammatoire

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOX : Anti-Oxydant

ATS : Antiseptique

BG+ : Bacille Gram positif

BG- : Bacille Gram négatif

CAS : « Case report » (Cas rapporté)

CG+ : Cocci Gram positif

CG- : Cocci Gram négatif

CI : Contre-Indication

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMIT : Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales

DCI : Dénomination Commune Internationale

EC : Etude Clinique

EI : Effet(s) Indésirable(s)

EMA : Etude sur Modèle Animal

FIC : Fraction de Concentration Inhibitrice

GI : Growth Index

HE : Huile Essentielle

HV : Huile Végétale

IM : Interaction Médicamenteuse

Indic° : Indications

i.p. : Intrapéritonéal

IV : Intraveineuse

Jx : Jour x

MAC : Médecines Alternatives et Complémentaires

OMA : Otite Moyenne Aigüe

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Précaution d'Emploi

P^{étés} : Propriétés

Pharmacoc ou **PC** : Pharmacocinétique

Pharmacod ou **PD** : Pharmacodynamie

p.o. : per os

SGA : Streptocoque β -hémolytique du groupe A

SNC : Système Nerveux Central

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Sx : Semaine x

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TGI : Tractus Gastro-Intestinal

ttt : Traitement

VAS : Voies Aériennes Supérieures

VO : Voie Orale

VS : Versus

INTRODUCTION

Les infections de la sphère ORL sont parmi les pathologies les plus fréquemment rencontrées à l'officine. Le plus souvent bénignes et spontanément résolutive, dans 80% des cas, certains symptômes ou signes d'alerte nécessitent cependant une consultation médicale. Celle-ci se conclut, parfois, par la prescription de traitements conventionnels. Mais, soucieux d'une prise en charge globale et d'un soulagement rapide de l'ensemble de leurs symptômes, nombreux sont les patients demandeurs de thérapeutiques complémentaires, plus naturelles telle l'aromathérapie. D'autant plus que les huiles essentielles (HE) utilisées en infectiologie sont parmi les plus « puissantes ».

L'utilisation des huiles essentielles en thérapeutique s'inscrit dans le cadre des « Médecines dites Alternatives et Complémentaires (MAC) ». Leur appellation dérive du terme anglo-saxon : « Complementary and Alternative medicine (CAM) ». Ces pratiques peuvent être également désignées par les termes de médecines « douces » ; médecines « parallèles » ou bien encore médecines « naturelles » (1-3). Lors de son rapport sur le statut de ces médecines, le 29/05/97, le Parlement Européen a, de son côté, adopté la dénomination de « médecines non conventionnelles » (4).

Souvent déçus par la prise en charge de la médecine conventionnelle, de plus en plus de patients se tournent donc vers les médecines alternatives et complémentaires. Cependant, ces médecines conventionnelles et non conventionnelles ne s'excluent pas pour autant, elles peuvent aussi agir en complémentarité.

Le terme d'Aromathérapie dérive du latin *aroma* (substance parfumée d'origine végétale) et du grec *therapeia* (soin, traitement médical). Il s'agit donc d'une thérapeutique

qui utilise les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques extraits de plantes aromatiques.

Une huile essentielle est définie de la manière suivante :

- Selon la Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition :

« 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. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. »

- Selon la Pharmacopée Française 11^{ème} édition :

« Les huiles essentielles médicinales sont des huiles essentielles au sens de la Pharmacopée européenne, possédant des propriétés médicamenteuses. Des huiles essentielles ayant des propriétés médicamenteuses peuvent avoir d'autres usages, notamment alimentaires, cosmétiques, biocides... »

- Selon la norme AFNOR NF T 75-006 (1998) :

« Produit obtenu à partir d'une matière première végétale, soit par entraînement à la vapeur, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe de Citrus, soit par distillation sèche. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques n'entraînant pas de changement significatif de sa composition... »

A l'heure actuelle, le marché des HE est en pleine expansion : on estime qu'il s'en vend plus de 2000 flacons/jour ; mais, il n'existe pas de réglementation française se rapportant spécifiquement à l'emploi de celles-ci. En l'absence de cadre réglementaire général, la plupart

d'entre elles sont en vente libre et leur large utilisation est favorisée par de nombreux circuits de distribution autres que le circuit pharmaceutique (Grandes et Moyennes Surfaces, magasins diététiques, sites internet...). Seule une liste d'une quinzaine d'HE font l'objet de restrictions de délivrance et d'autorisation de commercialisation, et sont ainsi réservées au monopole pharmaceutique (Cf.décret n°2007-1198 du 3 août 2007, article D.4211-13 et L.4211-1 6° du Code la Santé Publique).

Les HE peuvent être classées comme médicaments, compléments alimentaires, cosmétiques, insecticides, dispositifs médicaux, produits chimiques et même parfums d'ambiance. Elles sont donc encadrées différemment selon leurs usages.

Cependant, ces statuts et divers réseaux de distribution ne bénéficient pas forcément de contrôles et d'évaluations stricts visant à assurer qualité, sécurité sanitaire et efficacité thérapeutique, tels qu'ils sont réalisés au sein du circuit pharmaceutique. Or les HE sont des produits d'une grande complexité moléculaire, très fortement concentrées en divers principes actifs volatils, purs, et leur délivrance nécessiterait des compétences précises et solides ainsi que des contrôles qualité sérieux en raison d'une potentielle dangerosité en cas de mésusage (5,6). Naturelles, certes, les HE ne sont néanmoins pas totalement dénuées de toxicité ni sans risque pour les consommateurs comme le laisse entendre l'opinion générale.

A contrario, la plupart des 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)* ». Elles doivent, par conséquent, être conformes à la réglementation qui régit ces médicaments et doivent faire l'objet d'un enregistrement de médicament traditionnel à base de plantes si elles satisfont aux critères définis par l'ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 (Chapitre 1^{er}, article 2). Certaines autres bénéficient du statut de complément alimentaire.

L'ANSM a, à juste titre, rédigé des *Recommandations relatives aux critères qualité des huiles essentielles* (7) : dans la mesure où la sécurité d'emploi des produits contenant des HE est liée à la qualité des matières premières et à la formulation du produit fini ; les HE devront être obtenues à partir de matières premières précisément identifiées, contrôlées selon des procédés définis, présenter des caractères physico-chimiques précis et être conservées de façon satisfaisante. Dans le même ordre d'idées, elle a également rédigé des *Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques* (8).

Considérant tout cela, j'ai choisi d'orienter mon sujet vers l'Aromathérapie et ses potentielles interactions médicamenteuses avec les traitements conventionnels des infections de la sphère ORL.

En effet, outre leur dangerosité ou leur toxicité directe, les HE vont subir, comme les xénobiotiques, les mêmes processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'excrétion au sein de l'organisme. Elles peuvent donc être, potentiellement, à l'origine d'interactions médicamenteuses (IM) d'ordre pharmacocinétique ou d'ordre pharmacodynamique. Par ailleurs, étant constituées de plusieurs principes actifs, à l'inverse d'un médicament allopathique souvent composé d'une seule entité chimique active, le risque d'IM entre les HE et les médicaments allopathiques est, en théorie, plus élevé qu'entre deux médicaments allopathiques.

Or actuellement, concernant les HE, la plupart des guides ou fascicules, disponibles en officine, ne mettent en avant que leurs principales indications et propriétés ainsi que certaines contre-indications, précautions d'emploi et modalités d'administration. Mais, aucun ne fait référence aux IM potentielles avec des traitements conventionnels. Et face au manque de

bases de données, principalement disponibles en anglais, le professionnel de santé se retrouve souvent démuné devant la demande du patient.

Voici comment j'ai abordé cette étude : une partie Matériel et Méthode m'a permis d'expliquer, en premier lieu, ma démarche ; puis, dans un second temps, j'ai tenu à présenter les infections ORL et les traitements conventionnels recommandés par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et le Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). J'ai ensuite recensé et détaillé un ensemble de 34 HE, principalement indiquées dans les affections des sphères ORL et pulmonaire, pour en arriver au cœur de mon travail : les interactions médicamenteuses entre HE et traitements conventionnels. Enfin, après avoir discuté de mes résultats, j'ai conclu sur l'intérêt de ce travail mais aussi sur ses limites.

Matériel et Méthode

1. Méthode

1.1. Choix de la Sphère

Pour ce travail de thèse, j'ai fait le choix d'effectuer des recherches sur les potentielles interactions médicamenteuses entre huiles essentielles (HE) et traitements conventionnels.

En effet, comme je l'ai déjà précisé en introduction, les bases de données en ce qui concerne ce sujet tendent à manquer et les ouvrages à disposition immédiate des professionnels de santé ne font souvent pas référence aux interactions médicamenteuses. Par conséquent, ils doivent faire face à un grand nombre d'interrogations suite à la demande de leurs patients. Or la connaissance d'éventuelles interactions pourraient leur permettre de conseiller et de délivrer en toute sécurité des HE.

A ce jour, j'ai pu recenser **139 interactions médicamenteuses**. Et pour parvenir à un tel résultat, j'ai choisi d'axer mon travail et mes recherches sur la sphère ORL.

1.1.1. Ses limites

En premier lieu, il convient de délimiter mon sujet. En effet, la sphère ORL est constituée par différents organes. Nous nous bornerons à : l'oreille (externe, moyenne et interne), la gorge (la bouche, la langue, le larynx, le pharynx ainsi que la trachée), le nez et les sinus ; et l'ensemble de ceux-ci peut être touché par diverses affections qu'il s'agisse de malformations, déformations, tumeurs bénignes ou malignes, infections ou inflammations (telles que les otites, angines, rhinopharyngite...), vertiges...

Pour que mon travail reste de qualité, je vais me limiter aux infections et inflammations pouvant affecter les divers organes de la sphère ORL - affections fréquentes - et je fais le

choix de me borner aux médicaments employés dans ce cadre-là. Même si, à l'heure actuelle, un certain nombre de patients s'avèrent polypathologiques et polymédicamentés, je fais délibérément abstraction de leurs autres traitements.

1.1.2. Sa physiopathologie et sa prise en charge thérapeutique

Cette démarche effectuée, et avant d'aborder le cœur de mon sujet, il me paraît essentiel de me replonger dans la physiopathologie des infections ORL. C'est dans cet objectif-là, que j'ai effectué quelques recherches bibliographiques et consulté des ouvrages généraux ainsi que des sites Internet :

- Alpesmed Site Internet d'Enseignement de la Faculté de Médecine de Grenoble :
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/alpesmed/corpus.htm> (9)
- Site officiel de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) :
<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf> (10)
- Site des professionnels de l'Oto-Rhino-Laryngologie : site portail recensant des informations concernant les pathologies et les traitements relatifs à l'ORL
<http://www.orlfrance.org> (11)
- Le Tout-en-Un ECN, A. Somogyi, aux Editions Elsevier-Masson (12)
- Vidal Recos, l'essentiel sur les recommandations – www.vidalrecos.fr/ (13)

Dans un cheminement logique, la prise en charge thérapeutique de ces pathologies a été approfondie par le biais des consensus de la HAS – Haute Autorité de Santé – www.has-sante.fr/ (14) mais pas seulement. En effet, les sites internet et ouvrages suivants ont été d'une réelle utilité :

√ Le site internet, à nouveau, de la SPILF à l'adresse suivante :

<http://www.infectiologie.com/>

Ainsi que les pages suivantes :

<http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2005-infVRB-messages-afssaps.pdf> (15)

<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf> (10)

<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf> (16)

Ce site veut être le site de l'Infectiologie Française, à travers ses 2 principaux représentants : La SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et le CMIT (Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales).

Via l'onglet « Consensus et Recommandations », il est possible de consulter les recommandations en vigueur au sujet notamment des infections respiratoires hautes.

√ Le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments : <http://ansm.sante.fr> (17)

√ Le Dictionnaire VIDAL 2015 : ouvrage dans lequel on retrouve les RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) des médicaments (18)

√ Vidal Recos, l'essentiel sur les recommandations – www.vidalrecos.fr/ (13)

√ Caulin C, Vidal SA. Vidal Recos recommandations en pratique, 2014 : 175 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2013 (19)

Dans le prolongement de ce cheminement, un focus sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la toxicité des médicaments de cette sphère, a été effectué. Cette étape

est cruciale car elle permet par la suite une lecture critique des articles ou des documents, mais elle permet aussi de tirer des conclusions par croisement de données. Par exemple, en sachant que le médicament A est le substrat d'un cytochrome x et que l'huile essentielle Y a un métabolite qui a un effet inducteur ou inhibiteur sur ce même cytochrome, je pourrais éventuellement conclure en une possible interaction entraînant un surdosage ou un sous-dosage en principe actif.

Afin de réunir les données nécessaires, je me suis référée notamment au Dictionnaire Vidal 2015 (ouvrage recensant l'ensemble des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) pour chacun des médicaments) et à la banque de données Theriaque disponible à l'adresse suivante : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> (20)

1.2. Recherches bibliographiques

1.2.1. Sur les huiles essentielles liées à cette sphère

La partie médicamenteuse étant étudiée, mes recherches se portent alors sur l'aromathérapie avec pour première lecture : la législation des plantes médicinales, dont sont extraites les huiles essentielles, sur le site de Legifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr> (21)) suivie de la consultation de la liste des plantes médicinales et huiles essentielles, contenues dans la Pharmacopée française (11^e édition en vigueur) disponible sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr> (17)).

L'étape suivante consiste en l'élaboration d'une liste répertoriant les principales huiles essentielles actuellement référencées comme ayant des propriétés notamment anti-infectieuses. Les références commercialisées par les leaders de produits de phytothérapie et d'aromathérapie ont constitué l'amorce de ce travail.

Afin d'étoffer l'étape précédente, les thèses en rapport avec les infections de la sphère ORL et les huiles essentielles employées dans ce contexte ont été sélectionnées sur les sites suivants, accessibles sans frais :

- √ Le Catalogue SUDOC : www.sudoc.abes.fr/ (22)

Il s'agit du catalogue du Système Universitaire de Documentation. C'est un catalogue collectif français réalisé par les bibliothèques et centres de documentation de l'enseignement supérieur et de la recherche, qui a notamment pour mission de recenser l'ensemble des thèses produites en France au sein de la rubrique « theses.fr ».

- √ Le site de la Bibliothèque UJF et de Grenoble INP : <http://sicd1.ujf-grenoble.fr> (23)

Ce site permet, d'une part, d'accéder au Portail des thèses, identique en tout point à celui du catalogue SUDOC et d'autre part, via DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoire Après Soutenance), de consulter l'ensemble des thèses d'exercice de Pharmacie et de Médecine soutenues à l'UJF.

- √ Le moteur de recherche Google Scholar : <http://scholar.google.fr> (24)

Ce dernier permet d'effectuer des recherches sur des articles scientifiques approuvés, ou non, par des comités de lecture ; des thèses de type universitaire ; des citations ou encore des ouvrages scientifiques...

C'est dans cet ultime but que je me suis également référée aux ouvrages suivants :

- √ Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondements & aide à la prescription : monographies, huiles essentielles, huiles végétales, hydrolats aromatiques.* (6)

- √ Jollois R, Pénéol D, Franchomme P, Mars J. *L'aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles : fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle.* (25)
 - √ Teuscher E, Anton R, Lobstein A. *Plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et leurs huiles essentielles.* (26)
 - √ Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.* (27)
 - √ Zhiri A, Baudoux B, Breda ML. *Huiles essentielles chémotypées* (28)
 - √ Goeb P, Pesoni D. *Huiles Essentielles : guide d'utilisation.* (29)
 - √ Kaloustian J, Hadji-Minaglou F. *La connaissance des huiles essentielles qualitologie et aromathérapie ; Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée.* (30)
 - √ Valnet J. *Aromathérapie: traitement des maladies par les essences des plantes.* (31)
 - √ Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation* (32)
 - √ Le site internet : Le Moniteur des Pharmacies, disponible à l'adresse suivante :
<http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/> (33)
- Site sur lequel j'ai pu avoir accès à des Cahiers de Formation se rapportant à l'Aromathérapie (n°2576 d'avril 2005 ; n° 2767 de février 2009 ; n°2867 de février 2011 ; n°2884 de mai 2011 ; n°2902 d'octobre 2011 ; n° 2907 de novembre 2011 et n° 2922 de mars 2012)
- √ Les cours donnés dans le cadre du Diplôme Universitaire de Phytothérapie de Lyon par L. Montreuil (34,35)
 - √ *WHO monographs on selected medicinal plants*, les 4 volumes. (36)

Chaque monographie suit un format standard comprenant un résumé concis sur les caractéristiques botaniques des plantes médicinales, un alinéa énonçant les principaux composants chimiques de la plante et un autre portant sur le contrôle de la qualité des

matières à base de plantes qui en sont dérivées. On y trouve également l'usage médicinal en trois points : pharmacologie, posologie et contre-indications.

La consultation de l'ensemble de ces ouvrages et sites internet m'a permis de dresser une liste de 34 huiles essentielles principalement indiquées pour le traitement des affections ORL et pulmonaires. Et de la même manière que pour la prise en charge allopathique de ces infections ORL, j'ai détaillé pour chaque huile essentielle : ses propriétés et indications, sa pharmacologie, son éventuelle toxicité mais aussi sa composition (une huile essentielle étant un mélange complexe de plusieurs composés ayant chacun leurs caractéristiques propres).

1.2.2. Sur les interactions huiles essentielles/médicaments

Ces pré-requis établis, les recherches bibliographiques sur les interactions entre les huiles essentielles et les médicaments des pathologies infectieuses de la sphère ORL, constituant le cœur de cette thèse, sont entreprises.

Cette partie s'effectue en deux temps :

- La mise en évidence d'interactions générales entre aromathérapie et traitements conventionnels définit mon objectif premier. C'est avec les termes suivants : « herbal medicine », « plant extract », « essential oil », « herb-drug interactions », « herb-med interactions » ou encore « essential oil interactions » que les recherches sont entamées.
- Puis ces dernières sont affinées, centralisées sur chacune des huiles essentielles. C'est dans cette démarche que des mots-clés relatifs à certaines huiles essentielles sont utilisés : « dénomination scientifique de l'huile essentielle AND drug interaction », comme « Eucalyptus globulus essential oil AND drug interaction ».

Au fur et à mesure de mes recherches, les termes « pharmacokinetic », « pharmacodynamic », « interaction », « toxicity », « case report », « clinical study », « antimicrobial », « antifungal »... sont venus se substituer au terme « Drug interaction ».

Par dénomination scientifique de la plante, on entend aussi bien la dénomination française que la dénomination anglaise ou encore la dénomination latine.

Il convient de préciser que certaines données bibliographiques m'ont permis de mettre en évidence des interactions médicamenteuses entre huiles essentielles et antibiotiques non classiquement recommandés pour le traitement des infections ORL, que j'ai jugées, malgré tout, bon d'inclure dans ma thèse.

Il faut noter la rareté des données et bases de données françaises auxquelles il est possible de se référer pour trouver des informations concernant les interactions entre aromathérapie et médecines conventionnelles. C'est pourquoi rapidement, il m'a été nécessaire de me tourner vers des bases de données élaborées aux Etats-Unis et accéder ainsi à des interactions huiles essentielles/médicaments.

En conclusion, les recherches ont été effectuées à l'aide de plusieurs sites mais également d'ouvrages parmi lesquels je peux citer :

- Sites français :
 - ✓ Le site de la Bibliothèque UJF et de Grenoble INP : <http://sicd1.ujf-grenoble.fr> (23)
 - ✓ Le catalogue SUDOC (22)
 - ✓ Le moteur de recherche Google Scholar : <http://scholar.google.fr> (24)

- ✓ Tableau des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et PGP :

<http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450pgp.pdf>

- Sites américains :

- ✓ PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) (37), accès libre

- ✓ NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATABASE, accessible à l'adresse suivante <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com> (38), accès payant.

- ✓ La base de données NATURAL STANDARD, disponible à l'adresse suivante :

<https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases.aspx> (39) dont l'accès est payant.

- ✓ NCCAM – National Center for Complementary and Alternative Medicine – devenu le NCCIH – National Center for Complementary and Integrative Health (<https://nccih.nih.gov/>) (40)

Ce site correspond à un site américain sur les MAC où l'on peut trouver quelques interactions huiles essentielles/médicaments. L'accès est libre. Pour trouver des informations il faut aller dans la rubrique « Herbs at a Glance » puis la recherche s'effectue par nom de plante.

- ✓ Memorial Sloan Kettering Cancer Center – <http://www.mskcc.org> (41)

Ce site donne accès à des informations sur des interactions entre plantes ou huiles essentielles et médicaments en cherchant par nom de plante en passant par les rubriques suivantes : « Cancer care » - « Cancer and Treatment » - « Integrative Medicine » - « About Herbs, Botanicals & Other Products »; l'accès est libre.

✓ University of Maryland Medical center – <http://www.umm.edu> (42)

Ce site recense quelques interactions en consultant les rubriques suivantes : « Health Information » – « Complementary and Alternative Medicine Guide » ; l'accès est libre.

▪ Ouvrages

✓ Bruneton J. *Phytothérapie: les données de l'évaluation* (32)

✓ Williamson E. *Stockley's Herbal Medicines Interactions* – 2ème édition (43)

✓ Le Thesaurus des Interactions médicamenteuses, rédigé par l'ANSM (44)

✓ Le Guide des Interactions Médicamenteuses 2015, rédigé par la Revue Prescrire et disponible au téléchargement (45)

✓ Site de l'Indiana University – Division of clinical pharmacology :

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/> (46)

1.3. Interprétation

Une fois les interactions identifiées, il faut alors évaluer leur pertinence. Pour ce fait, ma démarche prend appui sur le document ci-après :

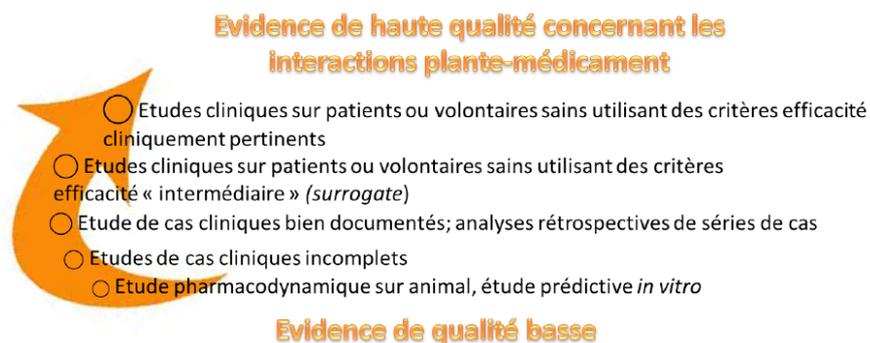


Figure 4 : Evidences cliniques des interactions. Le niveau de qualité des preuves est proportionnel à la taille du cercle. (Adapté à partir de Colalto, 2010)

Figure extraite, avec son accord, de la Thèse de Florence Souard « Hedrine : un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament », présentée pour l'obtention du titre de docteur en Pharmacie (47)

En plus de m'appuyer sur les évidences cliniques des interactions, j'attache une importance toute particulière à la partie utilisée de la plante et au mode d'administration de l'huile essentielle faisant l'objet d'études cliniques ou de case report. L'huile essentielle étant un extrait particulier, sa forme ne diffèrera pas mais les voies d'administration sont parfois nombreuses pour une même huile essentielle. Et on peut penser que le devenir d'une HE dans l'organisme et, donc, son potentiel à interagir avec d'autres médicaments seront différents d'une voie à une autre.

2. Matériel

Pour qu'il soit plus aisé de consulter mes résultats concernant les huiles essentielles, j'ai élaboré le tableau suivant :

Huile essentielle (Nom français, Nom latin, Nom anglais, Famille, Partie de plante utilisée)	Constituants principaux	Propriétés et Indications	Pharmacodynamie et Pharmacocinétique	Toxicité

Les Interactions huiles essentielles/médicaments ont, ensuite, été répertoriées dans différents tableaux en fonction de leur type : étude clinique (EC), cas rapporté (CAS), interaction d'ordre pharmacodynamique (PD), interaction d'ordre pharmacocinétique (PC) ou encore étude sur modèle animal (EMA).

Type	Nom	Nom long	Huile essentielle	Notes	Force/Intensité Interprétation	Source
EC	EC (HE + DCI)			Résumé : <i>Etude sur 10 sujets recevant une dose unique de DCI avant et au cours d'un traitement de x jours d'huile essentielle</i>		
	Interaction : ○ PD ○ PC		Voie d'administration :	Conséquences : <i>Diminution significative de l'AUC du DCI</i>		

Type	Nom	Nom long	Huile essentielle	Notes	Force/Intensité Interprétation	Source
CAS	Case report (Toxicité)			Résumé :		
	Toxicité :		Voie d'administration :	Conséquences :		

Type	Nom	Nom long	Effet	Force	Notes	Source
PD	HE	<i>Etude in vitro (HE + DCI)</i>	<i>Synergie</i>			
	DCI		<i>Ou Indifférence Ou Additivité Ou Antagonisme</i>			

LES INFECTIONS ORL ET LEUR PRISE EN CHARGE

THERAPEUTIQUE (9-19,45)

La sphère ORL, ou Oto-Rhino-Laryngée, regroupe de nombreux organes dont la gorge, le nez, les sinus et les oreilles. Chacun de ceux-ci peut être touché par des affections diverses.

Pour ma part, j'ai décidé de ne m'intéresser qu'aux infections pouvant atteindre ces organes et il m'a paru plus pertinent ici de ne traiter que des infections ORL les plus fréquentes et pour lesquelles des recommandations de prise en charge ont été établies par la SPILF et le CMIT, soit :

- La rhinopharyngite
- L'otite moyenne aiguë (OMA)
- La sinusite aiguë
- L'angine

1. La rhinopharyngite

1.1. Physiopathologie

Il s'agit d'une atteinte inflammatoire de la partie supérieure du pharynx - le cavum - et des fosses nasales. Cela peut se traduire cliniquement par une rhinorrhée, des éternuements, une obstruction nasale, de la fièvre, de la toux et une sensation de picotements voire de brûlure du cavum.

Cette affection est bénigne et d'évolution spontanément favorable. La fièvre, quand elle est présente, dure généralement 2 à 3 jours, la rhinorrhée ainsi que l'obstruction nasale évoluent sur une durée plus prolongée, de 7 à 10 jours.

1.2. Epidémiologie

La rhinopharyngite touche le plus souvent des enfants de moins de 6 ans, qui peuvent présenter jusqu'à 6 à 8 épisodes par an. C'est une pathologie à prédominance automno-hivernale, hautement contagieuse soit de manière directe par le flux aérien soit de manière indirecte par contact avec les mains. On estime à 10 millions par an le nombre de rhinopharyngites aiguës de l'enfant.

1.3. Etiologie

Elle est principalement d'origine virale (virus grippaux 30% > influenza A 20% > virus respiratoire syncytial 8,6% > adénovirus 3,1%)

1.4. Complications

L'hyperthermie est la complication la plus fréquente. D'éventuelles complications infectieuses loco-régionales peuvent survenir telles : une Otite aiguë purulente (OMA purulente) principalement chez le nourrisson et l'enfant ; une sinusite aiguë purulente chez l'enfant et l'adulte ou encore une infection respiratoire basse à tout âge.

1.5. Traitement

Aucun traitement (ttt) antibiotique n'est justifié chez l'adulte ni chez l'enfant. Sa prise en charge peut, en revanche, justifier un ttt symptomatique afin d'améliorer le confort du patient. Il faut, cependant, savoir que les vasoconstricteurs par voies générale et locale ne sont pas recommandés avant l'âge de 15 ans et leur durée d'utilisation ne doit pas excéder 5 jours ; que les AINS et corticoïdes par voie générale ne sont pas indiqués et que l'emploi

d'antitussifs (opiacés ou non opiacés), de fluidifiants bronchiques et d'antihistaminiques ne font l'objet d'aucun consensus.

2. L'otite moyenne aiguë (OMA)

2.1. Physiopathologie

Il s'agit d'une atteinte infectieuse de la région tympanique.

L'OMA peut être de deux types :

- L'OMA congestive : congestion bénigne des tympans, d'origine virale, survenant le plus souvent au décours d'une rhinopharyngite.
- L'OMA purulente : complication de l'OMA congestive ; surinfection bactérienne de l'oreille moyenne par colonisation par des bactéries commensales de l'épithélium respiratoire, avec présence d'un épanchement purulent ou mucopurulent dans la caisse du tympan.

Le diagnostic de cette dernière s'appuie sur plusieurs critères : un début aigu, l'association de signes fonctionnels (otalgie à prédominance nocturne, insomnie, irritabilité) et généraux (la fièvre et ses signes d'accompagnement) à des signes otoscopiques évocateurs, et d'éventuels autres symptômes tels qu'une toux, une rhinorrhée, un encombrement des VAS ou des troubles digestifs.

2.2. Epidémiologie

C'est l'une des affections les plus fréquentes chez l'enfant. Elle survient plus rarement chez l'adulte.

2.3. Etiologie

L'étiologie virale est la plus fréquente et représente 80 à 90% des cas. Mais en fonction de la symptomatologie, on peut retrouver aussi des étiologies bactériennes comme

Haemophilus influenzae (30 à 40% des cas) et *Streptococcus pneumoniae* (25 à 40% des cas).

2.4. Complications

Chez l'enfant, entre 6 mois et 2 ans, le risque de complications infectieuses (bactériémies, méningites ou encore mastoïdites) est important. Les séquelles à long terme sont, en revanche, exceptionnelles après 2 ans.

2.5. Traitement

Les situations dans lesquelles il est recommandé de prescrire des antibiotiques sont les suivantes :

- en cas d'OMA purulente d'emblée chez l'adulte et chez l'enfant de moins de 2 ans ;
 - Chez l'enfant de plus de 2 ans : uniquement après réévaluation à 48-72 heures en cas de symptômes peu bruyants ou d'emblée s'il présente une fièvre élevée et souffre d'une otalgie intense.
- Chez l'enfant, voici l'antibiothérapie recommandée :
- √ L'amoxicilline est l'antibiotique de 1^{ère} intention à la dose de 80-90mg/kg/j, en 2 à 3 prises quotidiennes.
 - √ L'association amoxicilline-acide clavulanique en cas de syndrome otite-conjonctivite.
 - √ Cefpodoxime en cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie vraie aux céphalosporines.
 - √ Erythromycine-sulfafurazole ou cotrimoxazole en cas de contre-indication (CI) aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines).

- √ L'association amoxicilline-acide clavulanique ou cefpodoxime en cas d'échec du ttt par amoxicilline.

La durée du ttt est de 8 à 10 jours chez l'enfant de moins de 2 ans et de 5 jours chez l'enfant après 2 ans.

➤ Chez l'adulte :

- √ L'amoxicilline est l'antibiotique de 1^{ère} intention.
- √ Cefpodoxime ou Céfuroxime-axétil ou céfotiam en cas d'allergie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines
- √ Pristinamycine ou cotrimoxazole ou lévofloxacine en cas de CI aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines)
- √ L'association amoxicilline-acide clavulanique en cas d'échec d'un premier ttt par amoxicilline.

La durée du ttt recommandé est de 5 jours.

En ce qui concerne les ttts symptomatiques : le paracétamol peut être prescrit comme antalgique et antipyrétique en première intention tandis que l'aspirine ou l'ibuprofène le seront plutôt en seconde intention ; on peut également avoir recours à l'acide niflumique ou à l'acide tiaprofénique. En cas de douleur intense, il est recommandé d'associer le paracétamol à l'ibuprofène ; et en cas de douleur sévère et persistante, de la codéine peut être administrée à partir de l'âge de 12 ans.

3. La sinusite

3.1. Physiopathologie

Il s'agit d'une atteinte infectieuse et/ou inflammatoire de la muqueuse d'une ou de plusieurs cavités sinusiennes. On distingue différents types de sinusites : la sinusite aigüe maxillaire est la plus fréquente, elle est celle qui fait l'objet des principales recommandations ; à contrario, les sinusites frontale, ethmoïdale et sphénoïdale sont plus rares mais présentent un risque plus élevé de complications orbitaires ou cérébro-méningées.

La sinusite aigüe maxillaire se traduit souvent par une fièvre peu intense ($<38^{\circ}\text{C}$) ; une obstruction nasale avec des mucosités épaisses et purulentes ; une rhinorrhée purulente ; de la toux et une douleur de localisation sous-orbitaire, continue, pulsatile, augmentée par l'effort, les mouvements, le fait de se pencher vers l'avant, à prédominance nocturne et insomniente.

Dans les suites d'une rhinopharyngite, les arguments en faveur d'une sinusite aigüe maxillaire sont les suivants : persistance ou augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un ttt symptomatique ; douleur unilatérale et/ou augmentant lorsque l'on se penche en avant et/ou pulsatile et/ou acmé en fin d'après-midi et la nuit ; augmentation de la rhinorrhée et caractère continu de la purulence.

Chez l'enfant, la sinusite sous sa forme aigüe sévère se traduit par une fièvre élevée ($>39^{\circ}\text{C}$), des céphalées, une rhinorrhée purulente et parfois un œdème périorbitale. Et, sous sa forme subaigüe, l'enfant présente une toux, une rhinorrhée purulente, une obstruction nasale persistant depuis plus de 10 jours et sans tendance à l'amélioration.

3.2. Epidémiologie

Chez l'enfant, on estime que 5 à 10% des rhinopharyngites se compliquent de rhinosinusites. Chez l'adulte, la sinusite purulente bactérienne complique près de 2% des rhinosinusites virales.

3.3. Etiologie

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, elle est le plus souvent d'origine virale avec de possibles surinfections bactériennes. Dans ce cas, les bactéries en cause sont les mêmes que celles responsables des otites moyennes aiguës purulentes : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Branhamella catarrhalis*. Les sinusites maxillaires peuvent également avoir une origine dentaire. Allergie, mucoviscidose, polypose, dyskinésies ciliaires, corps étrangers, traumatismes et barotraumatismes peuvent aussi être des causes de sinusite aiguë.

3.4. Complications

Il existe un risque de passage à la chronicité de sinusites négligées, et de complications orbitaires ou neuroméningées particulièrement au cours de sinusites frontales, sphénoïdales ou éthmoïdales (syndrome méningé, exophtalmie, œdème palpébral, trouble de la mobilité oculaire, douleurs insomniantes).

3.5. Traitement

Les situations dans lesquelles il est recommandé de prescrire une antibiothérapie sont les suivantes :

- Sinusite aiguë de l'adulte : en cas de sinusite frontale, éthmoïdale ou sphénoïdale ; en cas de sinusite aiguë maxillaire caractérisée ou d'un échec d'un ttt symptomatique initial ou de survenue de complications ; en cas de sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire.

- Chez l'enfant : dans les formes aiguës sévères de sinusite maxillaire ou frontale ; dans le cas d'un tableau de rhinopharyngite se prolongeant au-delà de 10 jours sans signe d'amélioration ou se réaggravant secondairement.
- Chez l'adulte, voici la prise en charge thérapeutique recommandée :
 - √ L'amoxicilline est l'antibiotique de 1^{ère} intention à la dose de 2 à 3 g/jour en 2 à 3 prises quotidiennes.
 - √ L'association amoxicilline-acide clavulanique en cas d'échec de ttt par amoxicilline, de sinusite aiguë maxillaire d'origine dentaire, de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale.
 - √ Céfotiam ou Cefpodoxime ou Céfuroxime-axétil en cas d'allergie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines.
 - √ Pristinamycine ou télichromycine en cas de CI aux bêta-lactamines (mais ce ttt expose à un risque d'EI graves)
 - √ Lévofloxacine ou moxifloxacine dans le cas de situations cliniques sévères et susceptibles de complications graves telles que les sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales, les pansinusites ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les sinusites maxillaires (mais ce ttt expose à un risque d'EI graves)
 - √ En ce qui concerne, le ttt symptomatique associé : des antalgiques associés à des vasoconstricteurs locaux sur une durée maximale de 5 jours peuvent être employés ainsi que des solutions de lavage pour le nez ; des corticoïdes par VO en cure de 7 jours maximum peuvent être prescrits comme ttt adjuvant à une antibiothérapie efficace dans les sinusites aiguës hyperalgiques.

➤ Chez l'enfant :

- √ L'amoxicilline est l'antibiotique de 1^{ère} intention à la dose de 80-90 g/kg/j en 2 à 3 prises quotidiennes
- √ L'association amoxicilline-acide clavulanique en cas d'échec du ttt d'une sinusite aiguë maxillaire par amoxicilline ou de sinusite d'origine dentaire ou de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale.
- √ Cefpodoxime en cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines
- √ Cotrimoxazole en cas de CI aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines).
- √ Au sujet du ttt symptomatique : un ttt antalgique-antipyrétique peut être instauré ; l'utilisation des corticoïdes est discutée au cas par cas dans les sinusites hyperalgiques.

4. L'angine

4.1. Physiopathologie

L'angine est une inflammation du tissu lymphoïde amygdalien et/ou de la muqueuse oropharyngée. La symptomatologie associe fièvre, dysphagie et rougeur de l'oropharynx (angine érythémateuse), parfois accompagnée d'un enduit blanchâtre (angine érythématopultacée).

On distingue :

- l'angine à streptocoque caractérisée par un début brutal, une dysphagie intense, parfois une otalgie réflexe, pas de toux, une fièvre élevée, un érythème pharyngé intense, un purpura du voile, un exsudat, des adénopathies satellites sensibles, une possible

éruption scarlatiniforme et d'éventuels troubles digestifs chez l'enfant notamment.

L'épidémie d'angine à Streptocoque survient surtout en hiver et au printemps.

- L'angine virale, qui peut survenir toute l'année, est caractérisée par un début plus progressif, une dysphagie modérée, une toux, un coryza, un enrouement, d'éventuelles diarrhées, des arthralgies et myalgies, des vésicules (coxsackie, herpès), parfois une éruption évocatrice (syndrome pied-main-bouche) et une conjonctivite.

4.2. Epidémiologie

Environ 9 millions d'angines sont diagnostiquées chaque année en France.

Le pic d'incidence des angines à Streptocoque se situe entre 4 et 15 ans, le risque est plus faible avant 3 ans et exceptionnel après 45 ans.

4.3. Etiologie

60 à 90 % des angines sont d'origine virale. A contrario, 25 à 40% des angines de l'enfant ainsi que 10 à 25% des angines de l'adulte sont bactériennes et dues au streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA). Plus rarement, le bacille diphtérique, des gonocoques et bactéries anaérobies peuvent être à l'origine d'angines bactériennes.

4.4. Complications

Des syndromes post-streptococciques avec Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA) ainsi que des Glomérulonéphrites Aigües (GNA) ou des complications septiques loco-régionales peuvent survenir même si, de nos jours, ils se font rares dans les pays industrialisés. La mise en œuvre d'une antibiothérapie, lorsqu'elle est justifiée, permet de les prévenir.

4.5. Traitement

Il est recommandé de prescrire une antibiothérapie dans le cas d'angines à Streptocoque A pour lesquelles le Test de Diagnostic Rapide (TDR) est positif chez les patients de plus de

3 ans (en dehors des très exceptionnelles infections à *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* et à bactéries anaérobies).

- √ L'amoxicilline est l'antibiotique de 1^{ère} intention (à raison de 50 mg/kg/j chez l'enfant et de 2 g/j chez l'adulte en 2 prises quotidiennes pour une durée de 6 jours).
- √ Cefpodoxime chez l'enfant et Cefpodoxime ou Céfuroxime-axétil ou Céfotiam chez l'adulte, en cas d'allergie aux pénicillines mais sans allergie aux céphalosporines.
- √ Azithromycine, Clarithromycine ou Josamycine en cas d'allergie à l'ensemble des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines).
- √ Un traitement par antalgique-antipyrétique peut être associé ; mais ni les AINS à dose anti-inflammatoire ni les corticoïdes ne sont recommandés en l'absence de données établissant leur intérêt dans ce contexte.

LES HUILES ESSENTIELLES ET LA SPHERE ORL

Comme expliqué précédemment au cours de la partie Matériel et Méthode, la consultation d'ouvrages tels que des livres, des sites internet, des thèses, des cours de Diplôme Interuniversitaire d'Aromathérapie ou encore des articles m'a permis de lister un ensemble d'huiles essentielles (HE) couramment utilisées pour le traitement des infections ORL et pulmonaires. Dans un premier temps, j'ai affecté un coefficient à chacune de ses HE en fonction du nombre de fois où elles apparaissaient dans ces ouvrages afin de ne conserver que les principales, c'est-à-dire celles ayant les coefficients les plus élevés. Mais, face au manque de données cliniques, j'ai élargi ensuite ma liste à quelques HE très fréquemment délivrées en officine (HE de Gingembre, de Gaulthérie ainsi que d'Ylang-Ylang). J'en suis ainsi arrivée à une liste de 34 HE.

Dans un second temps, j'ai détaillé, pour chacune d'entre elles, leurs principaux constituants, leurs propriétés et indications en lien avec les sphères ORL et pulmonaire, d'autres indications majeures dans d'autres sphères, leur pharmacologie ainsi que leur toxicité, les précautions d'emploi et les contre-indications. L'ensemble de ces données sont recensées dans le tableau suivant :

HE (Nom Français, Nom Latin, Nom anglais, Famille, Partie utilisée)	Constituants principaux	Propriétés et Indications : - en lien avec la sphère ORL et pulmonaire (en noir) - en lien avec d'autres sphères (en bleu)	PharmacD et Pharmacoc	CI, PE, EI et Toxicité
<p>Cannelle de Ceylan <i>Cinnamomum verum</i> Ou <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Cinnamon (bark) Lauracées Ecorces (= écorce desséchée, privée du liège externe et du parenchyme sous-jacent, des rejets développés sur les souches taillées de <i>C. zeylanicum</i> Nees (= <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl). Contient au min 12% d'HE (Ph eur 6^{ème} édition).</p> <p>Figure à la Pharmacopée Française et à la</p>	<p><u>Dérivés</u> <u>phénylpropaniques</u> : E-cinnamaldéhyde (65-80%), eugénol (de 2,2% jusqu'à 10%)</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : Anti-infectieux puissant et polyvalent, à la fois antibactérien à très large spectre d'action et à action puissante (98% des bactéries pathogènes, CG+, BG-) et antiviral, antifongique (<i>Aspergillus</i> et <i>Candida</i>), ATS +++++, immunostimulant (par la présence de phénol avec un noyau benzène et aldéhyde aromatique), tonique et stimulant général.</p> <p><u>Indic^o</u> : ATS général, infections ORL et broncho-pulmonaires, stimulant respiratoire et stimulant général (fatigue psychique,</p>	<p><u>PharmacD</u> :</p> <p>Au sujet de l'activité antibactérienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'acide cinnamique endommagerait la membrane bactérienne en fonction du degré d'hydrophobicité de celle-ci (48) - Le cinnamaldéhyde inhiberait ou interférerait avec la force protomotrice, la chaîne respiratoire, le transfert d'électrons, l'oxydation de substrats ce qui aboutirait à un découplage de la phosphorylation oxydative, à une inhibition du transport actif, à une 	<p><u>CI</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE dermocaustique : attention à l'usage cutané, pure sur la peau et les muqueuses et à fortes doses, pouvant entraîner des irritations sévères (sauf si application très localisée sous formes galéniques adéquates) ; ne pas diffuser car irritante pour les muqueuses ; allergisante potentielle. - Personnes hépatosensibles, en cas de gastrite ou d'ulcère gastroduodéal, en cas d'hépatite ou de cirrhose. <p><u>A éviter</u> :</p> <p>Chez la femme enceinte,</p>

Pharmacopée Européenne.		<p>physique et l'asthénie grippale), courbatures fébriles, bronchite, grippe, prophylaxie et ttt des maladies contagieuses, refroidissement.</p> <p>Régulateur d'appétit, troubles dyspeptiques, diarrhées, dysenteries, entérocolites infectieuses et spasmodiques, entérotoxémie de l'adulte, p^{étés} vasorelaxantes et spasmolytiques (sur un organe isolé), antiparasitaire (Dermatophytes), hypotensive (//vasodilatation périphérique)</p> <p>(27) : Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, les indic^o pour l'écorce par VO sont : traditionnellement utilisée dans 1^o le ttt symptomatique</p>	<p>déplétion en certains métabolites et à une perturbation dans la synthèse d'ARN, d'ADN, de protéines, de lipides et de polysaccharides (49)</p> <p>Pharmacoc :</p> <p>- (50) : chez le rat, le cis-cinnamaldéhyde serait transformé par une isomérase en trans-cinnamaldéhyde qui ensuite par un cycle de β-oxydation donnerait du benzoyl-CoA. Le benzoylCoA conjugué à la glycine produirait de l'acide hippurique qui serait enfin excrété dans les urines.</p> <p>(26,30) :</p> <p>- Aldéhyde = grande affinité pour l'albumine. - Eugénol : rapidement distribué dans la circulation générale et vers</p>	<p>allaitante, chez les jeunes enfants < 5ans et chez les personnes à la peau sensibles.</p> <p>Mises en garde et PE : Usage externe : possible mais diluée de 1 à 10%.</p> <p>Per os : accompagnée d'une HE hépatoprotectrice (Romarin ABV ou Citron) et utilisée de façon temporaire ou discontinue.</p> <p>- Eventuelle réaction entre cinnamaldéhyde et substances médicamenteuses possédant une fonction amine primaire.</p> <p>EI / Toxicité : - HE parfois à l'origine de manifestations allergiques comme urticaire, œdème de la face et des lèvres... allergie croisée fréquente chez les sujets allergiques au Baume du Pérou. - HE aussi susceptible de</p>
-------------------------	--	--	--	---

		<p>de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence ; 2° dans les asthénies fonctionnelles ; 3° pour faciliter la prise de poids. En Allemagne, selon la monographie de la Commission E du BfArM, l'écorce est utilisée en cas de perte d'appétit, de plaintes dyspeptiques telles que des spasmes modérés du TGI, un ballonnement ou une flatulence.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>les reins.</p>	<p>provoquer altérations de la muqueuse buccale (inflammation, modifications de l'épithélium, hyperkératose, dysplasie). - Parmi les possibles effets secondaires à dose toxique, l'aldéhyde cinnamique peut provoquer des arythmies cardiaques ; ou encore des brûlures oesophagiennes et stomachiques avec torpeur et vertiges. - L'absorption de quantités importantes d'écorces de Cannelle peut entraîner des vomissements. - De fortes doses d'écorce de Cannelle peuvent avoir un effet abortif et être à l'origine des symptômes suivants : méthémoglobinurie, hématurie, albuminurie et néphrite. Après accès spasmodiques,</p>
--	--	---	-------------------	--

				tachycardie, augmentation du péristaltisme intestinal, de l'activité respiratoire et une sudation, une phase de sédation avec somnolence et dépression. (6,25–30,34)
Cannelle de Chine <i>Cinnamomum cassia</i> Cinnamon (bark) Lauracées Rameaux feuillés (= écorce bcp plus épaisse que celle de la cannelle de Ceylan)	<u>Aldéhydes aromatiques (78-88%)</u> : Trans-cinnamaldéhyde (75-85%) et coumarine (8%) (6,25–29)	<u>P^{étés}</u> : Antiinfectieuse, antibactérienne à très large spectre d'action et à action puissante (98% des bact pathos, CG+ et BG-), antivirale, antifongique (Aspergillus et Candida), ATS +++, tonique et stimulante générale. <u>Indic^o</u> : ATS général, infections ORL, stimulant respiratoire, bronchite, grippe, fatigue (psychique, physique et l'asthénie grippale), prophylaxie et ttt des maladies contagieuses, refroidissement. <i>Emplois : Selon Note</i>	<u>Pharmacod</u> : Au sujet de l'activité antibactérienne : - L'acide cinnamique endommagerait la membrane bactérienne en fonction du degré d'hydrophobicité de celle-ci (48) - Le cinnamaldéhyde inhiberait ou interférerait avec la force protomotrice, la chaîne respiratoire, le transfert d'électrons, l'oxydation de substrats ce qui aboutirait à un découplage de la phosphorylation oxydative, à une inhibition du transport actif, à une	<u>CI</u> : - HE dermocaustique : attention à l'usage cutané, pure sur la peau et les muqueuses et à fortes doses, pouvant entraîner des irritations sévères (sauf si application très localisée sous formes galéniques adéquates) ; ne pas diffuser car irritante pour les muqueuses ; allergisante potentielle. - Personnes hépatosensibles, en cas de gastrite ou d'ulcère gastroduodéal, en cas d'hépatite ou de cirrhose. <u>A éviter</u> : Chez la femme enceinte,

		<p><i>Explicative de l'ANSM 1998 et la Commission E Allemande : mêmes indic° traditionnelles que la Cannelle de Ceylan, malgré une différence notable de composition.</i></p> <p>Anticolibacillaire urinaire, cystite bactérienne, diarrhées, dysenteries, entérocolites infectieuses et spasmodiques, entérotoxémie de l'adulte, action vasculaire puissante (anticoagulante, fluidifiante sanguine) (27) : Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, les indic° pour l'écorce par VO sont : traditionnellement utilisée dans 1° le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence ; 2° dans les asthénies</p>	<p>dépléation en certains métabolites et à une perturbation dans la synthèse d'ARN, d'ADN, de protéines, de lipides et de polysaccharides (49)</p> <p>Pharmacoc : - (50) : chez le rat, le cis-cinnamaldéhyde serait transformé par une isomérase en trans-cinnamaldéhyde qui ensuite par un cycle de β-oxydation donnerait du benzoyl-CoA. Le benzoylCoA conjugué à la glycine produirait de l'acide hippurique qui serait enfin excrété dans les urines. (26,30) : Aldéhyde = grande affinité pour l'albumine. Eugénol : rapidement distribué dans la circulation générale et vers les reins.</p>	<p>allaitante, chez les jeunes enfants < 5ans et chez les personnes à la peau sensibles.</p> <p>Mises en garde et PE : Usage externe : possible mais diluée de 1 à 10%. Per os : accompagnée d'une HE hépatoprotectrice (Romarin ABV ou Citron) et utilisée de façon temporaire ou discontinue. - Eventuelle réaction entre cinnamaldéhyde et substances médicamenteuses possédant une fonction amine primaire.</p> <p>EI / Toxicité : - HE parfois à l'origine de manifestations allergiques comme urticaire, œdème de la face et des lèvres... allergie croisée fréquente chez les sujets allergiques au Baume du Pérou. - HE aussi susceptible de</p>
--	--	--	---	---

		<p>fonctionnelles ; 3° pour faciliter la prise de poids. En Allemagne, selon la monographie de la Commission E du BfArM, l'écorce est utilisée en cas de perte d'appétit, de plaintes dyspeptiques telles que des spasmes modérés du TGI, des ballonnements ou des flatulences.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>provoquer altérations de la muqueuse buccale (inflammation, modifications de l'épithélium, hyperkératose, dysplasie).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parmi les possibles effets secondaires à dose toxique, l'aldéhyde cinnamique peut provoquer des arythmies cardiaques ; ou encore des brûlures oesophagiennes et stomachiques avec torpeur et vertiges. - L'absorption de quantités importantes d'écorces de Cannelle peut entraîner des vomissements. - De fortes doses d'écorce de Cannelle peuvent avoir un effet abortif et être à l'origine des symptômes suivants : méthémoglobinurie, hématurie, albuminurie et néphrite. Après accès spasmodiques,
--	--	--	--

				tachycardie, augmentation du péristaltisme intestinal, de l'activité respiratoire et une sudation, une phase de sédation avec somnolence et dépression. (6,25–30,34)
Citron <i>Citrus limonum</i> Lemon Rutacées Zeste	<u>Monoterpènes :</u> Limonène (54-72% et jusqu'à 80%), β-pinène (7-17%) ; citrals (6,25–29)	<u>P^{étés}</u> : Antiinfectieuse (activateur de globules blancs dans la défense organique, stimule la « leucocytose curative »), antibactérienne (strept+++), ATS +++ (bact sporulées+++), antivirale, stimulant général, fébrifuge. <u>Indic^o</u> : infections respiratoires et ORL (grippe, bronchite aigüe et chronique, otite, sinusite angines, aphonie), états fiévreux ; désinfection de l'air (cabinets médicaux, milieux hospitaliers, crèches) +++ ; périodes de maladies	<u>Pharmacod</u> : ∅ <u>Pharmacoc</u> : - Limonène induit le CYP450. - (25) Citral : complètement et rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal puis distribué à tous les tissus. - (51) : Le limonène est rapidement métabolisé en limonène-1,2-diol, acide périllique, acide dihydroperillique, uroterpénol. Il est « largement » distribué au sein de l'organisme y compris dans le tissu	<u>CI</u> : - Usage cutané à l'état pur - Application cutanée ou administration per os précédant une exposition au soleil (HE très photosensibilisante) <u>Mises en garde et PE</u> : - HE contenant une forte concentration de monoterpènes donc à action révulsive à l'état pur sur la peau et dermoagressive pour la peau et les muqueuses pouvant entraîner rougeurs, irritations et prurit. A diluer dans une HV qui tempèrera l'agressivité des

		<p>contagieuses, prophylaxie et ttt des maladies infectieuses, convalescence, asthénie grippale, céphalées</p> <p>Fluidifiant circulatoire, Vitamin-P-like (action sur la microcirculation, diminution de la perméabilité des capillaires, augmentation de leur résistance), préventive des accidents d'origine hypertensive, antilipémiant, troubles dyspeptiques, litholytique.</p> <p>Indic° dans les « insuffisances » hépatiques, digestives et les coliques néphrétiques.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>adipeux et éliminé dans les urines sous forme de métabolites glucuronidés.</p>	<p>monoterpènes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potentiel important de photosensibilisation. - Potentiel de sensibilisation des citrals. <p><u>EI/Toxicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Photosensibilisation (liée aux dérivés coumariniques) - Produit d'oxydation du limonène serait un allergène potentiel. <p>(6,25–30,34)</p>
<p>Cyprès <i>Cupressus sempervirens</i> <i>var. stricta</i> Mediterranean Cypress Cupressacées Rameaux feuillus à galbules</p>	<p>Monoterpènes : α-pinène (45,5%), δ-3-carène (25,5%).</p> <p>(6,25–29)</p>	<p>P^{étés} : antiinfectieuse, antibactérienne, antivirale, décongestionnante, assainissante de l'atmosphère (// monoterpènes), tonique, immunostimulant,</p>	<p><u>PharmacoD :</u> \emptyset</p> <p><u>PharmacoC :</u> \emptyset</p>	<p><u>CI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de cancer hormono-dépendant car l'HE contient des molécules (cédrol, carvéol, sclaréol) dont la structure est semblable à celle des

		<p>balsamique (simule l'effet d'un baume sur les muqueuses enflammées), antitussive.</p> <p>Indic° : Grippe, tuberculose, pleurésie +++, toux bronchitique, coquelucheuse, spasmodique ou convulsive ou quinteuse, toux sèches, toux d'irritation, trachéite, aphonie, asthénie ++ .</p> <p>Hormone-like, décongestionante veineuse et lymphatique. Indic° dans les varices, l'insuffisance veineuse, hémorroïdes externes et internes.</p> <p>(6,25–34)</p> <p>(27) : Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, on retient 2 indic° par VO et par voie locale pour</p>		<p>hormones sexuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mastoses - Insuffisance rénale <p><u>A éviter</u> :</p> <p>Chez la femme enceinte ou allaitante, pas d'usage prolongé sans avis médical.</p> <p><u>Mises en garde et PE</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HE contenant une forte concentration de monoterpènes donc à action révulsive à l'état pur sur la peau et dermoagressive pour la peau et les muqueuses pouvant entraîner rougeurs, irritations et prurit. A diluer dans une HV qui tempèrera l'agressivité des monoterpènes. <p><u>EI/Toxicité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphrotoxique <p>(6,25–29,31,33,34)</p>
--	--	--	--	---

		les cônes : traditionnellement utilisés dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire.		
Indications Eucalyptus, retrouvées sans distinction de variété :	Affections pulmonaires , bronchites aiguës et chroniques, bronchite grippale, désinfection des habitations, ATS, prévention des épidémies, états fiévreux, grippe, prophylaxie et ttt des maladies contagieuses et des maladies infectieuses, sinusite, toux, toux convulsive ou quinteuse ou spasmodique.			
Eucalyptus mentholé <i>Eucalyptus dives</i> Eucalyptus Myrtacées Feuilles	<u>Monoterpène</u> : (-)- α-phellandrène (30%) ; <u>monoterpénone</u> : pipéritone (40-50%) . (6,25–29)	P^{étés} : anti-catarrhale, mucolytique +++ ; anti-infectieuse, antibactérienne++, ATS général et pulmonaire, stimulant général. Indic^o : Sinusite, otite, bronchite+++, angine cryptique, toux grasse. NB : HE à cétones = au premier rang pour traiter les pathologies avec encombrement respiratoire ou ORL (sinus) par du mucus. (6,25–34)	Pharmacod : - (34) : L'activité mucolytique est due à la présence de cétones (pipéritone). Pharmacoc : - (25) : Cétone (ici pipéritone) = grande affinité pour l'albumine.	CI : - Jeune enfant < 6ans, grossesse (neurotoxique, abortive et effet contracturant), femme allaitante, épilepsie. Mises en garde et PE : - Utilisation ponctuelle et à faible concentration. - Peut être sensibilisante par voie cutanée, nécessite d'être diluée. EI/Toxicité : - Toxicité : les cétones sont toxiques +++ pour tissu nerveux et peuvent être à l'origine d'états convulsifs, coma voire

				<p>décès.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En fonction des voies d'administration, la neurotoxicité peut être plus ou moins importante : per os>voie anale>voie vaginale>voie percutanée>voie aérienne - Le mécanisme de neurotoxicité est le suivant : passage de la barrière hémato-encéphalique, déstructuration des gaines de myéline par action lipolytique, perturbations électriques des neurones avec tropisme bulbaire et médullaire spécifique (phase initiale d'excitation suivie d'une phase de dépression). - Risque cumulatif lors de l'emploi de petites doses sur de longues périodes. - L'intoxication chronique par des doses journalières répétées d'HE cétoniques
--	--	--	--	---

				prises per os peut entraîner des hémorragies gastriques et/ou une insuffisance hépatorenale. (6,25–29,34)
<p>Eucalyptus globuleux <i>Eucalyptus globulus</i> Eucalyptus Myrtacées Feuilles (Feuille entière contient au min 20mL/kg d'HE, et la feuille coupée au min 15mL/kg d'HE (Ph eur 6^{ème} édition)).</p>	<p><u>Oxydes terpéniques :</u> 1,8-cinéole (70-75%) (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : anticatarrhale, expectorante +++ et AI, antispasmodique, mucolytique + (l'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) est l'oxyde monoterpénique le plus répandu. C'est un fluidifiant des sécrétions bronchiques et à ce titre un expectorant et décongestionnant respiratoire, facilitant l'oxygénation du sang), ATS et décongestionnante des voies respiratoires, asséchant pulmonaire, antivirale, antimicrobienne, antibact (staph doré +++, strep, pneumo, coli++ à +++sauf origine urogénitale, kleb), balsamique, fébrifuge, stimulant général.</p>	<p><u>Pharmacod :</u> (25,27,32) - De nombreux auteurs attribuent à l'HE d'eucalyptus (0,05-0,2mL/j) et à l'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (Le 1,8-cinéole stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires). - HE d'eucalyptus passe par « décongestionner » VAS en cas de rhinite mais en fait on ne décèle aucune variation de la résistance au passage de l'air, son</p>	<p><u>CI :</u> - Asthme, épilepsie, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépato-rénal, enfant < 3 ans (toutes voies) et enfant < 12 ans (inhalation), chez la femme enceinte ou allaitante, inflammation du TGI ou des voies biliaires et en cas d'affection hépatique sévère. <u>Mises en garde et PE :</u> - HE asséchante à fortes doses. - Irritation cutanée possible à l'état pur - Limiter son emploi en diffusion et ne pas diffuser seule car HE dangereuse</p>

		<p>Indic° : Rhinopharyngite+++, laryngite, grippe++, otite, sinusite+, bronchite+++, bronchite asthmatiforme, bronchopneumonie+, toux, l'insuffisance respiratoire, en diffusion atmosphérique pour dégager les voies respiratoires, prévention des affections contagieuses et pulmonaires, asthénie.</p> <p>(27) : <i>Selon Note Explicative, pour la feuille d'eucalyptus, par VO et en usage local, l'indic° thérapeutique pouvant être revendiquée est : traditionnellement utilisée au cours des affections bronchiques aiguës bénignes. Pour la seule voie locale, autre indic° possible : traditionnellement utilisée en cas de nez bouché ou de rhume. En Allemagne, selon la</i></p>	<p>action se réduirait sans doute à la stimulation des récepteurs habituellement stimulés par le flux d'air nasal (d'où la sensation de mieux respirer). - Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52). - Evaluation clinique : niveau de preuve de l'efficacité clinique du cinéole et de l'HE d'eucalyptus demeure faible. Selon L'ESCAP cependant : les résultats de 3 essais cliniques tendraient à établir l'effet favorable du cinéole, sécrétolytique et bronchodilatateur, chez patients atteints de pathologies respiratoires obstructives.</p>	<p>pour jeunes enfants, associer à d'autres HE dans un but synergique. - Les préparations à base d'eucalyptus globuleux ne doivent pas être instillées dans le nez, ni appliquées sur le visage des jeunes enfants. Il est recommandé de ne pas introduire de cinéole dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 36 mois et d'en limiter la concentration à 1,12% pour ceux qui sont destinés aux enfants de 3 à 6 ans (ANSM 08/2008). El/Toxicité : - EI : 10 mL d'HE d'eucalyptus peuvent être responsables d'une induction microsomiale hépatique avec brûlures épigastriques, état fébrile, nausées et vomissements, diarrhée (rares),</p>
--	--	--	---	--

		<p><i>monographie de la Commission E du BfArM : feuille d'eucalyptus utilisée dans les inflammations des voies respiratoires. Selon la monographie consacrée à l'HE d'eucalyptus de la Commission E allemande du BfArM, une des indications possible et par voie orale est l'inflammation des voies respiratoires, et par voie locale : en cas de douleurs rhumatismales. EI et CI sont les mêmes que la feuille. HE d'eucalyptus et cinéole entrent dans la composition de spécialités au titre de leurs activités ATS, « décongestionnante des voies respiratoires » ; le cinéole peut être utilisé pour favoriser le passage transcutané d'autres substances.</i></p> <p>(6,25–34)</p>	<p>Pharmacoc :</p> <p>- (25) : Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale.</p>	<p>tachycardie.</p> <p>- Cas d'urticaire, de dermatite de contact et d'irritations cutanées décrites.</p> <p>- Toxicité : Dose toxique : 4mL per os Toxicité aiguë (DL50 per os de 2 à 5g/kg soit une dose létale de 10mL chez l'humain).</p> <p>- En cas de surdosage : somnolences, perte de conscience (effets dose-dépendants), brûlures épigastriques, nausées et vomissements, vertiges, faiblesse musculaire, myosis, sensation de suffocation, cyanose, delirium, convulsions.</p> <p>- Les oxydes terpéniques présentent une potentielle neurotoxicité avec un risque de diminuer le seuil épileptogène.</p> <p>(6,25–29,33,34,53)</p>
--	--	---	---	--

<p>Eucalyptus radié <i>Eucalyptus radiata</i> Eucalyptus Myrtacées Feuilles</p>	<p><u>Monoterpénols</u> : (-)-α-terpinéol (14%) ; <u>Oxydes terpéniques</u> : 1,8-cinéole (62-72%) (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : Antiinfectieuse, antibactérienne ++, antivirale+++, anticatarrhale, expectorante++++, décongestionnant respiratoire, antispasmodique, AI ORL, à visée immunostimulante, énergisante, ATS général et pulmonaire. NB : Les oxydes terpéniques sont d'excellents antiviraux lorsqu'ils sont associés aux alcools terpéniques. Ils sont aussi efficaces en prévention des infections bactériennes. Utilisés dans les écoulements non purulents et irritation de la muqueuse nasale et du larynx. NB : L'HE d'Eucalyptus radié serait plus spécifique des affections des voies respiratoires hautes par opposition à l'HE</p>	<p><u>Pharmacod</u> : (25,27,32) - De nombreux auteurs attribuent à l'HE d'eucalyptus (0,05- 0,2mL/j) et à l'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (Le 1,8- cinéole stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires). - Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52). Pharmacoc : - (25) : Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou</p>	<p><u>CI</u> : - Epilepsie, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépato- rénal, enfant < 3 ans (toutes voies) et enfant < 12 ans (inhalation), chez la femme enceinte ou allaitante, inflammation du TGI ou des voies biliaires et en cas d'affection hépatique sévère. Toxicité : - Les oxydes terpéniques présentent une potentielle neurotoxicité avec un risque de diminuer le seuil épileptogène. (6,25–29,33,34)</p>
--	--	---	--	---

		<p>d'Eucalyptus globuleux.</p> <p>Indic° : épidémies virales dites infantiles, rhume, rhinite, rhinopharyngite, grippe +++, otites (séreuses +), sinusite, bronchite+++, toux+++ (grasse), asthme surinfecté et purulent bronchique, s'emploie en préventif en période d'endémie virale, asthénie. Conjonctivité, iridocyclite. Tonique hépatique indiqué pour améliorer la tolérance de certaines HE, les insuffisances fonctionnelles hépatiques et les excès alimentaires.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale.</p>	
<p>Gaulthérie couchée <i>Gaultheria procumbens</i> Wintergreen Ericacées Feuilles</p>	<p><u>Esters aromatiques</u> : salicylate de méthyle (99%) (6,25–29)</p>	<p>P^{étés} : Antispasmodique, vasodilatatrice, fluidifiante sanguine, AI +++, antalgique, antirhumatismale, hépatostimulante</p>	<p>Pharmacod : ∅</p> <p>Pharmacoc : ∅</p>	<p>CI : Femme enceinte et allaitante, jeune enfant (<7ans), patient sous traitement anticoagulant ou contre-indiqués aux substances salicylées, ne se diffuse pas, ne s'utilise</p>

		<p>Indic° : Douleurs musculaires, tendinite, crampes et contractures musculaires, arthrose, arthrite ; épicondylite, polyarthrite rhumatoïde, hypertension, céphalées.</p> <p>(25,27-29)</p>		<p>pas per os.</p> <p>EI/Toxicité : - Irritation cutanée possible à l'état pur. - Symptômes d'une intoxication sont similaires à ceux de l'intoxication salicylée : 1mL de salicylate de méthyle équivalent à 1,4g d'acide acétylsalicylique.</p> <p>(25,27-29)</p>
<p>Gingembre <i>Zingiber officinale</i> Ginger Zingibéracées Rhizome (= contient au min 15mL/kg d'HE (Ph eur 6^{ème} édition))</p>	<p>Sesquiterpènes (30 à 70%) : zingibérène (30%), (-)-β-sesquiphellandrène (2 à 12%), (+)-ar-curcumène β-bisabolène.</p> <p>(6,25-29)</p>	<p>P^{étés} : Antalgique, anticatharrhale, expectorante. Tonique digestive, stomachique, carminative (stimule la sécrétion gastrique et le péristaltisme intestinal) ; action antiémétique (mal des transports, grossesse, nausées et vomissements post-opératoires, ou induits par certaines chimiothérapies) ;</p>	<p>Pharmacod : ∅ Pharmacoc : ∅</p>	<p>CI : Par mesure de précaution, chez la femme enceinte (notamment durant les 3 premiers mois) ou allaitante, en cas de traitement par anticoagulants oraux ou antiagrégant (activité <i>in vitro</i> inhibitrice sur la synthèse du thromboxane et l'agrégation plaquettaire). Uniquement sur avis</p>

		<p>antilipémiant ; AOX ; AI.</p> <p>Indic^o : Rhinite virale, toux, bronchites catarrhales chroniques. Dyspepsie, inappétence, météorisme, nausées et vomissements, douleurs articulaires et rhumatismales.</p> <p>(27) : Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, l'indication thérapeutique per os pour le rhizome de gingembre est : traditionnellement utilisé dans le mal des transports. Selon la monographie allemande de la Commission E du BfArM, le rhizome de gingembre est utilisé en cas de dyspepsie et pour la prévention du mal des transports.</p> <p>(25–29,32)</p>		<p>médical en cas de calculs biliaires</p> <p>Mises en garde et PE : - A fortes doses, la consommation per os d'HE peut conduire à des irritations stomachales. - Des allergies de contact ont été rapportées.</p> <p>EI/Toxicité : EI : des plaintes de brûlures gastriques, de gênes abdominales et de céphalées ont été rapportées.</p> <p>(25–29,32)</p>
--	--	--	--	---

<p>Giroflier <i>Eugenia caryophyllus</i> Clove Myrtacées Boutons floraux (= contient au min 150mL/kg d'HE (Ph eur 6ème édition)).</p>	<p><u>Esters</u> : acétate d'eugényle (22,07%) ; <u>Phénols</u> : eugénol (70-80%) (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : antiinfectieuse, antibactérienne très puissante à large spectre d'action (BG+ et BG-)+++ , antivirale+++ , antifongique, antiparasitaire, ATS , AI, inhibiteur de la synthèse de prostaglandines et du chimiotactisme des leucocytes, stimulante générale +++, antalgique, anesthésique local. NB : les phénols sont parmi les plus puissants anti-infectieux. Ils ont un effet excellent comme antiviral, antibactérien, antiparasitaire et antifongique et immunostimulant. Leur puissance est due à la présence du noyau benzène.</p> <p><u>Indic^o</u> : Infections bactériennes et virales respiratoires : sinusite, bronchite aiguë ou chronique ou asthmatiforme, grippe, infections buccales</p>	<p><u>Pharmacod</u> :</p> <p>- (54) : l'eugénol a la capacité de rompre la membrane plasmique des bactéries, il est capable notamment de pénétrer à travers la membrane des BG-, d'altérer la structure cellulaire et d'être à l'origine de la fuite de composants intracellulaires essentiels.</p> <p>- (55) : l'eugénol désintègre la membrane bactérienne, augmente sa perméabilité et sa sensibilité à des détergents comme le Triton X ou encore le SDS.</p> <p><u>Pharmacoc</u> :</p> <p>(25,34)</p> <p>- Les phénols sont bien assimilés par voie orale.</p> <p>- L' eugénol : rapidement distribué dans la circulation générale et vers les reins.</p>	<p><u>CI</u> :</p> <p>- femme enceinte, allaitante, enfants < 7ans, personnes à la peau sensibles, personnes hépatosensibles, en diffusion atmosphérique car irritante pour les muqueuses.</p> <p><u>Mises en garde et PE</u> :</p> <p>- Voie externe : possible mais dilution jusqu' à 20% max. Les HE phénolées ne doivent pas être appliquées pures sur la peau et les muqueuses car elles peuvent provoquer des irritations sévères.</p> <p>- Per os : toujours accompagnée d'une HE hépatoprotectrice : Romarin ABV (acétate de bornyle et verbénone) ou Citron jaune, et utilisée de façon temporaire ou discontinue.</p>
---	--	--	--	---

		<p>(infection dentaire, odontalgie), asthénie physique et intellectuelle, prophylaxie et ttt des maladies contagieuses et des maladies infectieuses.</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, en usage, parmi les indications retenues : HE traditionnellement utilisée comme antalgique dans les affections de la cavité buccale, et/ou du pharynx (collutoire, pastille), dans le ttt symptomatique des troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence. En Allemagne, selon la monographie de la Commission E du BfArM : bouton floral du giroflier utilisé en cas d'inflammation des muqueuses de la bouche ou</i></p>	<p>L'eugénol est rapidement métabolisé et excrété, majoritairement conjugué et très faiblement époxydé.</p> <p>- Les esters comme l'acétate d'eugényle ont une grande affinité pour l'albumine.</p>	<p>EI/Toxicité :</p> <p>- EI : A plus fortes doses, la capacité de détoxification du foie est dépassée, l'HE et l'eugénol conduisent à des dommages hépatiques.</p> <p>- Toxicité : Comme toute HE phénolée : potentiel hépatotoxique. Le mécanisme d'hépatotoxicité liée à l'eugénol est le même que celui du paracétamol : en cas d'ingestion massive d'eugénol par voie orale, le système de sulfoconjugaison est rapidement saturé, on assiste à la formation d'un intermédiaire réactif qui ne peut plus être détoxifié, dans ce cas l'acétylcystéine peut servir d'antidote (56) Par voie générale et à forte dose (0,5mL/kg) : HE</p>
--	--	---	---	---

		<p><i>du pharynx.</i></p> <p>Entérocolite virale ou spasmodique, cystites, salpingite, métrites.</p> <p>Puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (réduit <i>in vitro</i> la formation de thromboxane A2), p^{étés} carminatives, cholérétique, effet spasmolytique (par blocage des canaux calciques)</p> <p>(6,25–34)</p>		<p>toxique notamment chez le jeune enfant (dépression du SNC, nécrose hépatocellulaire, convulsions et/ou troubles majeurs de la coagulation).</p> <p>A 1g/j : phénomènes toxiques et au-delà : troubles graves des centres nerveux supérieurs.</p> <p>(6,25–29,33)</p>
<p>Laurier noble <i>Laurus nobilis</i> Laurel Lauracées Feuilles</p>	<p><u>Monoterpénols</u> : (-)-linalol (8-16%) ; <u>oxydes terpéniques</u> : 1,8-cinéole (35-45%).</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : anticatarrhale, expectorante +++, légèrement mucolytique (écoulements non purulents), antiinfectieuse, bactéricide (staph+, strep+, entéro, gono+, pneumo, coli, kleb+, flore associée à fusospires), viricide puissante, antifongique, analgique puissante +++) et antinévralgique très efficace, tonique physique et mental, immunostimulant.</p>	<p><u>Pharmacod</u> :</p> <p>(25,27,34)</p> <p>- L'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) aurait des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++) (il stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires).</p>	<p><u>CI</u> :</p> <p>Femme enceinte et allaitante, enfant < 3ans, épilepsie ou antécédant de convulsions, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépatorénal.</p> <p><u>Mises en garde et PE</u> :</p> <p>- Usage transcutané modéré car sensibilisation de type allergique</p>

		<p>Indic° : Grippe +++ (en association), infections ORL+ (sinusite...) et bronchiques, asthme surinfecté, inflammation et infections buccales (stomatite, aphotose, odontalgie), irritations de la muqueuse nasale et du larynx, fatigue.</p> <p>(27) : Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, l'indication thérapeutique pour la feuille de Laurier commun est : traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence.</p> <p>Tonique digestif, AOX modéré, arthrite. (6,25–34)</p>	<p>- Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52).</p> <p>Pharmacoc : (25)</p> <p>- Le linalol serait transformé en acide</p> <p>- Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale</p>	<p>possible.</p> <p>EI/Toxicité :</p> <p>- EI : Présence de lactones sesquiterpéniques avec groupement méthyle exocyclique présentant un potentiel de sensibilisation + réactions croisées possibles avec autres Astéracées.</p> <p>- Dermatitis après contact cutané avec HE.</p> <p>- Toxicité : les oxydes terpéniques présentent une potentielle neurotoxicité avec un risque de diminuer le seuil épileptogène (6,25–29,33,34)</p>
--	--	--	--	--

<p>Indications LavandeS retrouvées sans distinction de variété :</p>	<p>Affections pulmonaires, des voies respiratoires, ATS, bronchite aigüe et chronique, céphalées, désinfection des habitations et salles publiques, grippe, prophylaxie et ttt des maladies infectieuses, sinusite, toux convulsive ou quinteuse ou spasmodique, analgésique, bactéricide interne et externe, modificateur des sécrétions bronchiques (béchique).</p> <p>Employé dans : maladies infectieuses, affection des voies respiratoires, grippe, bronchite, affections pulmonaires. (6,25–34)</p>			
<p>Lavande aspic <i>Lavandula latifolia</i> <i>cineolifera</i> Lavender Lamiacées Sommités fleuries</p>	<p><u>Monoterpénols</u> : (-)-linalol (2,5-5,5%) ; <u>Oxydes terpéniques</u> : 1,8-cinéole (25-38%) ; <u>Cétones terpéniques</u> : (+)-camphre (6-16%)</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : cicatrisante +++++, anticatarrhale, expectorante+++ , mucolytique, AI, antiinfectieuse, bactéricide (surtout staph doré), viricide +++, fongicide, antalgique, analgésique, tonique général, immunostimulante, ATS général et pulmonaire.</p> <p><u>Indic^o</u> : sinusites, rhinite, laryngite, trachéite et bronchite virales, toux quinteuses+++ , otites séreuses, céphalées, asthénie.</p> <p>Brûlures sévères (en 1^{ère} intention++++) Entérocolite virale</p> <p>(6,25–34)</p>	<p><u>Pharmacod</u> : (25,27,34)</p> <p>- L'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) aurait des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (il stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires).</p> <p>- Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52).</p>	<p><u>CI</u> : Femme enceinte (effet abortif et contracturant), allaitante, jeunes enfants, épilepsie ou antécédant de convulsions, en cas de de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépato-rénal, ne pas diffuser, pas d'usage prolongé.</p> <p><u>EI/Toxicité</u> :</p> <p>Toxicité du camphre :</p> <p>- En cas d'inhalation légère : diminution de la fréquence de respiration, ralentissement du rythme cardiaque.</p> <p>- En cas d'inhalation de fortes doses : goût sucré dans la bouche, irritation</p>

			<p>Pharmacoc : (25,26)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le linalol serait transformé en acide. - Les cétones (ici : camphre) ont grande affinité pour l'albumine. La voie métabolique principale du camphre est la suivante : oxydation en 5- et 3-hydroxycamphre puis réduction en 2,5-bornanédione (voies mineures : transformation du camphre en bornéol et isobornéol). - Le camphre peut pour des doses $\geq 300\text{mg/kg}$ de poids corporel augmenter l'activité du CYP 450, du CYP b5, de l'arylhydrocarbone hydroxylase et de la glutathion S-transférase. - Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé 	<p>de la gorge, maux de tête, nausées et vomissements, anxiété, confusion, tics convulsifs des muscles faciaux, spasticité, convulsions épileptiformes, coma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'ingestion de doses toxiques : sensation de chaleur, nausées et vomissements, maux de tête, anxiété, confusion, tremblements, spasticité, convulsions épileptiformes, coma, mort. - DL50 camphre = 1,47 g/kg - Les cétones sont toxiques +++ pour le tissu nerveux et peuvent être à l'origine d'états convulsifs, coma voire décès. - En fonction des voies d'administration, la neurotoxicité peut être plus ou moins importante : per os>voie anale>voie
--	--	--	---	--

			<p>par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale</p>	<p>vaginale>voie percutanée>voie aérienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le mécanisme de neurotoxicité est le suivant : passage de la barrière hémato-encéphalique, déstructuration des gaines de myéline par action lipolytique, perturbations électriques des neurones avec tropisme bulbaire et médullaire spécifique (phase initiale d'excitation suivie d'une phase de dépression). - Risque cumulatif lors de l'emploi de petites doses sur de longues périodes. - L'intoxication chronique par des doses journalières répétées d'HE cétoniques prises per os peut entraîner des hémorragies gastriques et/ou une insuffisance hépatorénale. <p style="text-align: right;">(6,25–29,33,34)</p>
--	--	--	--	---

<p>Lavande vraie <i>Lavandula angustifolia</i> Lavender Lamiacées Sommités fleuries (=fleur séchée, contient au minimum 13mL/kg d'HE (Ph eur 6^{ème} édition)).</p>	<p><u>Monoterpénols</u> : (-)-linalol (32-42%) ; <u>Esters</u> : acétate de linalyle (42-52%) (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : AI, antalgique++, cicatrisante, antiinfectieuse variable (staph doré)+, antimicrobienne, ATS général et pulmonaire, « anti-grippe », spasmolytique puissante (toux et asthme)</p> <p><u>Indic^o</u> : grippe, asthénie, affections des voies respiratoires, maux de gorge.</p> <p>Dépressive du SNC (neurodépressive à fortes doses chez les rongeurs), anticonvulsivante, antispasmodique puissante, calmante, sédative, décontractante musculaire, hypotensive. Indic^o dans le nervosisme (spasmes du plexus solaire), les insomnies ou troubles mineurs du sommeil (l'odeur notamment favoriserait le sommeil chez</p>	<p><u>Pharmacod</u> : Ø</p> <p><u>Pharmacoc</u> : Ø</p>	<p><u>CI</u> : - (53) : Utilisation per os durant la grossesse (éménagogue et abortive) <u>A éviter</u> : femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants par manque de données. <u>Mises en garde et PE</u> : - Dermites et allergies de contact ont été signalées à plusieurs reprises. - Réaction allergique possible. <u>EI/Toxicité</u> : - DL50 = 5g/kg (6,25–29,33,34,36)</p>
---	--	--	---	---

		<p>l'homme), l'anxiété... ainsi que dans les dermatoses infectieuses, allergiques, cicatricielles et les prurits ++.</p> <p>(27) : <i>En France, d'après la Note Explicative de l'ANSM 1998, pour la fleur et la sommité fleurie de lavande : une seule indication per os est traditionnellement utilisée dans le ttt des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ; en usage local, parmi les indications possibles : en cas de nez bouché ou de rhume, pour le ttt des petites plaies après lavage abondant, en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers.</i></p> <p><i>Selon la monographie allemande de la Commission E du BfArM, la</i></p>		
--	--	---	--	--

		<p><i>fleur et l'HE sont utilisées en cas de nervosité et d'insomnie, de problèmes gastro-intestinaux d'origine nerveuse, et en bains pour les troubles fonctionnels de la circulation.</i></p> <p>(6,25–34)</p>		
<p>Marjolaine à coquilles Origanum majorana Marjoram Lamiacées Sommités fleuries</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : α- et γ-terpinènes (6-8% et 14-20%) ; <u>monoterpénols</u> : (+)-terpinène-1-ol-4 (14-22%)</p> <p>(6,25–29)</p>	<p>P^{étés} : antiinfectieuse, antibactérienne (bactéricide puissante, active sur les CG+ : staph doré, pneumo et sur colibacille), ATS++, antalgique++, AI, tonique général, anti-asthénique, expectorante, antispasmodique.</p> <p>Indic^o : pulmonaire (dyspnée), toux spasmodiques, infections : respiratoires (coryza, rhinite, rhino-sinusite, bronchite, otite, laryngite, trachéite, coqueluche), fatigue générale, surmenage.</p> <p>(27) : <i>Selon la Note explicative de l'ANSM 1998,</i></p>	<p>(27) : <i>On ne sait à peu près rien de sa pharmacologie, son intérêt thérapeutique n'a fait l'objet d'aucune évaluation.</i></p>	<p>CI : femme enceinte ou allaitante.</p> <p>Mises en garde et PE :</p> <p>- A diluer par voie cutanée.</p> <p>EI/Toxicité :</p> <p>- DL50 = 5g/kg</p> <p>(6,25,28,29)</p>

		<p><i>les indic° thérapeutiques pour la fleur et la sommité fleurie sont par VO : « traditionnellement utilisées au cours des affections bronchiques aiguës bénignes » et dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence ; et par voie locale : en cas de nez bouché, de rhume.</i></p> <p>P^{étés} apéritives et digestives Indic° dans les infections digestives également (diarrhées, entérocolites), et les algies (névralgies, algies rhumatismales). (6,25–34)</p>		
<p>Marjolaine sylvestre <i>Thymus mastichina</i> Marjoram Lamiacées Sommités fleuries</p>	<p><u>Monoterpénols</u> : linalol (10-20%) ; <u>Oxydes terpéniques</u> : 1,8-cinéole (55-75%) (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : anticatarrhale, expectorante (par stimulation des glandes à mucine), décongestionnante bronchopulmonaire +++, antalgique, antiinfectieuse,</p>	<p><u>PharmacoD</u> : (25,27,34) - L'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) aurait des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium</p>	<p><u>CI</u> : aucune connue aux doses physiologiques.</p>

		<p>antibactérienne, ATS.</p> <p>Indic° : affections ORL (sinusite...), bronchite catarrhale+++ , bronchite virale.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (il stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires).</p> <p>- Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52).</p> <p>Pharmacoc : (25,26)</p> <p>- Le linalol serait transformé en acide.</p> <p>- Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale</p>	
--	--	--	---	--

<p>Menthe poivrée <i>Mentha x piperita</i> (= hybride de <i>M. aquatica</i> L. et <i>M. spicata</i> L.) Peppermint Lamiacées Partie aérienne</p>	<p><u>Monoterpénols</u> : (-)-menthol (38-48%) ; <u>Monoterpénones</u> : (-)-menthone (20-30% et jusqu'à 65%).</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : Anti-infectieuse, bactéricide, viricide (antiamaryle+++), fongicide, tonique et stimulante+++ , un peu excitante, ATS général (//menthol), anticatarrhale, expectorante, mucolytique, décongestionnante nasale (La fraîcheur du menthol donne l'impression de mieux respirer), antalgique, anesthésique.</p> <p><u>Indic^o</u> : rhinite, sinusite, otite (otalgie++), laryngite, grippe, affections pulmonaires, bronchite chronique (favorise l'expectoration), maux de tête et névralgie (//menthe et menthol), asthénie physique et mentale</p> <p>Tonique et stimulante : cardiotonique, hypertensive, utérotonique, entérotonique, stimulante digestive (carminative, antivomitiv, stomachique, hépatotonique,</p>	<p><u>Pharmacod</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les effets anesthésiants et antalgiques résultent de la vasoconstriction provoquée par le menthol à l'origine d'une sensation de froid. - Le menthol est présenté comme décongestionnant nasal mais l'expérience a démontré qu'il s'agit d'une impression purement subjective // sensation de fraîcheur // stimulation des thermorécepteurs de la cavité nasale ; elle stimule aussi un refroidissement par une action au niveau des canaux calciques. - Sur la peau : menthol produit sensation de froid. - (57) : l'HE de menthe poivrée et le menthol ont démontré in vitro un effet anti-plasmide (proche de 100% pour le menthol) en inhibant la réplication du 	<p><u>CI</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quelles que soient les voies d'administration chez l'enfant < 30mois, usage externe sauf très localisé (front, tempes et lobes des oreilles) : en aucun cas sur de grandes surfaces (risque de réaction glacée) ni directement sur la muqueuse nasale et la poitrine de jeunes enfants ; chez la femme enceinte (//menthone : abortive) ou allaitante, en cas d'obstruction des voies biliaires, d'inflammation de la vésicule biliaire et d'atteinte hépatique grave, reflux gastro-oesophagien sévère, hernie hyatale, épilepsie, antécédant de convulsions. <p><u>Mises en garde et PE</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation par voie cutanée réservée à l'adulte de plus de 18 ans.
---	--	--	---	---

		<p>cholagogue, cholérétique, pancréatostimulante), effet inhibiteur sur les processus d'absorption et de sécrétion au niveau de la muqueuse intestinale)</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, pour la feuille et la sommité fleurie, les indic^o per os sont :</i> <i>traditionnellement utilisées dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique</i> <i>lenteur à la digestion, éructations, flatulence, comme ttt adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique et en usage local, on retrouve les indic^o suivantes :</i> <i>traditionnellement utilisées comme ttt d'appoint</i></p>	<p>plasmide chez E.coli (plasmide responsable de la résistance de E.coli aux antibactériens).</p> <p><u>Pharmacoc :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les cétones (ici menthone) auraient une grande affinité pour l'albumine. - (58) : le L-menthol serait détecté dans le sang seulement 5 min après son absorption per os. 37 à 116mg de menthol (après consommation de 180mg d'HE) seraient excrétés dans les urines après 14h. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas introduire de menthol dans produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 36 mois et limiter la concentration à 4,5% pour ceux destinés aux enfants de 3 à 6 ans. - Le menthol est un allergène potentiel : réactions croisées avec térébenthine, baume du Pérou et Thymol. - HE dermocaustique et agressive pour les yeux. <p><u>EI/Toxicité :</u></p> <p>EI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fortes doses d'HE : céphalées, aigreurs d'estomac, bradycardie, tremblements musculaires et ataxie. - Risque d'apnée, bronchospasme ou spasme laryngé chez les personnes sensibles (effet lié au menthol sur glotte de l'enfant)
--	--	---	---	---

		<p><i>adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le ttt des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes, en cas de nez bouché et de rhume et comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (collutoire, pastille).</i></p> <p><i>En Allemagne, la monographie de la Commission E du BfArM retient en usage interne : états spastiques inconfortables du tractus digestif supérieur et des voies biliaires, côlon irritable, catarrhe des voies respiratoires, inflammations de la muqueuse buccale.</i></p> <p><i>Au niveau européen : la monographie communautaire liste des</i></p>		<p>- Aux doses habituelles, rares EI de l'HE : brûlures œsophagiennes, nausées, rash cutané, maux de tête, brûlures péri-anales, bradycardie, tremblements musculaires, ataxie (//overdose), douleurs musculaires, irritations cutanées, vision floue et plus rares encore des néphrites interstitielles et une insuffisance rénale aigüe.</p> <p>- Chez certains sujets : pourrait déclencher ou amplifier troubles gastro-intestinaux.</p> <p>Toxicité :</p> <p>- A hautes doses, la menthone est excito-stupéfiante et hypertensive.</p> <p>- Ingestion de fortes doses d'HE : douleurs abdominales, nausées et vomissements, vertiges, ataxie, convulsions,</p>
--	--	---	--	--

		<p><i>indic° traditionnelles comme toux et rhume entre autres et 2 indic° bien établies : spasmes et algies abdominales, flatulence, syndrome du côlon irritable (VO) et en cas de céphalée (voie cutanée)</i></p> <p>Spasmolytique digestive (inhibe de façon non compétitive les contractions du muscle lisse intestinal induites par divers agonistes ou par dépolarisation (EMA) ; pour d'autres auteurs : réduit l'influx du calcium extracellulaire, l'HE et le menthol réduisent la fixation de ligands spécifiques des canaux calciques et au niveau neuronal, inhibent la capture du calcium induite par dépolarisation), syndrome du colon irritable</p> <p>(6,25–34)</p>		<p>somnolence puis coma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez jeunes enfants et nourrissons : utilisation directe de gouttes par voie nasale ou sur visage peut causer asphyxie par spasme de la glotte (réflexe nerf trijumeau = réflexe de Kratschmer), dyspnée, convulsions et coma, et par application locale a provoqué évanouissements instantanés - Applications sur le nombril des nouveaux-nés : risque de collapsus cardiovasculaire brutal. Cas de détresse respiratoire aigüe avec cyanose et arrêt respiratoire (même remarque avec pommades et autres formes pour voie locale à base de menthol). - Menthol : effets à très fortes doses (200-800 mg/kg) chez le rat au
--	--	---	--	---

				<p>niveau du foie (augmentation pondérale) et des hépatocytes (vacuolisation).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les cétones sont toxiques +++pr tissu nerveux et peuvent être à l'origine d'états convulsifs, coma voire décès. - En fonction des voies d'administration, la neurotoxicité peut être plus ou moins importante : per os>voie anale>voie vaginale>voie percutanée>voie aérienne - Le mécanisme de neurotoxicité est le suivant : passage de la barrière hémato-encéphalique, déstructuration des gaines de myéline par action lipolytique, perturbations électriques des neurones avec tropisme bulbaire et médullaire spécifique (phase initiale d'excitation
--	--	--	--	---

				<p>suivie d'une phase de dépression).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque cumulatif lors de l'emploi de petites doses sur de longues périodes. - L'intoxication chronique par des doses journalières répétées d'HE cétoniques prises per os peut entraîner des hémorragies gastriques et/ou une insuffisance hépatorénale. <p>(6,25–29,33,34,36,59)</p>
<p>Myrte <i>Myrtus communis</i> Myrtle Myrtacées Rameaux feuillés</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : α-pinène (24-25%), limonène (8-15%) ; <u>Oxydes terpéniques</u> : 1,8-cinéole (45%) ; <u>Esters</u> : acétate de myrtényle (15-20%).</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : anticatarrhale, expectorante+++ , décongestive (broncho-pulmonaire), antiinfectieuse+, tonique musculaire.</p> <p><u>Indic^o</u> : grippe, bronchite, toux grasse, sinusite, angines (à klebsielles, staph, candida-inconstant), otites séreuses, rhume, refroidissement, traite les affections profondes sur les gros troncs pulmonaires et la</p>	<p><u>Pharmacod</u> : (25,27,34) - L'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) aurait des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (il stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires). - Cinéole inhiberait <i>in</i></p>	<p><u>CI</u> : Femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants, épilepsie ou antécédent de convulsions, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépatorénal.</p> <p><u>EI/Toxicité</u> : Toxicité : les oxydes terpéniques présentent une potentielle neurotoxicité avec un risque de diminuer</p>

		trachée, courbatures, crampes... (6,25–34)	<i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52). Pharmacoc : (25,26) - Les esters (ici acétate de myrtényle) ont une grande affinité pour l'albumine. - Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale	le seuil épiléptogène. (6,25–29,33,34)
Niaouli <i>Melaleuca quinquenervia</i> Broad-leaved paperbark Myrtacées Feuilles (fraîches)	<u>Monoterpénols</u> : (-)-α-terpinéol (9-14%) ; <u>Sesquiterpénols</u> : viridiflorol (6-15%) ; <u>Oxydes terpéniques</u> : 1,8-cinéole (38-58%) (6,25–29)	P^{étés} : anti-infectieuse, antibactérienne sélective (peu ou pas active sur les entérobactéries, mais active à très active sur les CG+, staph doré++++, pneumo+, strep β -hém gr A+++), analgésique, antivirale puissante+++ (incluant les virus lents), ATS général et bronchique,	Pharmacod : (25,27,34) - L'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) aurait des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (il	CI : Femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants (et notamment pas d'applications sur le visage et sur le nez), épilepsie ou antécédent de convulsions, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole

		<p>fébrifuge, anticatarrhale, expectorante+++ , balsamique, antifongique, AI+ (diminue A-1-glob), immunostimulante, analgésique.</p> <p>Décongestionnante veineuse (varices, hémorroïdes), Oestrogène-like, protectrice cutanée (radiodermite), antihypertensive</p> <p>Indic° : infection respiratoire catarrhale chronique, bactérienne ou virale, coqueluche, grippe, sinusite++, rhinopharyngite, otite, coryza, laryngite, trachéite, bronchite+++, prévention des épidémies. En diffusion atmosphérique : dégage les voies respiratoires.</p> <p>(27) : <i>En Allemagne, selon la monographie de la Commission E du BfArM : HE de Niaouli utilisée en</i></p>	<p>stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires).</p> <p>- Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52).</p> <p>Pharmacoc : (25,26)</p> <p>- Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale</p>	<p>est un tonique hépatorenal, en cas de maladies inflammatoires du TGI, des voies biliaires et d'hépatopathies.</p> <p>EI/Toxicité : Toxicité :</p> <p>- 10 mL de Méléleuca peuvent être responsables d'une induction microsomiale hépatique avec brûlures épigastriques, états fébriles, nausées, vomissements, tachycardie // 1,8-cinéole.</p> <p>- les oxydes terpéniques présentent une potentielle neurotoxicité avec un risque de diminuer le seuil épileptogène.</p> <p>- Toxicité aiguë : DL50 per os est de 1 à 2g HE/kg.</p> <p>(6,25–29,33,34)</p>
--	--	--	--	--

		<i>cas d'encombrement des voies respiratoires.</i> (6,25–34)		
Orange <i>Citrus sinensis</i> Orange Rutacées Zestes	<u>Monoterpènes</u> : (+)- limonène (49%) . (6,25–29)	<u>P</u> ^{étés} : ATS ++ <u>Indic</u> ^o : désinfection des locaux++, désinfection atmosphérique. (6,25–34)	<u>Pharmacod</u> : ∅ <u>Pharmacoc</u> : - Limonène induit le CYP 450. - (51) : Le limonène est rapidement métabolisé en limonène-1,2-diol, acide périllique, acide dihydroperillique, uroterpénol. Il est « largement » distribué au sein de l'organisme y compris dans le tissu adipeux et éliminé dans les urines sous forme de métabolites glucuronidés.	<u>CI</u> : - Usage cutané à l'état pur - Application cutanée ou administration per os précédant une exposition au soleil (HE très photosensibilisante) <u>A éviter</u> : durant les 3 premiers mois de la grossesse. <u>Mises en garde et PE</u> : - HE contenant une forte concentration de monoterpènes donc à action révulsive à l'état pur sur la peau et dermoagressive pour la peau et les muqueuses pouvant entraîner rougeurs, irritations et prurit. A diluer dans une HV qui tempèrera l'agressivité des monoterpènes. - Potentiel important de

				<p>photosensibilisation. - Réaction allergique possible. <u>EI/Toxicité :</u> - Photosensibilisation (liée aux dérivés coumariniques) - Produit d'oxydation du limonène serait un allergène potentiel. (6,25–30,34)</p>
<p>Origan compact <i>Origanum compactum</i> Compact oregano Lamiacées Sommités fleuries</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : γ-terpinène (12-20%), paracymène (9-26%) ; <u>Phénols</u> <u>monoterpéniques</u> : carvacrol (major. 26-45%), thymol (9-30%) (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : antiinfectieuse très puissante à zone d'action étendue (respiratoire, oro-intestinale, uro-génitale, nerveuse, sanguine, lymphoganglionnaire) et à large spectre d'action (bactéricide +++, mycobactéricide+++, fongicide+++, viricide++, parasiticide+++); ATS des voies respiratoires, expectorant, tonique, stimulante générale, immunostimulante. Indic^o: rhino-broncho-</p>	<p><u>Pharmacod :</u> - Le thymol et le carvacrol, molécules hydroxyliques, sont bactéricides en détruisant la membrane cellulaire bactérienne. La destruction de cette membrane provoque une distorsion de la structure physique de la cellule bactérienne, modifie sa perméabilité entraînant l'exclusion de composants essentiels. In vitro, ils ont une action bactériostatique à des concentrations 2 à 4 fois inférieures à celle du</p>	<p><u>CI :</u> - Usage cutané sauf très localisé (dermocaustique), ne se diffuse pas, femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants, en cas de gastrite, d'ulcère gastroduodéal, d'hépatopathies, de cirrhose. <u>Mises en garde et PE :</u> - A associer à une HE hépatoprotectrice (citron, carotte, thym vulgaire à thujanol, romarin officinal à verbénone) et à utiliser de façon temporaire ou</p>

		<p>pneumopathie infectieuse+++ , infections bactériennes et virales des sphères ORL et pulmonaire, rhinite, oropharyngite, asthénie, sinusite, angine, bronchite, grippe, toux convulsive ou quinteuse ou spasmodique.</p> <p>Entérocoites, dysenteries, néphrites, cystites.</p> <p>(27) : <i>Selon Note Explicative de l'ANSM 1998, les 2 indic° pour les sommités fleuries et par VO sont : traditionnellement utilisées dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence et au cours des affections bronchiques aiguës bénignes et pour la voie locale, les 3 indic° sont :</i></p>	<p>linalol.</p> <p>(60) : le carvacrol a une puissante activité microbienne, il est capable de détruire la membrane externe des BG-, ce qui entraîne la libération de lipopolysaccharides et augmente la perméabilité de la membrane à l'ATP.</p> <p>- P-cymène et γ-terpinène sont aussi capables de rompre la membrane bactérienne.</p> <p>Pharmacoc :</p> <p>- Carvacrol = monophénol terpénique, soit sulfoconjugué, soit glycuconjugué au niveau hépatique avant élimination urinaire, soit encore méthylé.</p> <p>- Thymol et carvacrol : rapidement distribués dans la circulation générale et vers les reins.</p> <p>- La détoxification</p>	<p>discontinue.</p> <p>- Dermocaustique, l'HE doit être diluée dans une huile végétale sans dépasser une concentration de 20 %. L'application doit se limiter à une zone peu étendue.</p> <p>- Les HE phénolées ne doivent pas être appliquées pures sur la peau et les muqueuses car elles peuvent provoquer des irritations sévères.</p> <p>EI/Toxicité :</p> <p>Toxicité :</p> <p>- Cette HE est hépatotoxique à dose élevée.</p> <p>- De plus, à doses élevées (> 500 mg/24 h), le traitement ne doit pas dépasser 3 semaines consécutives.</p> <p>- Pour les faibles doses (100 mg/jour), le traitement peut être prolongé sur de plus</p>
--	--	--	---	--

		<p><i>comme ttt d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le ttt des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes, comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx et en cas de nez bouché ou de rhume.</i></p> <p>(6,25-34)</p>	<p>hépatique du paracymène (monoterpène à noyau benzénique) se fait par hydroxylation grâce au CYP 450 microsomiale.</p> <p>(25,26,34)</p>	<p>longues périodes.</p> <p>(6,25-29,33,34)</p>
<p>Palmarosa <i>Cymbopogon martinii</i> Palmarosa Poacées Parties aériennes</p>	<p><u>Alcools monoterpéniques</u> (80-95%) : géraniol (70-80%) ; <u>Esters terpéniques et aliphatiques</u> : acétate de géranyle (5-20%).</p> <p>(6,25-29)</p>	<p>P^{étés} : antimicrobienne, antibactérienne majeure à large spectre d'action +++ (le géraniol serait le plus antiinfectieux des monoterpénols), antivirale+++ , antifongique, immunostimulante, tonique, antalgique.</p> <p>Indic^o : Rhinopharyngite, sinusite,</p>	<p>Pharmacod : ∅</p> <p>Pharmacoc : (25,34)</p> <p>- Le géraniol passe à travers la membrane entérique, après absorption. Puis il se produit une liaison enzymatique à un ose qui lui sert de transporteur au sein de la cellule</p>	<p>CI : Femme enceinte au cours des 3 premiers mois (HE utérotonique)</p> <p>Toxicité : Toxicité aigüe (DL50>5g/kg)</p> <p>(6,25-29,34)</p>

		<p>otite, bronchite++, oropharyngite. Entérites bactériennes et virales. (6,25–34)</p>	<p>intestinale, c'est ensuite ce géranyloside qui franchit une 2^{de} barrière pour gagner le courant sanguin puis les hépatocytes. Le transporteur sanguin est une protéine sérique. Une partie va subir des oxydations, le diacide gérannique créé pourra repartir dans la grande circulation pour être éliminé par voie rénale. Une autre fraction pourra être sulfoconjuguée puis suivre le même trajet ou glycuroconjuguée pour subir le cycle entérohépatique et enfin, une autre fraction passera intacte lors du 1^{er} contact hépatocytaire pour arriver au circuit pulmonaire. - Le géraniol induit le CYP 450 - Ester (ici acétate de linalyle) = grande affinité pour l'albumine.</p>	
--	--	--	--	--

<p>Pin sylvestre <i>Pinus sylvestris</i> Northern pine Abiétacées Aiguilles</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : (-) et (+)-α et (-)-β-pinènes (40 et 13%) ; (-)-limonène (25-30%).</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : Tonique physique puissant, stimulante, antiinfectieuse, antibactérienne moyenne, AI, ATS (// HE riche en terpènes), décongestionnante, ATS puissant des voies respiratoires, expectorante, fluidifiante bronchique, et adoucissante (balsamique), analgésique percutané.</p> <p><u>Cortisone-like et hormone-like</u></p> <p><u>Indic^o</u> : asthénie+++ , bronchite+++ (aigüe ou chronique), grippe, sinusite+++ , toux, les laryngites, les trachéites, infections sévères (adjuvant), asthme ... tous processus inflammatoires et allergiques, assainissement de l'air, en diffusion atmosphérique : dégage les voies respiratoires.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p><u>Pharmacod</u> : Ø</p> <p><u>Pharmacoc</u> : - Le limonène induit le CYP 450 - (51) : Le limonène est rapidement métabolisé en limonène-1,2-diol, acide périllique, acide dihydroperillique, uroterpénol. Il est « largement » distribué au sein de l'organisme y compris dans le tissu adipeux et éliminé dans les urines sous forme de métabolites glucuronidés</p>	<p><u>CI</u> : - Femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants, en cas d'insuffisance rénale, usage cutané à l'état pur.</p> <p><u>Mises en garde et PE</u> : - HE contenant une forte concentration de monoterpènes donc à action révulsive à l'état pur sur la peau et dermoagressive pour la peau et les muqueuses pouvant entraîner rougeurs, irritations et prurit. A diluer dans une HV qui tempèrera l'agressivité des monoterpènes. - Ne pas utiliser régulièrement pour éviter tout phénomène de sensibilisation.</p> <p><u>EI/Toxicité</u> : - Le produit d'oxydation du limonène serait un allergène potentiel.</p>
--	--	--	---	---

		<p>(27) : <i>Les bourgeons de pin sylvestre</i> figurent sur la <i>Note Explicative de l'ANSM 1998. Le bourgeon séché de pin sylvestre (Ph. fse 10ème édition) contient au minimum 5mL/kg d'HE. Par voie interne, traditionnellement utilisé dans le ttt symptomatique de la toux et des affections bronchiques aiguës bénignes et, par voie, externe, en cas de nez bouché, de rhume ainsi que comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx.</i></p>		<p>Toxicité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphrotoxicité : une consommation par VO à long terme d'HE du genre Pinus serait à l'origine d'une inflammation puis d'une détérioration des néphrons <p>(6,25–29,33,34)</p>
<p>Ravintsara <i>Cinnamomum camphora</i> Camphor tree Lauracées Feuilles</p>	<p><u>Oxyde terpénique</u> : 1,8-cinéole (65 à 70%) ; <u>Alcool terpénique</u> : alphaterpinéol (10 %) ; <u>Monoterpnènes</u> : α-pinène et β-pinène (20 %), sabinène.</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : antiinfectieuse puissante, antibactérienne modérée, antivirale puissante +++ (antigrippal ++++), anticatarrhale et expectorante, ATS et décongestionnante, tonique et stimulante générale++, immunostimulante.</p>	<p>Pharmacod : (25,32,34)</p> <ul style="list-style-type: none"> - De nombreux auteurs attribuent à l'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas 	<p>CI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthme, épilepsie, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépato-rénal, chez le jeune enfant, chez la femme enceinte ou allaitante. <p>Toxicité :</p>

	<p>!!! Attention à ne pas confondre l'HE de Ravintsara (<i>Cinnamomum camphora</i>) et l'HE de Ravensara (<i>Ravensara aromatica</i> = HE principalement anti-inflammatoire et antiseptique) ; leurs compositions et leurs propriétés sont totalement différentes.</p>	<p>Indic°: A utiliser en première intention au tout début d'une infection virale, infections respiratoires (grippe, angines, laryngite, bronchite et rhinopharyngite, sinusites), asthénie, en diffusion atmosphérique : dégage les voies respiratoires.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>d'infection des voies respiratoires +++ (Le 1,8-cinéole stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires).</p> <p>- Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52).</p> <p>- NB : l'action antivirale est le résultat d'une synergie entre le 1,8-cinéole et les alcools terpéniques.</p> <p>Pharmacoc :</p> <p>- (25) : Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale.</p>	<p>- Les oxydes terpéniques présentent une potentielle neurotoxicité avec un risque de diminuer le seuil épileptogène.</p> <p>(6,25–29,33,34)</p>
<p>Indications RomarinS retrouvées sans distinction de variétés</p>	<p>ATS général et pulmonaire, bronchite chronique, grippe, prophylaxie et ttt des maladies infectieuses, asthénies (faiblesse générale), stimulant général, coqueluche.</p>			

<p>Romarin à cinéole <i>Rosmarinus officinalis</i> <i>cineoliferum</i> Rosemary Lamiacées Sommités fleuries</p>	<p><u>Oxyde terpénique</u> : 1,8-cinéole (38-55%) ; <u>Monoterpène</u> : α-pinène (10-15%) ; <u>Cétone terpénique</u> : camphre (5-15%). (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : anticatarrhale, expectorante+++ , mucolytique, antiinfectieuse variable, bactéricide (staph doré+++ staph blanc++++, strepto++, E.coli(resp., ur++), kleb+, proteus+), fongicide (C.albicans) virucide (en application topique), ATS général et pulmonaire, stimulant général, antalgique externe. NB : De composition chimique proche de celle de l'HE de ravintsara et de l'eucalyptus radié, elle est utilisée dans les mêmes indications et agit en synergie avec l'une ou l'autre de ces deux HE. <u>Indic^o</u> : otites séreuses, spécifique des affections respiratoires de type infectieux ou inflammatoire avec encombrement muqueux : sinusites, catarrhe bronchique, congestion ou</p>	<p><u>Pharmacod</u> : (25,27,34) - L'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) aurait des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (il stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires). - Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52). <u>Pharmacoc</u> : (25,26) - Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie</p>	<p><u>CI</u> : - Asthme, épilepsie ou antécédent de convulsions, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépato-rénal, chez le jeune enfant, chez la femme enceinte (effet abortif et contracturant) ou allaitante, ne pas diffuser, pas d'usage prolongé. <u>Mises en garde et PE</u> : - Eviter tout surdosage : en quantité exagérée, cette HE est fortement épiléptisante. - Irritation cutanée possible à l'état pur, à diluer dans une HV. <u>EI/Toxicité</u> : - Rares EI : troubles gastro-intestinaux, réaction d'hypersensibilité per os, irritations et laryngospasmes si inhalation, bronchospasme</p>
---	--	---	--	---

		<p>refroidissement pulmonaire+++ (6,25–34)</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, les indic° per os pour la feuille et la sommité fleurie sont : traditionnellement utilisées dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations et flatulence, pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, comme cholérétique ou cholagogue et en usage local, l'une des 2 indic° autorisées pour la feuille et la sommité fleurie du Romarin est : traditionnellement utilisées en cas de nez bouché et de rhume.</i></p> <p><i>Selon la monographie allemande de la</i></p>	<p>rénale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les cétones (ici : camphre) ont une grande affinité pour l'albumine. - La voie métabolique principale du camphre est la suivante : oxydation en 5- et 3-hydroxycamphre puis réduction en 2,5-bornanédione (voies mineures : transformation du camphre en bornéol et isobornéol). - Le camphre peut pour des doses $\geq 300\text{mg/kg}$ de poids corporel augmenter l'activité du CYP 450, du CYP b5, de l'arylhydrocarbone hydroxylase et de la glutathion S-transférase. 	<p>suite à application externe, rares réactions d'hypersensibilité cutanée, dermatite de contact, chéilite.</p> <p>Toxicité du camphre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inhalation légère : diminution de la fréquence de respiration, ralentissement du rythme cardiaque. - En cas d'inhalation de fortes doses : goût sucré dans la bouche, irritation de la gorge, maux de tête, nausées et vomissements, anxiété, confusion, tics convulsifs des muscles faciaux, spasticité, convulsions épileptiformes, coma. - En cas d'ingestion de doses toxiques : sensation de chaleur, nausées et vomissements, maux de tête, anxiété, confusion, tremblements, spasticité, convulsions
--	--	---	---	--

		<p><i>Commission E du BfArM, la feuille de Romarin est utilisée par voie orale dans les troubles dyspeptiques et par voie locale comme thérapie de soutien des affections rhumatismales et des problèmes circulatoires. Selon l'ESCOP : le romarin peut être utilisé comme ATS léger et cicatrisant (voie locale, à éviter sur les blessures ouvertes et les lésions étendues).</i></p>	<p>épileptiformes, coma, mort.</p> <ul style="list-style-type: none"> - DL50 camphre = 1,47 g/kg - Les cétones sont toxiques +++ pour le tissu nerveux et peuvent être à l'origine d'états convulsifs, coma voire décès. - En fonction des voies d'administration, la neurotoxicité peut être plus ou moins importante : per os>voie anale>voie vaginale>voie percutanée>voie aérienne - Le mécanisme de neurotoxicité est le suivant : passage de la barrière hémato-encéphalique, déstructuration des gaines de myéline par action lipolytique, perturbations électriques des neurones avec tropisme bulbaire et médullaire spécifique (phase initiale d'excitation
--	--	---	---

				<p>suivie d'une phase de dépression).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque cumulatif lors de l'emploi de petites doses sur de longues périodes. - L'intoxication chronique par des doses journalières répétées d'HE cétoniques prises per os peut entraîner des hémorragies gastriques et/ou une insuffisance hépatorenale. <p>(6,25–29,34,36)</p>
<p>Romarin à verbénone <i>Rosmarinus officinalis verbenoniferum</i> Rosemary Lamiacées Sommités fleuries</p>	<p><u>Monoterpène</u> : α-pinène (15-34%) ; <u>Monoterpénones</u> : verbénone (15-37%), camphre (1-15%) ; <u>Oxyde terpénique</u> : 1,8-cinéole (tr-20%) ; <u>Ester</u> : acétate de bornyle.</p> <p>(6,25–29)</p>	<p>P^{étés} : anticatarrhale, mucolipolytique+++ , expectorante, antiinfectieuse, bactéricide + ou -, viricide, ATS général et pulmonaire, stimulant général, immunostimulante, antalgique.</p> <p>Indic^o : sinusite+, bronchite++, congestion pulmonaire, toux quinteuses.</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM</i></p>	<p>PharmacoD : (25,27,34)</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'eucalyptol (ou 1,8-cinéole) aurait des propriétés expectorantes, stimulantes de l'épithélium bronchique et mucolytiques qui seraient intéressantes en cas d'infection des voies respiratoires +++ (il stimule les glandes à mucine et fluidifie les sécrétions pulmonaires). - L'activité mucolytique 	<p>CI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthme, épilepsie ou antécédent de convulsions, en cas de traitement médicamenteux à marge thérapeutique étroite car le 1,8-cinéole est un tonique hépato-rénal, chez le jeune enfant, chez la femme enceinte (effet abortif et contracturant) ou allaitante, ne pas diffuser, pas d'usage prolongé (car régulateur endocrinien), en cas de cancer ou

		<p><i>1998, les indic^o per os pour la feuille et la sommité fleurie sont : traditionnellement utilisées dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations et flatulence, pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, comme cholérétique ou cholagogue et en usage local, l'une des 2 indic^o autorisées pour la feuille et la sommité fleurie du Romarin est : traditionnellement utilisées en cas de nez bouché et de rhume.</i></p> <p><i>Selon la monographie allemande de la Commission E du BfArM, la feuille de Romarin est utilisée par voie orale dans les troubles dyspeptiques et par voie locale comme thérapie de soutien des</i></p>	<p>serait aussi dûe à la présence de cétones.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cinéole inhiberait <i>in vitro</i> partiellement les médiateurs de l'inflammation issus du métabolisme de l'acide arachidonique (52). - Action hépatoprotectrice (extrait aqueux de feuille sur hépatocytes en culture : action protectrice à l'égard des effets de l'hydroperoxyde de tert-butyle), action aussi constatée <i>in vivo</i> sur différents modèles mais à doses de 1 et 1,5g/kg. <p><u>PharmacoC :</u> (25,26,34)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Verbénone est métabolisée de la manière suivante : →lippione→diosphénol →dihydro-p-cymène. - Les cétones (ici Verbénone et Camphre) et 	<p>d'antécédent de cancer hormonodépendant.</p> <p><u>Mises en garde et PE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eviter tout surdosage : en quantité exagérée, cette HE est fortement épiléptisante. - Irritation cutanée possible à l'état pur, à diluer dans une HV. - HE hépatoprotectrice (contrôle notamment l'hépatotoxicité des phénols). <p><u>EI/Toxicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rares EI : troubles gastro-intestinaux, réaction d'hypersensibilité per os, irritations et laryngospasmes si inhalation, bronchospasme suite à application externe, rares réactions d'hypersensibilité cutanée, dermatite de contact, chéilite. <p><u>Toxicité du camphre :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inhalation
--	--	--	---	---

		<p><i>affections rhumatismales et des problèmes circulatoires. Selon l'ESCOP : le romarin peut être utilisé comme ATS léger et cicatrisant (voie locale, à éviter sur les blessures ouvertes et les lésions étendues).</i></p> <p>Hépatoprotecteur, sapsmolytique digestif</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>les esters (acétate de bornyle) ont une grande affinité pour l'albumine.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le cinéole est facilement résorbé par voie digestive aussi bien que par voie cutanée ou rectale, éliminé par voie pulmonaire (voie majeure) et par voie rénale. - La voie métabolique principale du camphre est la suivante : oxydation en 5- et 3-hydroxycamphre puis réduction en 2,5-bornanédione (voies mineures : transformation du camphre en bornéol et isobornéol). - Le camphre peut pour des doses $\geq 300\text{mg/kg}$ de poids corporel augmenter l'activité du CYP 450, du CYP b5, de l'arylhydrocarbone hydroxylase et de la glutathion S-transférase. 	<p>légère : diminution de la fréquence de respiration, ralentissement du rythme cardiaque.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inhalation de fortes doses : goût sucré dans la bouche, irritation de la gorge, maux de tête, nausées et vomissements, anxiété, confusion, tics convulsifs des muscles faciaux, spasticité, convulsions épileptiformes, coma. - En cas d'ingestion de doses toxiques : sensation de chaleur, nausées et vomissements, maux de tête, anxiété, confusion, tremblements, spasticité, convulsions épileptiformes, coma, mort. - DL50 camphre = 1,47 g/kg - Les cétones sont toxiques +++pour le tissu nerveux et peuvent être à l'origine
--	--	---	---	--

				<p>d'états convulsifs, coma voire décès.</p> <ul style="list-style-type: none">- En fonction des voies d'administration, la neurotoxicité peut être plus ou moins importante : per os>voie anale>voie vaginale>voie percutanée>voie aérienne- Le mécanisme de neurotoxicité est le suivant : passage de la barrière hémato-encéphalique, déstructuration des gaines de myéline par action lipolytique, perturbations électriques des neurones avec tropisme bulbaire et médullaire spécifique (phase initiale d'excitation suivie d'une phase de dépression).- Risque cumulatif lors de l'emploi de petites doses sur de longues périodes.- L'intoxication chronique par des doses journalières
--	--	--	--	--

				<p>répétées d'HE cétoniques prises per os peut entraîner des hémorragies gastriques et/ou une insuffisance hépatorénale.</p> <p>(6,25–29,34,36)</p>
<p>Indications pour le genre Abies (6) :</p>	<p>Grands AI, cortison-like, antiasthéniques, antalgiques des douleurs musculaires (favorisent l'oxygénation des muscles, diminuent l'acidose et les douleurs), balsamiques (baumes « parfumés » mucolytiques, pour la toux, les bronchites...), ATS aériens.</p>			
<p>Sapin baumier <i>Abies balsamea</i> Balsam fir Abiétacées Aiguilles</p>	<p><u>Monoterpènes (75-90%)</u> : (-)-α et (-)-β-pinènes (5-10% et 21-44%), δ-3-carène(7-35%), (-)-limonène (3-20%) ; <u>Ester terpénique (10-25%)</u> : acétate de bornyle (9-23%)</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>Pétés</u> : antiseptique respiratoire ++ (présence de terpènes+++), antitussive, expectorante et oxygénante, balsamique, stimulante et tonique générale.</p> <p>Cortison-like, antispasmodique (colite spasmodique...), antiarthrosique.</p> <p><u>Indic°</u>: HE spécifique des rhumes et catarrhes bronchiques, congestion des voies respiratoires, bronchites aiguës ou chroniques, toux irritante, douloureuse ou spasmodique, rhinite +,</p>	<p><u>PharmacoD</u> : \emptyset</p> <p><u>PharmacoC</u> : - Limonène induit le CYP450 - (51) : Le limonène est rapidement métabolisé en limonène-1,2-diol, acide périllique, acide dihydroperillique, uroterpénol. Il est « largement » distribué au sein de l'organisme y compris dans le tissu adipeux et éliminé dans les urines sous forme de métabolites glucuronidés - Les esters (ici acétate de bornyle) ont une grande</p>	<p><u>CI</u> : limiter l'usage cutané à l'état pur ainsi que la VO.</p> <p><u>Mises en garde et PE</u> : - HE contenant une forte concentration de monoterpènes donc à action révulsive à l'état pur sur la peau et dermoagressive pour la peau et les muqueuses pouvant entraîner rougeurs, irritations et prurit. A diluer dans une HV qui tempèrera l'agressivité des monoterpènes. - Potentiel néphrotoxique des terpènes.</p>

		<p>sinusite ++, refroidissement+, ATS aérien.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>affinité pour l'albumine.</p>	<p>El/Toxicité : - Produit d'oxydation du limonène serait un allergène potentiel. (6,25–27)</p>
<p>Sapin de Sibérie (Ou Pin de Sibérie) <i>Abies sibirica</i> ? Abiétacées Aiguilles</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : (-)- camphène (10%) ; <u>Esters terpéniques (30-42%)</u> : acétates de (-)-bornyle (30-40%).</p> <p>(6,25–29)</p>	<p><u>Pétés</u> : AI +, décongestionnant, fluidifiant, expectorant, antitussif, balsamique, ATS des voies respiratoires et ATS atmosphérique, antiasthénique, tonique général.</p> <p>Cortison-like, antispasmodique (colite spasmodique...)</p> <p><u>Indic°</u> : affections ORL et bronchopulmonaires, sinusites, laryngite, bronchite, bronchite asthmatiforme++, toux sèches et d'irritation, assainissement de l'air.</p> <p>(6,25–34)</p>	<p><u>Pharmacod</u> : ∅</p> <p><u>Pharmacoc</u> : - (25) : Les esters (ici acétate de bornyle) ont une grande affinité pour l'albumine.</p>	<p>CI : Femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants, en cas d'insuffisance rénale.</p> <p>Mises en garde et PE : - HE contenant une forte concentration de monoterpènes donc à action révulsive à l'état pur sur la peau et dermoagressive pour la peau et les muqueuses pouvant entraîner rougeurs, irritations et prurit. A diluer dans une HV qui tempèrera l'agressivité des monoterpènes. - Potentiel néphrotoxique des terpènes. (6,25–27)</p>

<p>Sarriette vivace <i>Satureja montana</i> Winter savory Lamiacées Parties aériennes</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : α- et γ-terpinènes (20%), paracymène (7-20%) ; <u>Phénols</u> : carvacrol (25-50%). (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : antiinfectieuse majeure, antibactérienne puissante à large spectre (par désorganisation de la membrane bactérienne), d'action antivirale, antifongique, « HE qui détruit la flore pathogène tout en conservant la flore saprophyte », ATS général, immunostimulante, tonique et stimulante générale++, expectorante, antalgique (à action percutanée)++.</p> <p><u>Indic^o</u> : Infections pulmonaires virales ou bactériennes, bronchite bactérienne+++, angines, sinusites, trachéite, asthénie</p> <p>Spasmolytique digestif, entérite, entérocolite, amibiase +++, cystite.</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, les indic^o pour la</i></p>	<p><u>Pharmacod</u> :</p> <p>- Le carvacrol, molécule hydroxylique, est bactéricide en détruisant la membrane cellulaire bactérienne. La destruction de cette membrane provoque une distorsion de la structure physique de la cellule bactérienne, modifie sa perméabilité entraînant l'exclusion de composants essentiels. <i>In vitro</i>, il a une action bactériostatique à des concentrations 2 à 4 fois inférieures à celle du linalol. (60) : le carvacrol a une puissante activité microbienne, il est capable de détruire la membrane externe des BG-, ce qui entraîne la libération de lipopolysaccharides et augmente la perméabilité de la membrane à l'ATP.</p> <p>- Le paracymène est aussi</p>	<p><u>CI</u> :</p> <p>- Usage externe sauf très localisé (dermocaustique), ne se diffuse pas, ne pas utiliser en inhalation ou en fumigation, femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants, en cas de gastrite, d'ulcère gastroduodéal, d'hépatopathies, de cirrhose.</p> <p><u>Mises en garde et PE</u> :</p> <p>- Emploi régulier limité par sa dermocausticité. - Dermocaustique, l'HE doit être diluée dans une huile végétale sans dépasser une concentration de 20 %. L'application doit se limiter à une zone peu étendue. - Les HE phénolées ne doivent pas être appliquées pures sur la peau et les muqueuses car elles peuvent provoquer des irritations sévères.</p>
--	---	--	--	---

		<p><i>feuille et la sommité fleurie par VO sont :</i> <i>traditionnellement utilisées dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence et en usage local : pour le ttt des petites plaies après lavage abondant, en cas de nez bouché, de rhume.</i> (6,25–34)</p>	<p>capables de rompre la membrane bactérienne.</p> <p>Pharmacoc : - Carvacrol = monophénol terpénique, soit sulfoconjugué, soit glycuconjugué au niveau hépatique avant élimination urinaire, soit encore méthylé. - Il est rapidement distribué dans la circulation générale et vers les reins. - La détoxification hépatique du paracymène (monoterpène à noyau benzénique) se fait par hydroxylation grâce au CYP 450 microsomiale. (25,26,34)</p>	<p>- A associer à une HE hépatoprotectrice (citron, carotte, thym vulgaire à thujanol, romarin officinal à verbénone) et à utiliser de façon temporaire ou discontinuée.</p> <p>ET/Toxicité : - Cette HE est hépatotoxique à dose élevée. - DL 50 carvacrol = 0,81g/kg (6,25–29,33,34)</p>
<p>Tea tree <i>Melaleuca alternifolia</i> Tea tree Myrtacées Feuilles</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : α- et γ-terpinènes (7-8% et 14-18%), paracymène (3-16% et jusqu'à 20%) ; <u>Alcools</u> <u>monoterpéniques (45-</u></p>	<p>P^{étés} : antiinfectieuse majeure et polyvalente, antibactérienne puissante à large spectre d'action (sur gram+ : staph ; gram- : coli, proteus, kleb, entéro et</p>	<p>Pharmacod : - (25) : Activité antibactérienne qui passe par l'altération de la membrane bactérienne et une augmentation de sa</p>	<p>CI : - Femme enceinte ou allaitante, jeune enfant, en cas d'asthme ou d'épilepsie, en cas de médicaments à marge</p>

	<p><u>50%</u>) : (+)-terpinène-1-ol-4 (25-45%).</p> <p>(6,25–29)</p>	<p>autres entérobactéries), antivirale, fongicide, ATS, AI, immunostimulante (augmentation des IgA et des IgM, augmentation C3 et C4), antiasthénique++, analgésique.</p> <p>Indic° : asthénie, épuisement général, infections buccales, infections bactériennes ou virales des voies respiratoires supérieures ou inférieures : otite, laryngite, rhinopharyngite aiguë, bronchite purulente, oropharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéite, grippe.</p> <p>Entérocolite bactérienne, virale +++ Ttt de l'acné, de l'onychomycose, du pied d'athlète</p> <p>(6,25–34)</p>	<p>perméabilité.</p> <p>- (61) : l'HE serait à l'origine d'un changement de morphologie de la cellule bactérienne, d'une fuite d'ions K⁺ et d'une inhibition de la chaîne respiratoire chez E. coli et S.aureus.</p> <p>- (62) : Par l'activation des monocytes humains, l'HE inhiberait la production de médiateurs de l'inflammation.</p> <p>- (63) : Elle empêcherait aussi l'entrée du virus de la grippe dans les cellules-hôtes en perturbant le processus de fusion de la membrane virale.</p> <p>Pharmacoc :</p> <p>- La détoxification hépatique du paracymène (monoterpène à noyau benzénique) se fait par hydroxylation grâce au CYP 450 microsomiale.</p>	<p>thérapeutique étroite (le terpinène-1-ol-4 est un tonique hépatique), en cas d'insuffisance rénale ou d'hépatopathies, en cas de mastodynies (activités <i>in vitro</i> oestrogénique et antiandrogénique de l'HE).</p> <p>Mises en garde et PE :</p> <p>- HE contenant une forte concentration de monoterpènes donc à action révulsive à l'état pur sur la peau et dermoagressive pour la peau et les muqueuses pouvant entraîner rougeurs, irritations et prurit.</p> <p>- A diluer de préférence avant utilisation par voie cutanée ou en diffusion.</p> <p>EI/Toxicité :</p> <p>- EI : 10 mL d'HE de Melaleuca peuvent être responsables d'une induction microsomiale</p>
--	---	---	---	--

			(25,26,34)	<p>hépatique avec brûlures épigastriques, état fébrile, nausées et vomissements, diarrhée (rares), tachycardie. Des cas d'hypersensibilité immédiate et intense et de dermatite de contact ont été rapportés.</p> <p>- (62) : les possibles irritations cutanées sont le plus souvent liées à l'oxydation de l'HE et à la formation d'un époxyde, via les CYP450 humains.</p> <p>- Toxicité : DL50 per os de 1 à 2g d'HE/kg. Les signes d'une intoxication aigüe sont une détresse respiratoire, un coma et des diarrhées.</p> <p>(6,25–29,33,36)</p>
Indications ThymS retrouvées sans distinction de variétés :	Affections pulmonaires (thym et thymol) (modification des sécrétions, ATS et antispasmodique, balsamique) : bronchite chronique et grippale , asthénie grippale, grippe, courbatures et frissons fébriles, ATS, bactéricide (pouvoir bactéricide des vapeurs de thym), prophylaxie et ttt des maladies infectieuses (stimulant de la leucocytose), refroidissement, aphonie, angines, rhinite, sinusite, toux convulsive ou spasmodique ou quinteuse, asthénie physique et psychique, stimulant général.			

	<p>NB : Action activatrice sur les globules blancs des essences de thym d'où action anti-toxique et activatrice des défenses de l'organisme dans les maladies infectieuses par la stimulation d'une « leucocytose curative ».</p> <p>Spasmolytique digestif, AOX, antihypertenseur (thymol) (6,25–34)</p> <p>Le thym vulgaire est une espèce qui comprend sept chémotypes dont le linalol, le thymol, le thuyanol et le géraniol. Selon les conditions dans lesquelles la plante se développe, une voie enzymatique de synthèse des essences prend le dessus sur les autres et permet la synthèse d'une molécule plus ou moins différente de celles obtenues par les autres voies enzymatiques.</p>			
<p>Thym saturéioïde (ou à feuilles de sarriette) <i>Thymus satureioides</i> Thyme Lamiacées Sommités fleuries</p>	<p>Monoterpénols : bornéol (28% et jusqu'à 50% et plus), Phénols : carvacrol (17%) thymol (4-16%), α-terpinéol (6-11%) (6,25–29)</p>	<p>P^{étés} : antiinfectieuse, antivirale, antibactérienne majeure à large spectre d'action, régulatrice immunitaire, ATS général et pulmonaire, tonique et stimulante générale, antiasthénique++++.</p> <p>Indic^o : Infections respiratoires chroniques virales ou bactériennes, sinusites bactérienne et virale, fatigue générale, asthénie+++ , angines, laryngite, trachéite, bronchite, rhinopharyngite.</p> (6,25–34)	<p>Pharmacod : - Le thymol et le carvacrol, molécules hydroxyliques, sont bactéricides en détruisant la membrane cellulaire bactérienne. La destruction de cette membrane provoque une distorsion de la structure physique de la cellule bactérienne, modifie sa perméabilité entraînant l'exclusion de composants essentiels. <i>In vitro</i>, ils ont une action bactériostatique à des concentrations 2 à 4 fois inférieures à celle du linalol. - (60) : le carvacrol a une puissante activité</p>	<p>CI : Femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants, en cas de gastrite, d'ulcère gastroduodéal, d'hépatopathies, de cirrhose, pas d'utilisation pure sur la peau.</p> <p>Mises en garde et PE : - A associer à une HE hépatoprotectrice (citron, carotte, thym vulgaire à thujanol, romarin officinal à verbénone) et à utiliser de façon temporaire ou discontinue. - Légèrement dermocaustique, l'HE doit être diluée dans une huile végétale sans dépasser une</p>

			<p>microbienne, il est capable de détruire la membrane externe des BG-, ce qui entraîne la libération de lipopolysaccharides et augmente la perméabilité de la membrane à l'ATP.</p> <p><u>Pharmacoc :</u> - Carvacrol = monophénol terpénique, soit sulfoconjugué, soit glycuconjugué au niveau hépatique avant élimination urinaire, soit encore méthylé. - Thymol et carvacrol : rapidement distribués dans la circulation générale et vers les reins. - Le bornéol induit le CYP 450</p> <p>(25,26,34)</p>	<p>concentration de 20 %. L'application doit se limiter à une zone peu étendue.</p> <p>- Les HE phénolées ne doivent pas être appliquées pures sur la peau et les muqueuses car elles peuvent provoquer des irritations sévères.</p> <p><u>EI/Toxicité :</u> EI : 2g d'HE de thym et de thymol peuvent engendrer diarrhées, vomissements accompagnés de convulsions et coma. Toxicité : Toxicité aigüe de l'HE faible (DL50 = 4,7g/kg).</p> <p>(6,25–29,34,36)</p>
--	--	--	--	--

<p>Thym à linalol <i>Thymus vulgaris</i> <i>linaloliferum</i> Thyme Lamiacées Parties aériennes fleuries</p>	<p><u>Monoterpénols : linalol</u> (60-80%) (6,25–29)</p>	<p>P^{étés} : antiinfectieuse majeure, antimicrobienne, antibactérienne, virucide, antifongique (C.albicans+++), Tonique (neurotonique), stimulant général, immunostimulante, ATS général et pulmonaire, antispasmodique, antalgique.</p> <p>Indic^o : bronchite, bronchopneumonie, sinusites, angines, laryngite, trachéite.</p> <p>Stomatite candidosique, entérocolites bactériennes ou virales. (6,25–34)</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, les indic^o pour la feuille et la sommité fleurie par VO sont : traditionnellement utilisées</i></p>	<p>Pharmacod : - (25,26) : La présence du linalol (molécule hydroxylique) dans l'environnement de l'agent pathogène entraîne une modification des constantes ioniques qui perturbe les échanges transmembranaires entre le germe et le milieu environnant. Le linalol crée ainsi des conditions impropres au développement des agents pathogènes. Le linalol compromet également le fonctionnement enzymatique dans les structures péri- et intracellulaires.</p> <p>- (27) NB : Tous les chimiotypes de Thym vulgaire sont actifs mais activité bactéricide + marquée pour les types à thymol et carvacrol.</p>	<p>CI : Femme enceinte ou allaitante, jeune enfant (<3ans, bien que le thym à linalol soit moins agressif que le chémotype à phénol).</p> <p>Mises en garde et PE : - HE très bien tolérée, quelle que soit la voie d'administration. - Risque de réactions croisées avec les pollens de Bouleau ou de Céleri.</p> <p>EI/Toxicité : EI : 2g d'HE de thym et de thymol peuvent engendrer diarrhées, vomissements accompagnés de convulsions et coma.</p> <p>Toxicité : - Toxicité aiguë de l'HE faible (DL50 = 4,7g/kg).</p> <p>(6,25–29,34,36)</p>
--	---	--	---	---

		<p><i>dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence, dans le ttt symptomatique de la toux et en usage local : pour le ttt des petites plaies après lavage abondant et élimination des souillures, en cas de nez bouché, de rhume et comme antalgique dans le ttt des affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (collutoire, pastilles). En Allemagne, selon la monographie établie par la Commission E du BfArM : feuille et fleurs sont utilisées dans les symptômes de la bronchite et de la coqueluche et en cas d'inflammation des VAS. Selon la monographie communautaire de l'HMPC : en cas de toux associée au rhume.</i></p>	<p>Pharmacoc : - (25) : Le linalol serait transformé en acide.</p>	
--	--	---	---	--

<p>Thym à thujanol <i>Thymus vulgaris</i> <i>thujanoliferum</i> Thyme Lamiacées Parties aériennes fleuries</p>	<p><u>Monoterpénols (50%) :</u> (+)-trans-thujanol-4 (6,25–29)</p>	<p>P^{étés} : anti-infectieuse, bactéricide++ (chlamydia +++), virucide puissante++ ; immunostimulante (augmentation des IgA), stimulante générale, ATS général et pulmonaire.</p> <p>Indic^o : Infections ORL et buccales : otite++, sinusite+, rhinite++, rhinopharyngite++, angine, laryngite, trachéite, amygdalites, grippe+++, bronchite+++, asthénie.</p> <p>Hormon-like, stomatite, alygdalite, vulvo-vaginite, cervicite, dermite. (6,25–34)</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, les indic^o pour la feuille et la sommité fleurie par VO sont : traditionnellement utilisées dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que</i></p>	<p>Pharmacod : - (27) NB : Tous les chimiotypes de Thym vulgaire sont actifs mais activité bactéricide + marquée pour les types à thymol et carvacrol.</p> <p>Pharmacoc : ∅</p>	<p>CI : Femme enceinte ou allaitante, jeune enfant.</p> <p>Mises en garde et PE : - Risque de réactions croisées avec les pollens de Bouleau ou de Céleri.</p> (6,25–29,34,36)
--	---	---	--	---

		<p><i>ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence, dans le ttt symptomatique de la toux et en usage local : pour le ttt des petites plaies après lavage abondant et élimination des souillures, en cas de nez bouché, de rhume et comme antalgique dans le ttt des affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (collutoire, pastilles). En Allemagne, selon la monographie établie par la Commission E du BfArM : feuille et fleurs sont utilisées dans les symptômes de la bronchite et de la coqueluche et en cas d'inflammation des VAS. Selon la monographie communautaire de l'HMPC : en cas de toux associée au rhume.</i></p>		
--	--	--	--	--

<p>Thym à thymol <i>Thymus vulgaris</i> <i>thymoliferum</i> Thyme Lamiacées Parties aériennes fleuries</p>	<p><u>Monoterpènes</u> : paracymène (15-28%), γ-terpinène(5-10%) ; <u>Phénols terpéniques</u> : thymol (36-55%) et carvacrol. (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : anti-infectieuse majeure à large spectre d'action +++(puissante et polyvalente), antibactérienne et antivirale, stimulante immunitaire, eubiotique (sélectionne la flore pathogène et favorise la flore saprophyte),expectorante et spasmolytique bronchique, tonique et stimulante générale, ATS général et pulmonaire. NB : Antiinfectieux puissant, moins violent et hépatotoxique que la Sarriette vivace et que l'Origan compact. <u>Indic^o</u> : pathologies infectieuses quelle que soient leurs localisations+++, affections des voies respiratoires (thymol = acide thymique = « camphre de thym »+++) : sinusites, angines, bronchite, rhinopharyngite,</p>	<p><u>Pharmacod</u> : - Le thymol et le carvacrol, molécules hydroxyliques, sont bactéricides en détruisant la membrane cellulaire bactérienne. La destruction de cette membrane provoque une distorsion de la structure physique de la cellule bactérienne, modifie sa perméabilité entraînant l'exclusion de composants essentiels. <i>In vitro</i>, ils ont une action bactériostatique à des concentrations 2 à 4 fois inférieures à celle du linalol. (60) : le carvacrol a une puissante activité microbienne, il est capable de détruire la membrane externe des BG-, ce qui entraîne la libération de lipopolysaccharides et augmente la perméabilité de la membrane à l'ATP. - P-cymène et γ-</p>	<p><u>CI</u> : - Usage cutané sauf très localisé (dermocaustique), ne se diffuse pas, ne s'utilise pas en aérosol (irritant pour les muqueuses), femme enceinte ou allaitante, jeunes enfants, en cas de gastrite, d'ulcère gastroduodéal, d'hépatopathies, de cirrhose. <u>Mises en garde et PE</u> : - Pas d'utilisation prolongée. - A associer à une HE hépatoprotectrice (citron, carotte, thym vulgaire à thujanol, romarin officinal à verbénone) et à utiliser de façon temporaire ou discontinue. - Dermocaustique, l'HE doit être diluée dans une huile végétale sans dépasser une concentration de 20 %. L'application</p>
--	--	--	---	--

		<p>amygdalite, états inflammatoires des voies respiratoires hautes, fatigue générale++, ttt complémentaire en cas d'affections aiguës ou chroniques des voies respiratoires (immunostimulant).</p> <p>(6,25–34)</p> <p>(27) : <i>Selon la Note Explicative de l'ANSM 1998, les indic° pour la feuille et la sommité fleurie par VO sont : traditionnellement utilisées dans le ttt symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence, dans le ttt symptomatique de la toux et en usage local : pour le ttt des petites plaies après lavage abondant et élimination des souillures,</i></p>	<p>terpinène sont aussi capables de rompre la membrane bactérienne.</p> <p>- NB : Tous les chimiotypes de Thym vulgaire sont actifs mais activité bactéricide + marquée pour les types à thymol et carvacrol.</p> <p>Pharmacoc :</p> <p>- Carvacrol = monophénol terpénique, soit sulfoconjugué, soit glycuconjugué au niveau hépatique avant élimination urinaire, soit encore méthylé.</p> <p>- Thymol et carvacrol : rapidement distribués dans la circulation générale et vers les reins.</p> <p>- La détoxification hépatique du paracymène (monoterpène à noyau benzénique) se fait par hydroxylation grâce au CYP 450 microsomiale.</p>	<p>doit se limiter à une zone peu étendue.</p> <p>- Les HE phénolées ne doivent pas être appliquées pures sur la peau et les muqueuses car elles peuvent provoquer des irritations sévères.</p> <p>- Risque de réactions croisées avec les pollens de Bouleau ou de Céleri.</p> <p>EI/Toxicité :</p> <p>EI : 2g d'HE de thym et de thymol peuvent engendrer diarrhées, vomissements accompagnés de convulsions et coma.</p> <p>Toxicité :</p> <p>Toxicité aiguë de l'HE faible (DL50 = 4,7g/kg).</p> <p>- HE hépatotoxique (?) (Stéatose hépatiques chez les rongeurs)</p> <p>(6,25–29,34,36)</p>
--	--	--	---	--

		<p><i>en cas de nez bouché, de rhume et comme antalgique dans le ttt des affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (collutoire, pastilles). En Allemagne, selon la monographie établie par la Commission E du BfArM : feuille et fleurs sont utilisées dans les symptômes de la bronchite et de la coqueluche et en cas d'inflammation des VAS. Selon la monographie communautaire de l'HMPC : en cas de toux associée au rhume.</i></p>	(25,26,34)	
<p>Ylang-Ylang <i>Cananga odorata</i> Ylang-Ylang Anonacées Sommités fleuries</p>	<p><u>Sesquiterpènes</u> : Germacrène D, α-farnésène, <u>Esters</u> : acétate de benzyle, benzoate de benzyle (6,25–29)</p>	<p><u>P^{étés}</u> : Hypotensive, antiarythmique, antidépressive, sédatrice, relaxante nerveuse, antispasmodique, AI, tonique cutané et du cuir chevelu.</p> <p><u>Indic^o</u> : Palpitations, extrasystoles,</p>	<p><u>Pharmacod</u> : ∅</p> <p><u>Pharmacoc</u> : ∅</p>	<p><u>CI</u> : Femme enceinte ou allaitante (par mesure de précaution). <u>Mises en garde et PE</u> : - Dermocaustique, l'HE doit être diluée dans une huile végétale sans dépasser une concentration de 20 %. <u>EI/Toxicité</u> :</p>

		<p>hypertension, dépression, insomnie, stress, angoisse, panique, contractures et crampes musculaires, arthrose, arthrite, tendinite, claquage musculaire, courbatures, atrophie du cuir chevelu, dermite séborrhéique au niveau du cuir chevelu, tonique de la peau.</p> <p>(25,27–29)</p>	<p>- Irritation cutanée possible l'état pur.</p> <p>(25,27–29)</p>
--	--	---	--

LES INTERACTIONS HUILES ESSENTIELLES ET MEDICAMENTS

1. Les Etudes Cliniques (EC)

Type	Nom	Nom long	Huile Essentielle	Notes	Force/Intensité Interprétation	Sources
EC	EC (1,8-cinéole VS Placebo)	Etude randomisée, en double-aveugle, 1,8-cinéole VS Placebo et incidence sur la prise journalière de prednisolone par VO	<p>1,8-cinéole : composant majoritaire de l'HE d'Eucalyptus globuleux (<i>Eucalyptus globulus</i>)</p> <p>NB : On retrouve aussi le 1,8-cinéole dans les HE suivantes : Eucalyptus radié, Laurier noble, Lavande aspic, Marjolaine sylvestre, Myrte, Niaouli, Ravintsara et Romarin à cinéole.</p>	<p>Résumé : Etude randomisée, en double-aveugle sur 32 patients souffrant d'un asthme sévère cortico-sensible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe reçoit 200mg de 1,8-cinéole p.o., 3 fois/j, durant 12 semaines. - Le second reçoit un placebo. <p>L'âge des patients varie de 32 à 75 ans, chaque patient reçoit quotidiennement entre 5 et 24 mg de prednisolone ainsi que des traitements concomitants (corticoïdes inhalés, théophylline, formotérol et Ipratropium). Lors de l'étude, les doses de prednisolone sont diminuées chez tous les patients à raison de 2,5mg toutes les 3 semaines et on effectue des contrôles à S3, S6, S9 et S12.</p>	<p>Force : Forte (étude clinique utilisant des critères d'efficacité cliniquement pertinents)</p> <p>- Le 1,8-cinéole et les glucocorticoïdes ont des structures chimiques proches (unités isoprénoïdes), on peut, peut-être, évoquer un mécanisme AI</p>	(64)

	<p>Interaction :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PD ○ PC 	<p>Voie d'administration :</p> <p>Voie orale (capsules de gel)</p>	<p>Conséquences :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans le groupe 1,8-cinéole, 4 patients n'ont pas toléré de réduction de prednisolone contre 12 dans le groupe placebo. - Dans le groupe 1,8-cinéole, la dose de prednisolone a pu être réduite de 36% contre 7 % dans le groupe placebo. - 3 patients, à S12, du groupe 1,8-cinéole auraient pu encore tolérer la réduction de prednisolone contre plus qu'un à S6 dans le groupe placebo. - Dans le groupe 1,8-cinéole : la réduction de la dose de prednisolone n'a pas entraîné d'augmentation en parallèle dans la prise de salbutamol et n'a pas modifié les constantes respiratoires. Inversement, dans le groupe placebo, les patients ont compensé les posologies plus faibles de prednisolone par la prise de salbutamol et ont beaucoup plus souffert de dyspnée. 	<p>commun.</p> <p>Ils pourraient agir en synergie.</p> <p>- Le ttt au long cours avec du 1,8-cinéole serait bien toléré (peu d'EI, hormis des sensations de brûlures d'estomac et parfois des gastrites) et aurait une action AI équivalente à 3mg de prednisolone.</p>	
--	--	---	---	--	--

EC	<p>EC (1,8-cinéole VS Placebo)</p>	<p>Etude prospective, randomisée, en double-aveugle, 1,8-cinéole VS placebo et incidence sur la durée et la sévérité des symptômes d'une rhinosinusite aigüe non purulente</p>	<p>1,8-cinéole</p> <p>NB : On retrouve aussi le 1,8-cinéole dans les HE suivantes : Eucalyptus globuleux, Eucalyptus radié, Laurier noble, Lavande aspic, Marjolaine sylvestre, Myrte, Niaouli, Ravintsara et Romarin à cinéole.</p>	<p>Résumé : Etude prospective, randomisée, en double-aveugle sur 152 patients, souffrant d'une rhinosinusite aigüe non purulente, confirmée par un examen ORL et un scanner. - Un groupe reçoit 2 capsules de 100mg de 1,8-cinéole, 3fois/j durant 7 jours. - Le second reçoit un placebo. L'ensemble des patients utilise en parallèle un spray nasal décongestionnant de xylométazoline (100µg/pulvérisation). Chaque symptôme en fonction de sa sévérité a été affecté d'un score allant de 0 à 3. On obtient à cette issue un score clinique total pour chaque patient. On cherche à observer entre J1 et J7 une diminution du score clinique total via des évaluations cliniques à J1, J4 et J7.</p>	<p>Force : Moyenne</p> <p>- Evaluation clinique subjective <u>cependant</u></p> <p>- Données confirmées par paramètres objectifs comme le taux de CRP et l'examen rhinoscopique des cavités nasales.</p> <p>D'après de nombreuses études dont celle-ci, on attribue au cinéole une action anti-inflammatoire, anti-infectieuse et on sait qu'il a la capacité d'accélérer le</p>	(65)
	<p>Interaction :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PD ○ PC 	<p>Voie d'administration :</p> <p>Voie orale (Capsules de gel)</p>	<p>Conséquence :</p> <p>- On observe une différence statistiquement significative entre le groupe HE et le groupe placebo de J1 à J7 sur l'amélioration du score clinique total, de l'état des sécrétions et de la muqueuse nasale et en ce qui concerne</p>			

				<p>la diminution du taux de CRP. Cette différence est en faveur du 1,8-cinéole.</p> <p>- Ainsi, à J7 : seulement 6 patients dans le groupe HE ne montraient pas d'amélioration de plus de 50% de leurs symptômes contre 55 dans le groupe placebo.</p>	<p>mouvement ciliaire et de réduire les sécrétions des cellules caliciformes. On peut penser qu'il pourrait agir en synergie avec d'autres médicaments sécrétolytiques.</p>	
EC	<p>EC (Mélange de 3 HE (Origan d'Espagne + Dictame de de Crète + Saug fruticosa) VS Placebo)</p>	<p>Etude randomisée, en double-aveugle, mélange de 3 HE : Origan d'Espagne + Dictame de de Crète + Saug fruticosa VS Placebo et incidence sur la durée, sur la sévérité d'une infection des voies respiratoires</p>	<p>Origan d'Espagne + Dictame de de Crète + Saug fruticosa</p> <p>(<i>Coridothymus capitatus</i> + <i>Origanum dictamnus</i> + <i>Salvia fruticosa</i>)</p>	<p>Résumé :</p> <p>Etude randomisée, en double-aveugle sur 105 patients présentant des signes et des symptômes d'infection des voies respiratoires hautes depuis moins de 24h.</p> <p>- Le 1^{er} groupe reçoit 1 capsule de 0,5mL contenant le mélange des 3 HE, 2 fois/j, durant 7 jours.</p> <p>- Le 2^{ème} groupe reçoit un placebo.</p> <p>On évalue la durée et la sévérité des symptômes sur 7j via un questionnaire standardisé subjectif auquel les patients répondent chaque jour de J1 à J7 ; ainsi que la normalisation du taux de CRP à J7.</p>	<p>Force : Moyenne</p> <p>La prise de ces HE par VO permettrait de diminuer la durée des symptômes et de normaliser le taux de CRP, reflet d'un processus inflammatoire</p>	(66)

		supérieures et sur la normalisation du taux de CRP.				
	Interaction : <ul style="list-style-type: none"> ○ PD ○ PE 		Voie d'administration : Voie orale (Capsules de gel) Dilution de 15mL d'HE pour 1L d'huile d'olive	Conséquences : - Il faut noter que sur ces 105 patients, 48 sont testés virus-positifs. - Sur la sévérité des symptômes : on ne note pas de différence significative entre les 2 groupes. - L'absence de symptômes à J7 est de 90,5% pour le groupe HE et 70% pour le groupe placebo (statistiquement significatif). - A J7, le nombre de patients virus-positifs avec un taux de CRP revenu à la normale est plus important dans le groupe HE (statistiquement significatif).		
EC	EC (Mélange de 5 HE (Eucalyptus citronné + Eucalyptus globuleux + Menthe poivrée + Origan de Syrie + Romarin officinal) VS Placebo)	Etude randomisée, en double-aveugle, mélange de 5 HE (10% Eucalyptus citronné + 20% Eucalyptus globuleux + 20% Menthe poivrée + 30% Origan de Syrie + 20%	Eucalyptus citronné + Eucalyptus globuleux + Menthe poivrée + Origan de Syrie + Romarin officinal (<i>Eucalyptus citriodora</i> + <i>Eucalyptus</i>	Résumé : Etude randomisée en double-aveugle sur 60 patients présentant des symptômes d'infection des VAS et pour lesquels une pharyngite, une laryngite virale ou une trachéite virale a été diagnostiquée. 2 groupes de 26 et 34 patients : - Le 1 ^{er} appliquant un collutoire contenant 5 HE (diluées dans 97% de	Force : Moyenne L'amélioration significative de la toux, du mal de gorge et de l'enrouement suite au	(67)

	<p>Romarin officinal) VS Placebo et incidence sur la sévérité de symptômes majeurs dans les infections des VAS (maux de gorge, enrouement, toux)</p>	<p><i>globulus</i> + <i>Mentha piperita</i> + <i>Origanum</i> <i>syriacum</i> + <i>Rosmarinus</i> <i>officinalis</i>)</p>	<p>Polysorbate 80) dans un premier temps à raison de 4 pulvérisations toutes les 5 minutes durant 20 min (soit 48µg d'HE au total) puis dans un second temps à raison de 4 pulvérisations, 5 fois/j durant 3 jours (soit 60µg d'HE au total). - Le 2nd appliquant un collutoire placebo (Eau + polysorbate 80). Les patients sont âgés de 21 à 66 ans. A l'issue de chacune de ces 2 étapes, les patients ont évalué sur une échelle de 0 à 3 l'intensité de 3 symptômes : mal de gorge, enrouement, toux.</p>	<p>traitement de 20min peut être le reflet d'un effet local AI et analgésique immédiat plutôt que systémique. L'absence de différence entre les 2 groupes après 3j de ttt peut être aussi lié à l'amélioration rapide et naturelle de la plupart des infections des VAS.</p>	
	<p>Interaction :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PD ○ PC 	<p>Voie d'administration :</p> <p>Voie orale, application locale (Spray/collutoire)</p>	<p>Conséquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après 20 min de ttt, on constate une amélioration statistiquement significative des scores cliniques dans le groupe HE. - L'analyse d'un échantillon de 46 patients, présentant les symptômes les plus sévères, vient d'autant plus confirmer cette différence entre le groupe HE et le groupe placebo en faveur du groupe HE. - En revanche, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes après les 3 jours de ttt. 	<p>Conséquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après 20 min de ttt, on constate une amélioration statistiquement significative des scores cliniques dans le groupe HE. - L'analyse d'un échantillon de 46 patients, présentant les symptômes les plus sévères, vient d'autant plus confirmer cette différence entre le groupe HE et le groupe placebo en faveur du groupe HE. - En revanche, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes après les 3 jours de ttt. 	

2. Les cas rapportés (« Case report »)

Type	Nom	Nom long	Huile essentielle	Notes	Force/Intensité Interprétation	Sources
CAS	Case report (Toxicité de l'eugénol (HE))	Cas rapporté sur l'intoxication d'un nourrisson à l'eugénol	Eugénol (composant majoritaire du Giroflier - <i>Eugenia caryophyllus</i>) NB : on retrouve aussi l'eugénol dans l'HE de Cannelle de Ceylan - <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Résumé : Il s'agit d'un nourrisson de 15 mois, admis aux Urgences après l'ingestion accidentelle de 10 à 20 mL d'HE de Giroflier. A son arrivée, il est agité et tachypnéique. 15h après l'ingestion, son taux d'INR (=2 malgré 2 injections de vitamine K) et la très forte augmentation des enzymes hépatiques montrent une altération de la fonction hépatique. 24h plus tard, il est traité par administration IV de N-acétylcystéine (150mg/kg), qui reverse le taux d'ALT en 6h. 48h plus tard, le patient est en acidose métabolique et présente une insuffisance rénale mais il répond cependant bien aux ttps. Sa fonction hépatique et son état général s'améliorent sous 8 jours.	Association eugénol/paracétamol à doses élevées déconseillée	(56)
	Toxicité : Hépatique	Voie d'administration : Voie orale	Conséquence : L'hépatotoxicité de l'eugénol est comparable à celle du paracétamol. Ils semblent suivre			

				<p>le même processus de métabolisation.</p> <p>Dans le cas de l'intoxication au paracétamol, on observe aussi une défaillance rénale (nécrose tubulaire aigüe) chez 25% des patients souffrant de dommages hépatiques sévères.</p> <p>L'eugénol a aussi été à l'origine de pneumopathie d'inhalation, état comateux, insuffisance rénale et CIVD.</p>		
CAS	<p>Case report (Toxicité chronique du menthol (HE))</p>	<p>Cas rapporté sur la toxicité chronique du menthol chez une personne âgée</p>	<p>Menthol (composant majoritaire de la Menthe poivrée – <i>Mentha piperita</i>)</p>	<p>Résumé : Il s'agit d'un homme de 86 ans. A son arrivée aux urgences, il est apathique, confus et se plaint de faiblesse et de douleurs musculaires. Il ne suit aucun ttt médicamenteux. Il relate de fréquentes brûlures gastriques, des aphtes buccaux récurrents, des diarrhées intermittentes, des vertiges chroniques et une instabilité à la marche L'examen clinique révèle : une désorientation temporo-spatiale, de multiples lésions cutanées maculaires, de 1 à 3 cm de diamètre, indolores et recouvertes de croûtes jaunâtres</p>	<p>Consommation quotidienne et au long cours de menthol déconseillée</p>	(68)

				<p>sur le front, le cuir chevelu, le tronc et les extrémités.</p> <p>Le patient a admis consommer quotidiennement 2 sachets de pastilles riches en menthol, pour la toux depuis 20 ans (Selon la marque, les pastilles contiendraient 10mg de menthol par pastille)</p>		
	<p>Toxicité : Cutanée, gastro-intestinale et neurologique.</p>	<p>Voie d'administration : Voie orale</p>	<p>Conséquence : La consommation de ces pastilles au menthol lui a été proscrite et les lésions cutanées, troubles gastro-intestinaux et symptômes neurologiques ont entièrement disparus 6 mois après.</p>			

3. Les interactions d'ordre Pharmacodynamique (PD) en lien avec l'activité antibactérienne et antifongique des huiles essentielles

3.1. Les différentes méthodes d'analyse *in vitro*

En amont de l'énumération de ces interactions d'ordre pharmacodynamique, il paraissait judicieux de définir certaines méthodes d'analyse *in vitro* qui ont permis de les mettre en évidence et d'ainsi déceler des synergies ou antagonismes d'action, ou encore de simples additivités.

Dans un premier temps, on définit :

- La CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) comme étant : la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18h d'incubation à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

- La CMB (Concentration Minimale Bactéricide) comme étant : la plus faible concentration d'antibiotique ne laissant subsister que 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18h d'incubation à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique.

Parmi ces méthodes, on note :

- La technique de **l'échiquier** (« Checkerboard method ») (69,70) : qualifiée de méthode de référence. Il s'agit d'une méthode statique d'analyse *in vitro*, au cours de laquelle on recherche un abaissement de la CMI de chaque substance antibactérienne en association par rapport à la CMI des substances antibactériennes seules. Ainsi, on réalise une gamme de concentrations d'une substance antibactérienne A avec une gamme de concentrations d'une substance antibactérienne B (en l'occurrence ici : une substance A = antibiotique ou antifongique et une substance B = huile essentielle ou composant majeur d'une huile essentielle). On incube les mélanges en présence d'une suspension bactérienne à étudier (10^6 bactéries/mL) durant 18 heures à une température de 37°C. A l'issue de cette opération, on retient les mélanges contenant les substances antibactériennes A et B dans lesquels la croissance bactérienne est inhibée (bactériostase). Et pour chaque échantillon, on détermine la fraction inhibitrice de la substance antibactérienne A (FIC_A) et celle de la substance B (FIC_B).

Enfin, le FIC Index (Fraction de Concentration Inhibitrice) est calculé de la manière suivante :

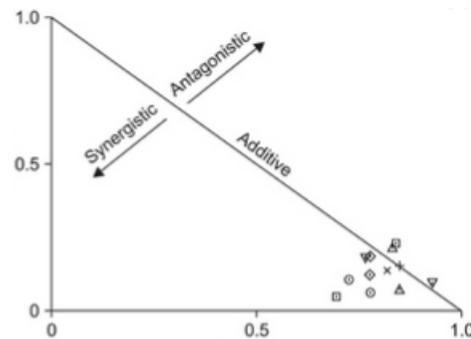
$$FIC = FIC_A + FIC_B = CMI_{A+B}/CMI_A + CMI_{B+A}/CMI_B$$

Où CMI_{A+B} correspond la CMI de la substance A en présence de la substance B et CMI_{B+A} correspond à la CMI de la substance B en présence de la substance A. Il est à noter que les CMI de chacune des deux substances ont souvent été déterminées préalablement par une technique de microdilution en bouillon.

En fonction des résultats de l'Index de FIC, l'association des deux substances est dite synergique ($FIC \leq 0,5$) ou bien antagoniste ($FIC > 2$) ou additive ($0,5 < FIC \leq 1$) ou encore indifférente ($1 < FIC \leq 2$).

Pour rappel, on parle de synergie lorsque $\text{Effet (A+B)} > \text{Effet A} + \text{Effet B}$; d'antagonisme lorsque $\text{Effet (A+B)} < \text{Effet A} + \text{Effet B}$ et d'additivité lorsque $\text{Effet (A + B)} = \text{Effet A} + \text{Effet B}$.

A partir de ces résultats qualifiés de bactériostase, on peut tracer un graphique appelé isobologramme, avec en abscisse l'index FIC B et en ordonnée l'index FIC A. Le profil de la courbe obtenue sera différent selon que l'association est synergique (aspect concave) ou antagoniste (aspect convexe).

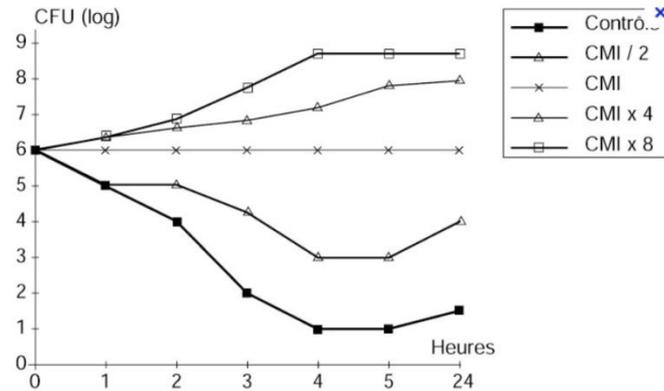


Dans certains cas, le log DP (« logarithm of difference in viable population ») est calculé pour confirmer une synergie. Il est utile sur les échantillons pour lesquels l'association de substances antibactériennes a été démontrée comme étant synergique par le calcul de l'index de FIC. Ceux-ci sont incubés à 37°C durant 16 heures et l'on dénombre le nombre de bactéries viables (CFU/mL) à 0 heure (N_0) et à 16 heures (N). Le LogDP est ensuite calculé de la manière suivante :

$$\text{Log DP} = \text{Log} (N/N_0) = (\log N - \log N_0)$$

Ainsi, une synergie sera confirmée pour un log DP inférieur à -1 soit une réduction du nombre de bactéries viables en 16 heures de plus de 90%.

- **Cinétique de l'activité bactéricide** (« Time-kill curves ») (69,71): c'est une méthode cinétique d'analyse *in vitro*, pour laquelle on utilise la technique de l'échiquier et où l'on dénombre le nombre de bactéries survivantes à différents temps. On trace ensuite des courbes de survie, (également appelées courbes de bactéricidie), représentant le nombre de bactéries viables par millilitre en fonction du temps.



On parle de synergie lorsque l'on observe une diminution de l'inoculum bactérien de plus de 2 log 10 avec l'association par rapport à la substance antibactérienne la plus active prise isolément.

- Test de sensibilité microbienne apparaissant sous le terme de « **SIC/Breakpoint** » (72): après avoir déterminé les CMI des deux substances antibactériennes (HE ou composant majoritaire d'HE et antibiotique), on introduit celles-ci à des concentrations qualifiées de « sub-inhibitrices » dans un bouillon de culture approprié contenant la bactérie à étudier. Après 24 heures d'incubation à 37°C, on mesure la densité optique du bouillon ce qui nous permet d'évaluer la croissance bactérienne. A terme, on peut conclure sur une éventuelle synergie entre la substance naturelle et l'antibiotique (croissance bactérienne d'autant plus inhibée en présence de l'association substance naturelle/antibiotique qu'en présence de l'antibiotique seul).

- **Quotient radiométrique x/y (73,74) :**

L'appareil Bactec 460 TB®, élaboré par Becton Dickinson, permet de mesurer la croissance des mycobactéries en milieu liquide par respirométrie radiométrique. Il s'agit d'une méthode basée sur la mesure du CO₂ marqué (carbone 14) libéré par le métabolisme de l'acide palmitique marqué au ¹⁴C présent dans le milieu de culture. La quantité de ¹⁴CO₂ ainsi mesurée est ensuite traduite sous une forme numérique appelée GI (« Growth Index ») proportionnel au nombre de bactéries et à leur taux de croissance. Les valeurs de cet indice vont de 0 (Absence de ¹⁴CO₂) à 999 (croissance maximale décelable par l'appareil).

Par la suite, afin d'évaluer l'effet d'une association de deux substances antibactériennes à l'encontre de la bactérie étudiée et d'ainsi mettre en évidence une éventuelle interaction entre ces deux substances, on calcule le quotient x/y (avec x = index GI, obtenu par la technique Bactec 460 TB®, en présence des 2 substances antibactériennes associées et y = index GI obtenu avec une seule des deux substances antibactériennes). Ainsi si x/y = 1 : on n'observe aucune interaction entre les deux substances ; si x/y < 0,5 : on parle de synergie et si x/y > 2 : on parle d'antagonisme.

- La technique de **microatmosphère (75)** : cette méthode consiste à déposer un disque de papier filtre préalablement imprégné de l'huile essentielle à étudier (ou de son composant principal), au centre du couvercle d'une boîte de Pétri sans que l'huile essentielle (ou son composant principal) n'entre en contact avec la gélose de la boîte. Cette expérience est conduite avec différentes concentrations d'huile essentielle (ou de son composant principal). Les CMI sont exprimées en mg/L air. Par ailleurs, la gélose contenue dans la boîte de Pétri a étéensemencée par la bactérie faisant l'objet de l'étude et comporte en son sein des disques

imprégnés d'antibiotiques (telle la méthode de l'antibiogramme). La boîte est hermétiquement fermée et il va se produire une évaporation des substances volatiles dans l'enceinte de celle-ci. Après 24 heures d'incubation, on regarde l'influence de l'évaporation des substances volatiles sur le diamètre d'inhibition habituel des antibiotiques au sein de la gélose. Cela nous permet de conclure ou non à une synergie entre huile essentielle et antibiotique.

3.2. Les interactions médicamenteuses

Type	Nom	Nom Long	Effets	Force	Notes	Sources
PD	Tea tree (HE)	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) et Amphotéricine B	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par une technique de macrodilution en milieu solide sur 5 souches de <i>Candida albicans</i> et <i>Candida krusei</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , 2 souches de <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida guilliermondi</i> , <i>Candida glabrata</i> .	(76)
	Amphotéricine B					
PD	Tea tree (HE)	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) et Ciprofloxacine	Antagonisme / Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobologramme sur <i>Staphylococcus aureus</i> . Les résultats divergent entre antagonisme et indifférence en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Ainsi pour les ratios 9:1 ; 8:2 ; 7:3 ; 6:4 et 5:5 on note un net antagonisme	(77,78)
	Ciprofloxacine					

					d'action tandis que pour les ratios 4:6 ; 3:7 ; 2:8 et 1:9 on observe une simple indifférence.	
PD	Tea tree (HE) Ciprofloxacin	Etude in vitro sur l'association Tea tree (Melaleuca alternifolia) et Ciprofloxacin	Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobogramme sur Klebsiella pneumoniae. Les résultats divergent entre indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. . La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Pour Klebsiella pneumoniae : pour les ratios 9:1 ; 8:2 ; 7:3 ; 5:5 ; 2:8 et 1:9 on note une indifférence tandis que pour les ratios 6:4 ; 4:6 et 3:7 on observe une additivité.	(77,78)
	Tea tree (HE) Ciprofloxacin	Etude in vitro sur l'association Tea tree (Melaleuca alternifolia) et Ciprofloxacin	Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobogramme sur Candida albicans. Les résultats divergent entre indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Pour Candida albicans : pour les ratios 9:1 ; 8:2 ; 7:3 ; 5:5 ; 4:6 et 3:7 et 2:8	(77,78)

					on note une indifférence tandis que pour les ratios 6:4 et 1:9 on observe une additivité.	
PD	Tea tree (HE) Fluconazole	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) ou son composant majoritaire le terpinène-4-ol et Fluconazole	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par une technique de dilution en bouillon sur au moins 28 souches de <i>Candida albicans</i> initialement résistantes au Fluconazole. Cette observation a été faite après que les souches ont été exposées durant 24h à un mélange contenant Fluconazole et Tea tree ou terpinène-4-ol à dose sub-léthale.	(79)
	Tea tree (HE) Gentamicine	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) et Gentamicine	Synergie / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier). Les résultats montrent une synergie pour <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i> et <i>Yersinia enterocolitica</i> .	(77,80,81)
PD	Tea tree (HE) Gentamicine	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) et Gentamicine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier). Les résultats montrent une additivité voire une indifférence pour <i>Bacillus cereus</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> .	(77,80,81)
	Tea tree (HE) Tobramycine	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de	(61,77)

		et Tobramycine			l'échiquier), à une étude de la cinétique de bactéricidie et à l'observation d'un effet post-antibiotique (absence de recroissance bactérienne alors que les substances bactériennes ne sont plus ou quasiment plus présentes dans le milieu). Les résultats montrent une synergie sur <i>Escherichia coli</i> .	
PD	Tea tree (HE)	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) et Tobramycine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier), à une étude de la cinétique de bactéricidie et à l'observation d'un effet post-antibiotique (absence de recroissance bactérienne alors que les substances bactériennes ne sont plus ou quasiment plus présentes dans le milieu). Les résultats montrent une additivité sur <i>Staphylococcus aureus</i> .	(61,77)
	Tobramycine					
PD	Tea tree (HE)	Etude in vitro sur l'association Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) et Vancomycine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) et à l'étude de la cinétique de bactéricidie sur <i>Staphylococcus aureus</i> méthicillino-résistant.	(77,80)
	Vancomycine					
PD	Cannelle de Ceylan (HE)	Etude in vitro sur l'association Cannelle de Ceylan (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>) et	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur <i>Acinetobacter baumannii</i> .	(77,82)
	Amikacine					

		Amikacine				
PD	Cannelle de Ceylan (HE)	Etude in vitro sur l'association Cannelle de Ceylan (Cinnamomum zeylanicum) et Gentamicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse in vitro démontrée grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Acinetobacter baumannii.	(77,82)
	Gentamicine					
PD	Cannelle de Ceylan (HE)	Etude in vitro sur l'association Cannelle de Ceylan (Cinnamomum zeylanicum) et Imipénème	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Acinetobacter baumannii.	(77,82)
	Imipénème					
PD	Cannelle de Ceylan (HE)	Etude in vitro sur l'association Cannelle de Ceylan (Cinnamomum zeylanicum) et Méropénème	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Acinetobacter baumannii.	(77,82)
	Méropénème					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Cannelle de Chine (Cinnamomum cassia) et Gentamicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Staphylococcus epidermidis (souches sessiles, ayant la capacité de former un biofilm).	(49,77)
	Gentamicine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia)	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia Coli, Salmonella typhimurium et Staphylococcus aureus (70)	(70,72,77)
	Ampicilline					

		et Ampicilline			Une seconde étude vient confirmer cette interaction grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium (72)	
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Ampicilline	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Klebsiella oxytoca.	(77,83)
	Ampicilline					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Bacitracine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia Coli.	(70,77)
	Bacitracine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Bacitracine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Staphylococcus aureus et Salmonella typhimurium.	(70,77)
	Bacitracine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Clindamycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) et au profil concave de l'isobologramme sur Clostridium difficile.	(77,84)
	Clindamycine					

PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Erythromycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia Coli ainsi que Salmonella typhimurium.	(70,77)
	Erythromycine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Erythromycine	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Streptococcus pyogenes.	(70,77)
	Erythromycine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Nitrofurantoïne	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Klebsiella oxytoca.	(77,83)
	Nitrofurantoïne					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Novobiocine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli et Salmonella typhimurium.	(70,77)
	Novobiocine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli.	(70,77)
	Pénicilline					

		de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Pénicilline				
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Pénicilline	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium.	(70,77)
	Pénicilline					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Streptomycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Streptomycine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Sulfaméthoxazole	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Sulfaméthoxazole					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Trans-cinnamaldéhyde (composant majoritaire de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Tétracycline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli et Salmonella typhimurium (70) Une seconde étude vient confirmer cette interaction grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella	(70,72,77)
	Tétracycline					

					typhimurium (72)	
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Amikacine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC, le profil concave de l'isoblogramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'acide trans-cinnamique/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : ration CMI de l'acide trans-cinnamique associé à l'antibiotique/CMI de l'acide trans-cinnamique seul) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia coli et Staphylococcus aureus. Pour Escherichia coli, une étude la cinétique de bactéricidie de l'association antibiotique/acide trans-cinnamique vient en plus confirmer ces résultats.	(48,77)
	Amikacine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Amikacine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul du quotient radiométrique x/y sur Mycobacterium avium variant Rg (« Rough variant ») et sur 3 souches de Mycobacterium tuberculosis.	(73,74,77)
	Amikacine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Pseudomonas aeruginosa : le résultat indique cependant une additivité proche de la synergie.	(48,77)
	Amikacine					

		Amikacine				
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Ampicilline	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Enterobacter aerogenes et Pseudomonas aeruginosa : les résultats indiquent cependant une additivité proche de la synergie.	(48,77)
	Ampicilline					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Ampicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC, le profil concave de l'isobogramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'acide trans-cinnamique/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : ratio CMI de l'acide trans-cinnamique associé à l'antibiotique/CMI de l'acide trans-cinnamique seul) sur Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(48,77)
	Ampicilline					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Ciprofloxacine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Enterobacter aerogenes, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(48,77)
	Ciprofloxacine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine –	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul du quotient radiométrique x/y sur Mycobacterium avium variant Rg (« Rough variant »)	(74,77)
	Clarithromycine					

		Cinnamomum cassia) et Clarithromycine				
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Erythromycine	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Enterobacter aerogenes et Pseudomonas aeruginosa.	(48,77)
	Erythromycine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Erythromycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(48,77)
	Erythromycine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Oxacilline	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Staphylococcus aureus de résistance intermédiaire à la vancomycine (SARIV).	(77,85)
	Oxacilline					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Rifampicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul du quotient radiométrique x/y sur deux souches de Mycobacterium tuberculosis (73) et par une technique de macrodilution en milieu solide (50)	(50,73,77)
	Rifampicine					

PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Sparfloxacin	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul du quotient radiométrique x/y sur Mycobacterium avium variant Rg (« Rough variant »)	(74,77)
	Sparfloxacin					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Vancomycine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Enterobacter aerogenes et Pseudomonas aeruginosa.	(48,77)
	Vancomycine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide trans-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Rifampicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(48,77)
	Vancomycine					
PD	Cannelle de Chine (HE)	Etude in vitro sur l'association Acide cis-cinnamique (composant de la Cannelle de Chine – Cinnamomum cassia) et Rifampicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par une technique de macrodilution en milieu solide sur Mycobacterium tuberculosis.	(50,77)
	Rifampicine					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Giroflier (Syzygium aromaticum) et Ampicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (technique de l'échiquier) et une étude des cinétiques de bactéricidie sur Actinobacillus	(54,77)
	Ampicilline					

					actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus criceti, Streptococcus gordonii, Streptococcus mutans, Streptococcus sobrinus, Prevotella intermedia et Streptococcus ratti. Les résultats divergent entre additivité et synergie pour Streptococcus anginosus, Streptococcus sanguinis et Porphyromonas gingivalis.	
PD	Giroflier (HE) Ampicilline	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Ampicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (technique de l'échiquier) et une étude des cinétiques de bactéricidie sur Actinobacillus actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus anginosus, Streptococcus criceti, Streptococcus gordonii, Streptococcus mutans, Streptococcus sobrinus, Prevotella intermedia, Streptococcus sanguinis et Porphyromonas gingivalis.	(54,72,77)
	Giroflier (HE) Ampicilline	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Ampicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobologramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugénol/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugénol) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia	(55,77)

					coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium.	
PD	Giroflier (HE) Ampicilline	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Ampicilline	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium, Escherichia coli et Staphylococcus aureus (70) ainsi que sur Klebsiella oxytoca (83)	(70,77,83)
	Giroflier (HE) Gentamicine	Etude in vitro sur l'association Giroflier (Syzygium aromaticum) et Gentamicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (technique de l'échiquier) et à l'étude des cinétiques de bactéricidie sur Actinobacillus actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus anginosus, Streptococcus criceti, Streptococcus mutans, Streptococcus sobrinus, Prevotella intermedia, Streptococcus sanguinis et Porphyromonas gingivalis. Les résultats divergent entre additivité et synergie pour Streptococcus gordonii et Streptococcus ratti.	(54,77)
PD	Giroflier (HE) Gentamicine	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (technique de l'échiquier) et à l'étude des cinétiques de bactéricidie sur Actinobacillus actinomycetemcomitans,	(54,77)

		Gentamicine			Fusobacterium nucleatum, Streptococcus anginosus, Streptococcus criceti, Streptococcus gordonii, Streptococcus sobrinus, Prevotella intermedia, Streptococcus sanguinis et Porphyromonas gingivalis.	
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Bacitracine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium, Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(70,77)
	Bacitracine					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Chloramphénicol	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobologramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugéno/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugéno) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium. Interaction médicamenteuse confirmée par une seconde étude grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium (72)	(55,72,77)
	Chloramphénicol					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de	(55,77)
	Erythromycine					

		du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Erythromycine			l'isobologramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugéno/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugéno) sur Enterobacter aerogenes, escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium.	
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Erythromycine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium, Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(70,77)
	Erythromycine					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Nitrofurantoïne	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Klebsiella oxytoca.	(77,83)
	Nitrofurantoïne					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Norloxacine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobologramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugéno/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugéno) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella	(55,77)
	Norfloxacine					

					typhimurium.	
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Novobiocine	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli.	(70,77)
	Novobiocine					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Novobiocine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium.	(70,77)
	Novobiocine					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Oxacilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobogramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugéno/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugéno) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium.	(55,77)
	Oxacilline					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobogramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à	(55,77)
	Pénicilline					

		aromaticum) et Pénicilline			l'eugéno/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugéno) sur Enterobacter aeruginosa, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium.	
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Pénicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(77,86)
	Pénicilline					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Pénicilline	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Staphylococcus aureus méthicillinorésistant (SARM).	(77,86)
	Pénicilline					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Pénicilline	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium et Escherichia coli.	(70,77)
	Pénicilline					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugéno (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) et du logarithme DP (Logarithm of difference in viable	(70,77)
	Pénicilline					

		aromaticum) et Pénicilline			population) sur Staphylococcus aureus.	
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Polymyxine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobogramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugénol/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugénol) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium.	(55,77)
	Polymyxine					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Rifampicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobogramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugénol/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugénol) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium.	(55,77)
	Rifampicine					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Streptomycine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Streptomycine					

PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Sulfaméthoxazole	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Sulfaméthoxazole					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Tétracycline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) (70) et par le profil concave de l'isobogramme (55) sur Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Proteus vulgaris et Pseudomonas aeruginosa. Sur Salmonella typhimurium : les études in vitro divergent entre additivité (72) et synergie (2,20)	(55,70,72,77)
	Tétracycline					
PD	Giroflier (HE)	Etude in vitro sur l'association Eugénol (composant majoritaire du Giroflier – Syzygium aromaticum) et Vancomycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et le profil concave de l'isobogramme (en ordonnée : ratio CMI de l'antibiotique associé à l'eugénol/CMI de l'antibiotique seul ; et en abscisse : CMI de l'eugénol) sur Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa et Salmonella typhimurium.	(55,77)
	Vancomycine					
L'Eugénol est également l'un des principaux composants de la Cannelle de Ceylan mais dans une moindre proportion que dans le Giroflier						

PD	Citron (HE)	Etude in vitro sur l'association Citron (Citrus limon) et Amikacine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Acinetobacter baumannii.	(77,82)
	Amikacine					
PD	Citron (HE)	Etude in vitro sur l'association Citron (Citrus limon) et Gentamicine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Acinetobacter baumannii.	(77,82)
	Gentamicine					
PD	Citron (HE)	Etude in vitro sur l'association Citron (Citrus limon) et Imipénème	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Acinetobacter baumannii.	(77,82)
	Imipénème					
PD	Citron (HE)	Etude in vitro sur l'association Citron (Citrus limon) et Méropénème	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Acinetobacter baumannii.	(77,82)
	Méropénème					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthe poivrée (Mentha piperita) et Ciprofloxacine	Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobogramme sur Staphylococcus aureus. Les résultats divergent entre indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Pour Staphylococcus aureus : pour les ratios 9:1 ; 8:2 ; 7:3 ; 6:4 on note une indifférence tandis que pour les ratios 5:5 ; 4:6 ; 3:7 ; 2:8 et 1:9 on observe une additivité.	(77,78)
	Ciprofloxacine					

PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>) et Ciprofloxacine	Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobologramme sur <i>Candida albicans</i> . Les résultats divergent entre indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Pour <i>Candida albicans</i> : pour les ratios 9:1 ; 8:2 ; 7:3 ; 6:4 ; 5:5 ; 4:6 ; 3:7 et 2:8 on note une indifférence et pour le ratio 1:9 on observe une additivité.	(77,78)
	Ciprofloxacine					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>) et Ciprofloxacine	Antagonisme / Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobologramme sur <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Les résultats divergent entre antagonisme, indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Ainsi pour les ratios 8:2 et 7:3 on note un net antagonisme d'action, pour les ratios 9:1 ; 2:8 et 1:9 on observe une indifférence et pour les ratios 6:4 ;	(77,78)
	Ciprofloxacine					

					5:5 ; 4:6 et 3:7 on a une aditivité.	
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association menthe poivrée (Mentha piperita) et Ampicilline	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Ampicilline					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthol (composant majoritaire de la Menthe poivrée – Mentha piperita) et Ampicilline	Antagonisme	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Ampicilline					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association menthe poivrée (Mentha piperita) et Erythromycine	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Erythromycine					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthol (composant majoritaire de la Menthe poivrée – Mentha piperita) et Erythromycine	Antagonisme	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Erythromycine					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthe poivrée (Mentha piperita) et Gentamicine	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Gentamicine					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthol (composant majoritaire de la Menthe poivrée – Mentha piperita) et	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Gentamicine					

		Gentamicine				
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthe poivrée (Mentha piperita) et Oxytétracycline	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Oxytétracycline					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthol (composant majoritaire de la Menthe poivrée – Mentha piperita) et Oxytétracycline	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(57,77)
	Oxytétracycline					
PD	Menthe poivrée (HE)	Etude in vitro sur l'association Menthol (composant majoritaire de la Menthe poivrée – Mentha piperita) et Pénicilline	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli et Staphylococcus aureus méthicillinorésistant (SARM)	(77,86)
	Pénicilline					
PD	Romarin officinal (HE)	Etude in vitro sur l'association Romarin officinal (Rosmarinus officinalis) et Ciprofloxacine	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobologramme sur Staphylococcus aureus pour les différents ratios antibiotique/huile essentielle suivants : 9:1 ; 8:2 ; 7:3 ; 6:4 ; 5:5 ; 4:6 ; 3:7 ; 2:8 et 1:9 . La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone.	(77,78)
	Ciprofloxacine					
PD	Romarin officinal (HE)	Etude in vitro sur l'association Romarin officinal (Rosmarinus	Synergie / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de	(77,78)
	Ciprofloxacine					

		officinalis) et Ciprofloxacine	/ Indifférence		l'isobologramme sur Klebsiella pneumoniae. Les résultats divergent entre synergie, indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Ainsi pour les ratios 8:2 ; 7:3 ; 6:4 ; 5:5 et 4:6 on note une nette synergie, pour les ratios 9:1 et 3:7 on observe une additivité et enfin pour les ratios 2:8 et 1:9 on a une indifférence.	
PD	Romarin officinal (HE)	Etude in vitro sur l'association Romarin officinal (Rosmarinus officinalis) et Ciprofloxacine	Antagonisme / Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobologramme sur Candida albicans. Les résultats divergent entre antagonisme, indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Ainsi pour les ratios 8:2 ; 7:3 et 6:4 on note un net antagonisme d'action, pour les ratios 9:1 ; 5:5 ; 4:6 ; 3:7 et 2:8 on observe une indifférence et pour le ratio 1:9 on a une additivité.	(77,78)
	Ciprofloxacine					

PD	Thym vulgaire (HE) Ciprofloxacine	Etude in vitro sur l'association Thym vulgaire (Thymus vulgaris) et Ciprofloxacine	Antagonisme / Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobogramme sur Staphylococcus aureus. Les résultats divergent entre antagonisme, indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Ainsi pour le ratio 7:3 on note un net antagonisme d'action, pour les ratios 9:1 ; 8:2 ; 6:4 ; 5:5 ; 4:6 et 2:8 on observe une indifférence et enfin pour les ratios 3:7 et 1:9 on a une additivité.	(77,78)
	Thym vulgaire (HE) Ciprofloxacine	Etude in vitro sur l'association Thym vulgaire (Thymus vulgaris) et Ciprofloxacine	Indifférence / Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobogramme sur Klebsiella pneumoniae. Les résultats divergent entre indifférence et additivité en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Ainsi pour les ratios 9:1 ; 8:2 ; 7:3 ; 6:4 et 3:7 on observe une indifférence tandis que pour les ratios 5:5 ; 4:6 ; 2:8	(77,78)

					et 1:9 on note une additivité.	
PD	Thym vulgaire (HE) Ciprofloxacine	Etude in vitro sur l'association Thym vulgaire (Thymus vulgaris) et Ciprofloxacine	Antagonisme / Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC et l'aspect de l'isobogramme sur Candida albicans. Les résultats divergent entre antagonisme et indifférence en fonction des ratios antibiotique/huile essentielle. La concentration de départ pour l'antibiotique étant de 0,01mg/mL d'acétone et pour l'HE de 128mg/mL d'acétone. Ainsi pour les ratios 9:1 ; 8:2 et 4:6 on note un net antagonisme d'action tandis que pour les ratios 7:3 ; 6:4 ; 5:5 ; 3:7 ; 2:8 et 1:9 on observe une indifférence.	(77,78)
	Origan compact (HE) Ampiciline	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Ampicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli et Staphylococcus aureus (70) ainsi que sur Klebsiella oxytoca (83) Sur Salmonella typhimurium : les études in vitro divergent entre additivité (72) et synergie (70) ...	(70,72,77,83)
PD	Origan compact (HE) Bacitracine	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Bacitracine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium, Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(70,77)

PD	Origan compact (HE) Chloramphénicol	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Chloramphénicol	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Origan compact (HE) Erythromycine	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Erythromycine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli.	(70,77)
PD	Origan compact (HE) Erythromycine	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Erythromycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium et Streptococcus pyogenes.	(70,77)
	Origan compact (HE) Acide nalidixique	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Acide nalidixique	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Enterobacter cloacae et Klebsiella oxytoca.	(60,77)
PD	Origan compact (HE) Acide nalidixique	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Acide nalidixique	Synergie/ Antagonisme	Faible (in vitro)	Interactions médicamenteuses démontrées in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli : deux cultures bactériennes d'E. coli ont obtenu au cours de cette même étude des résultats différents, l'une	(60,77)

					pour laquelle l'association carvacrol + acide nalidixique est synergique ; l'autre pour laquelle elle est antagoniste.	
PD	Origan compact (HE) Acide nalidixique	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Acide nalidixique	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Salmonella typhimurium, Salmonella derby, Salmonella enteridis et Salmonella minnesota.	(60,77)
	Origan compact (HE) Nitrofurantoïne	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Nitrofurantoïne	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Klebsiella oxytoca.	(77,83)
PD	Origan compact (HE) Novobiocine	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Novobiocine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli.	(70,77)
	Origan compact (HE) Novobiocine	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Novobiocine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) et du logarithme DP sur Salmonella typhimurium.	(70,77)

PD	Origan compact (HE)	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Pénicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium et Staphylococcus aureus. Sur Escherichia coli : les études in vitro divergent entre synergie et antagonisme (70,86)	(70,77,86)
	Pénicilline					
PD	Origan compact (HE)	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Streptomycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Streptomycine					
PD	Origan compact (HE)	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Sulfaméthoxazole	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Sulfaméthoxazole					
PD	Origan compact (HE)	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (composant majoritaire de l'Origan compact – Origanum compactum) et Tétracycline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) et du logarithme DP sur Salmonella typhimurium.	(70,72,77)
	Tétracycline					
PD	Palmarosa (HE)	Etude in vitro sur l'association Géraniol (composant majoritaire du Palmarosa –	Indifférence	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli et Staphylococcus aureus	(77,86)
	Pénicilline					

		Cymbopogon martinii et Pénicilline			méthicillinorésistant (SARM).	
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Amikacine	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par une technique de microatmosphère sur Staphylococcus aureus et dans une moindre mesure sur Pseudomonas aeruginosa.	(75,77)
	Amikacine					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Ampicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium, Escherichia coli et Staphylococcus aureus (70) Une seconde étude vient confirmer cette interaction par une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium (72)	(70,72,77)
	Ampicilline					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Ampicilline	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Klebsiella oxytoca.	(77,83)
	Ampicilline					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC	(70,77)
	Bacitracine					

		du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Bacitracine			(méthode de l'échiquier) sur Escherichia coli.	
PD	Thym à thymol (HE) Bacitracine	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Bacitracine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium et Staphylococcus aureus.	(70,77)
	Thym à thymol (HE) Chloramphénicol	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Chloramphénicol	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
PD	Thym à thymol (HE) Erythromycine	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Erythromycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) et du logarithme DP sur Salmonella typhimurium, Escherichia coli et Staphylococcus aureus.	(70,77)
	Thym à thymol (HE) Fluconazole	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur 85% des 38 souches de Candida albicans sensibles au	(87)

		thymoliferum) et Fluconazole			Fluconazole et 73% des 11 souches de Candida albicans résistantes au Fluconazole. Une méthode de macrodilution en milieu solide et une étude de la cinétique de bactéricidie viennent confirmer cette interaction.	
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Carvacrol (un des composants majeurs du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Fluconazole	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur 90% des 38 souches de Candida albicans sensibles au Fluconazole et 91% des 11 souches de Candida albicans résistantes au Fluconazole. Une méthode de macrodilution en milieu solide et une étude de la cinétique de bactéricidie viennent confirmer cette interaction.	(87)
	Fluconazole					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Gentamicine	Additivité/ Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par une technique de microatmosphère sur Staphylococcus aureus et dans une moindre mesure sur Pseudomonas aeruginosa.	(75,77)
	Gentamicine					
PD	Thym thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par une technique de microatmosphère sur Staphylococcus aureus et dans une moindre mesure sur Pseudomonas aeruginosa pour des concentrations en	(75,77)
	Néomycine					

		Néomycine			Thymol de 50, 25 et 12%.	
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – <i>Thymus vulgaris thymoliferum</i>) et Nitrofurantoïne	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro par le calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur <i>Klebsiella oxytoca</i> .	(77,83)
	Nitrofurantoïne					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – <i>Thymus vulgaris thymoliferum</i>) et Norfloxacine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) et à l'aspect concave de l'isobologramme sur <i>Staphylococcus aureus</i> .	(77,88)
	Norfloxacine					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – <i>Thymus vulgaris thymoliferum</i>) et Novobiocine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur <i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i> .	(70,77)
	Novobiocine					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – <i>Thymus vulgaris thymoliferum</i>) et Pénicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur <i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i> . Sur <i>Staphylococcus aureus</i> : les études in vitro divergent entre synergie et antagonisme (70,86)	(70,77,86)
	Pénicilline					

PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Pénicilline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse in vitro démontrée grâce au calcul de l'index de FIC sur Escherichia coli.	(77,86)
	Pénicilline					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Streptomycine	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Streptomycine					
PD	Thym à thymol(HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Sulfaméthoxazole	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Sulfaméthoxazole					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol – Thymus vulgaris thymoliferum) et Tétracycline	Synergie	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce au calcul de l'index de FIC (méthode de l'échiquier) sur Salmonella typhimurium et Escherichia coli.	(70,77)
	Tétracycline					
PD	Thym à thymol (HE)	Etude in vitro sur l'association Thymol (composant majoritaire du Thym à thymol –	Additivité	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée in vitro grâce à une technique de dilution en bouillon sur Salmonella typhimurium.	(72,77)
	Tétracycline					

		Thymus vulgaris thymoliferum) et Tétracycline				
--	--	---	--	--	--	--

4. Les interactions d'ordre Pharmacocinétique (PC)

Type	Nom	Nom long	Effets	Force	Notes	Source
PC	Cannelle de Chine (HE) Et Cannelle de Ceylan (HE)	Etude <i>in vitro</i> sur l'interaction Cannelle de Chine (<i>Cinnamomum cassia</i>) ou Cannelle de Ceylan (<i>Cinnamomum verum</i>) et les cytochromes P450 2C9 et 3A4	Inhibition	Faible (<i>in vitro</i>)	Interaction démontrée <i>in vitro</i> par l'absence de métabolisation des substrats (pas d'hydroxylation du Diclofénac et de la Testostérone) des CYP450 2C9 ou 3A4 en présence de Cannelle de Chine ou de Cannelle de Ceylan à la concentration de 100µg/mL d'éthanol.	(89,90)
	Cytochromes (CYP) P450 2C9 et 3A4.					
PC	Menthe poivrée (HE)	Etude <i>in vitro</i> sur l'interaction Menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>) et les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4	Inhibition	Faible (<i>in vitro</i>)	Mise en évidence du potentiel inhibiteur modéré de la menthe poivrée à l'égard des CYP450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 (91) Une seconde étude <i>in vitro</i> vient confirmer que la Menthe poivrée ainsi que ses constituants principaux (le menthol et l'acétate de menthyle) sont de potentiels inhibiteurs réversibles et modérés du CYP450 3A4 (92) Selon l'ouvrage Stockley's (43) : on note bien une inhibition modérée des cytochromes P450 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 ; en revanche	(43,59,91,92)
	Cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4					

					l'inhibition des cytochromes P450 3A4 et 1A2 serait controversée (pas d'effets cliniques significatifs pour le CYP 1A2 malgré une inhibition <i>in vitro</i> démontrée).	
PC	Eucalyptus globuleux (HE)	Etude <i>in vitro</i> sur l'interaction Eucalyptus globuleux (<i>Eucalyptus globulus</i>) et les cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4	Inhibition	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée <i>in vitro</i> et mise en évidence du potentiel inhibiteur de l'eucalyptus globuleux à l'égard des CYP450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.	(91)
	Cytochromes P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4					
PC	Romarin officinal (HE)	Etude <i>in vitro</i> sur l'interaction Romarin officinal (<i>Rosmarinus officinalis</i>) et les cytochromes 1A1, 1A2, 2B1,2 et les UDP-glucuronosyltransférases.	Induction	Faible (Etude sur modèle murin et <i>in vitro</i>)	Interaction médicamenteuse démontrée <i>in vitro</i> . Après incorporation journalière de 0,5% d'HE dans le régime alimentaire de rats, durant 2 semaines, on a récupéré chez ceux-ci des fractions protéiques cytosoliques et microsomales et on a mesuré l'activité de différentes enzymes impliquées dans la métabolisation : cytochromes (1A, 2B, 2E1), Glutathion-S-transférase, NAD(P)H-quinone réductase et UDP-glucuronosyltransférase. On a constaté une nette augmentation de l'activité des	(94)
	Cytochromes 1A1 ; 1A2 et 2B1,2. UDP-glucuronosyltransférases					

					enzymes suivantes : CYP 2B1,2 (x24,1) ; CYP 1A1 (x3,8) et UGT 2B1 (x4,8). Ainsi, l'HE de Romarin officinal peut être considérée comme un inducteur potentiel des CYP 2B1,2 et CYP 1A1 ainsi que de l'UGT 2B1 (l'effet inducteur que l'HE produit sur l'enzyme UGT 2B1 est d'ailleurs équivalente à celle que produit le Phénobarbital sur cette même enzyme (93))	
PC	Thym vulgaire (HE)	Etude in vitro sur l'interaction Thym vulgaire (<i>Thymus vulgaris</i>) et les cytochromes P450 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.	Inhibition	Faible (in vitro)	Interaction médicamenteuse démontrée <i>in vitro</i> par une technique de fluorimétrie, mettant en évidence l'inhibition de métabolisation de substrats marqués par les cytochromes P450 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. Le taux d'inhibition varie ici de 91 à 97% (95) Cependant l'ouvrage Stockley's (43) indique pour le Thym vulgaire aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique connue .	(43,95)
	Cytochromes 450 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4					

5. Les Etudes sur Modèle Animal (EMA)

Type	Nom	Nom long	Huile essentielle	Notes	Force/Intensité Interprétation	Source
EMA	EMA (ototoxicité du Tea tree (HE))	Evaluation de l'ototoxicité de l'HE de Tea tree après son administration intra-auriculaire chez des cochons d'Inde	Tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	<p>Résumé : Etude menée sur les oreilles de 13 cochons d'Inde, ne présentant pas d'infection de l'oreille moyenne et dont les membranes tympaniques sont intactes.</p> <p>4 groupes ont été constitués :</p> <p>1° Instillation d'une solution saline 2° Instillation d'une solution saline et de 0,5% de tensioactif Tween® 80 3° Instillation de 100% d'HE de Tea tree 4° Instillation de 2% d'HE de Tea tree diluée dans une solution saline et de 0,5% de Tween® 80.</p> <p>Le potentiel d'action composite (CAP) du nerf auditif est ensuite enregistré près de la fenêtre ronde pour des stimulis de 4, 10 et 20 kHz (NB : les potentiels auditifs reflètent l'activité électrique des diverses</p>	<p>Force : Faible (Etude pharmacodynamique sur animal)</p> <p>Association déconseillée</p> <p>Sachant que les antibiotiques de la famille des aminoglycosides ont une ototoxicité notamment cochléaire et dose-dépendante, les associer à</p>	(96)

				structures nerveuses impliquées dans le codage des sons).	l'instillation intra-auriculaire de l'HE de Tea tree 100% pure, à fortes doses et non diluée est à éviter pour ne pas majorer le risque d'ototoxicité.	
	Interaction : ○ PD ○ PC		Voie d'administration : Administration intra-auriculaire (au niveau de l'oreille moyenne)	Conséquence : Le CAP pour les groupes 1, 2 et 4 n'a pas subi de variation significative avant et après les instillations. En revanche, pour le groupe 3, on observe une nette augmentation du CAP pour un stimulus de 20kHz après 30 min d'exposition à 100% d'HE. Ce résultat suggère une ototoxicité irréversible de l'HE de Tea tree (concentrée à 100%) au niveau de la zone de perception des sons de haute fréquence de la cochlée.		
	EMA (effet analgésique du Romarin officinal (HE))	Etude de l'effet analgésique du Romarin officinal (HE) et des interactions pharmacodynamiques avec la codéine et le	Romarin officinal à cinéole (<i>Rosmarinus officinalis cineoliferum</i>)	Résumé : Etude menée sur 48 souris adultes 8 groupes de 6 souris ont été constitués : 1° Solution saline p.o. durant 7J (de J1 à J7) et administration i.p. à J7 de solution saline.	Force : Faible (Etude pharmacodynamique sur modèle animal)	(97)

EMA		paracétamol, sur modèle murin.		<p>2° HE (20mg/kg) p.o. durant 7J et administration i.p. à J7 d'HE</p> <p>3° Solution saline p.o. durant 7J et administration i.p. à J7 de codéine (30mg/kg)</p> <p>4° Solution saline p.o. durant 7J et administration i.p. à J7 de paracétamol (60mg/kg)</p> <p>5° HE (10mg/kg) p.o. durant 7J et administration i.p. à J7 de codéine (30mg/kg)</p> <p>6° HE (20mg/kg) p.o. durant 7J et administration i.p. à J7 de codéine (30mg/kg)</p> <p>7° HE (10mg/kg) p.o. durant 7J et administration i.p. à J7 de paracétamol (60mg/kg)</p> <p>8° HE (20mg/kg) p.o. durant 7J et administration i.p. à J7 de paracétamol (60mg/kg)</p> <p>On va se servir d'une plaque chaude ($T^{\circ}=52,5^{\circ}\text{C}$) sur laquelle on va placer chaque souris et mesurer son temps de réaction à la douleur induite par la chaleur.</p> <p>On va mesurer les temps de réaction avant l'administration du ttt puis 5', 10', 15', 20', 30', 40', 50' et 60</p>	<p>L'HE de Romarin officinal à cinéole semble exercer une action analgésique et agir en synergie avec la codéine et dans une moindre mesure avec le paracétamol. Le mécanisme d'analgésie évoqué est un mécanisme central. Le Romarin étant aussi un inducteur enzymatique, il se peut qu'il accroisse aussi le métabolisme et l'activité de certains antalgiques comme la codéine ou le paracétamol.</p>	
-----	--	--------------------------------	--	--	--	--

				<p>minutes après, pour chacun des groupes.</p> <p>L'allongement des temps de réaction par rapport à ceux obtenu dans le groupe contrôle 1° reflètera l'effet analgésique du romarin.</p>		
	<p>Interaction :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PD ○ PC 	<p>Voie d'administration :</p> <p>Per os</p>	<p>Conséquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'administration d'HE (20mg/kg) augmente significativement les temps de réaction mesurés entre la 20^{ème} et la 50^{ème} minutes. - L'HE a un effet analgésique plus fort que le paracétamol mais plus faible que la codéine (surtout pour les temps de réaction entre la 5^{ème} et la 20^{ème} minutes). - L'administration consécutive de d'HE (20mg/kg) puis de codéine supprime la douleur induite par la chaleur (effet analgésique >100%). Cette association exerce une action antalgique plus forte que la codéine administrée seule. On observe le contraire avec l'administration de l'HE (10mg/kg) suivie de la codéine. - L'effet analgésique de l'HE seule est comparable à celui du paracétamol seul ou encore à celui 			

			du paracétamol administré consécutivement à l'HE. Malgré tout, l'administration d'HE (20mg/kg) suivie du paracétamol augmente nettement les temps de réaction entre la 30 ^{ème} et la 50 ^{ème} minutes.		
--	--	--	---	--	--

DISCUSSION

Dans le cadre de ma thèse, l'objectif de mes recherches était de mettre en évidence d'éventuelles interactions médicamenteuses entre huiles essentielles (HE) et traitements conventionnels des infections de la sphère ORL.

Tout d'abord, comme je l'ai signalé dans l'introduction et au début de la partie Matériel et Méthode, j'ai choisi d'axer mon sujet sur les infections de la sphère ORL. Ce sont en effet des pathologies, souvent bénignes, auxquelles nous sommes confrontés très fréquemment en officine et pour lesquelles les HE peuvent souvent être conseillées. Et, à l'heure actuelle, de plus en plus de patients ont recours à des traitements naturels, telle l'aromathérapie, souvent pris en parallèle de traitements conventionnels relevant de prescriptions médicales. Il m'a ainsi paru judicieux de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses entre les huiles essentielles et ces traitements allopathiques car la prise concomitante d'huiles essentielles pourrait mettre en péril l'efficacité de ces traitements, ou, en accroître les effets indésirables. Il est donc de notre ressort de mettre en garde certains patients ou de proscrire des associations délétères. A contrario, il se pourrait que certaines associations soient bénéfiques : il arrive, par exemple, qu'une synergie s'établisse entre l'HE et le médicament conventionnel. Et cette association synergique se montre d'autant plus efficace à l'encontre d'un agent pathogène.

Ensuite, avant de débiter mes recherches et après consultation de nombreux ouvrages, j'ai listé un ensemble de 34 huiles essentielles ayant des propriétés et des indications principalement dans la sphère ORL.

Comme dit précédemment, j'ai détaillé pour celles-ci, dans la mesure du possible, leurs compositions, propriétés et indications, leurs pharmacologies et toxicités.

De même, j'ai sélectionné un ensemble de médicaments conventionnels sur la base des recommandations pour les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant rédigées par la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et le CMIT (Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales). Mais, face à la nature des mes données, j'ai élargi mon domaine de recherche à d'autres antibiotiques (pas forcément prescrits en première intention pour traiter des infections ORL) et à des antifongiques.

Ce travail effectué, j'ai pu débiter mes recherches d'interactions médicamenteuses...

J'ai ainsi recensé **4 études cliniques**, **2 cas rapportés**, et **133 interactions théoriques** dont 2 études sur modèle animal, 127 interactions d'ordre pharmacodynamique et 4 interactions d'ordre pharmacocinétique.

En ce qui concerne les **études cliniques (EC)**, rares sont celles qui impliquent des HE. Les quelques EC trouvées sont essentiellement des études HE versus placebo (ou un composant majoritaire d'une HE) et non des études HE versus molécule de référence dans une indication donnée (en DCI). La plupart du temps, on ne peut alors que supposer des interactions entre HE et molécule allopathique. Et malheureusement, de nombreux biais viennent limiter leur extrapolation à une population générale :

- L'ensemble des 4 EC que j'ai trouvées ont été réalisées sur des sujets adultes. Difficile donc d'en connaître les impacts sur une population d'enfants ou d'adolescents.

- Certaines (64,65) impliquent seulement un composant majoritaire d'HE (par exemple, le 1,8-cinéole tiré de l'Eucalyptus globuleux), or ce composant majoritaire peut être retrouvé dans de nombreuses autres HE : on retrouve le 1,8-cinéole à différentes

concentrations dans l'Eucalyptus radié, le Laurier noble, la Lavande aspic, la Marjolaine sylvestre, la Myrte, le Niaouli, le Ravintsara ou encore le Romarin à cinéole. Il se pose alors la question de savoir si l'interaction concerne l'ensemble de ces HE.

D'autres (66,67) sont réalisées avec un mélange de 3, voire 5 HE. Il n'est pas évident de savoir si l'effet repose sur une synergie qui s'établit entre elles ; de tirer des conclusions sur les HE (ou leurs composants majoritaires) prises séparément une à une et de comprendre enfin quelle HE ou composant majoritaire est responsable de telle ou telle action.

- On mentionne parfois, au début des études, des traitements concomitants à la prise d'HE et de la molécule allopathique étudiée ou du placebo (prise de corticoïdes inhalés, de théophylline, de formotérol et d'ipratropium en parallèle de la prise de 1,8-cinéole et de prednisolone (64) ; utilisation d'un spray de xylométazoline en parallèle de la prise de 1,8-cinéole(65)). Mais ces traitements ne sont, par la suite, absolument pas pris en compte, or, des interactions médicamenteuses pourraient survenir aussi entre les HE et ceux-ci.

- La plupart de ces EC sont réalisées sur un petit nombre de patients (par exemple, 32 patients inclus (64)), il n'est donc pas évident d'extrapoler les résultats à une population entière.

Par ailleurs, l'inclusion de certains patients dans ces EC se fait sur la base de symptômes cliniques « auto-déclarés » donc plutôt subjectifs. Ainsi dans l'étude (66), sur 105 patients retenus, seulement 46 s'avéraient porteur d'un virus et donc éligibles dans le cadre de cette étude, ce qui nous ramène à un nombre encore plus restreint de patients.

- D'autre part, une grande partie des résultats de ces EC repose sur l'évaluation de scores cliniques (65–67). Or ces scores cliniques s'appuient sur des symptômes là encore auto-déclarés par les patients au fur et à mesure de l'étude, ce qui reste donc extrêmement subjectif et impacte sur la fiabilité finale des résultats.

- Enfin, il faut noter que la plupart des infections ORL se résolvent spontanément en quelques jours. On peut citer la rhinopharyngite : infection principalement virale et spontanément résolutive en 7 à 10 jours. Ainsi on peut se demander si l'amélioration des symptômes est réellement liée à l'utilisation de l'HE ou à la nature même de la pathologie.

Au sujet des **cas rapportés (CAS : Case report)**, je n'ai pu en prendre que deux en considération :

- Le premier (56) porte sur l'intoxication aiguë d'un nourrisson à l'eugénol (composant majoritaire retrouvé dans le Giroflier mais également dans la Cannelle de Ceylan). On en arrive à la conclusion que la toxicité de l'eugénol semble similaire à celle du paracétamol à doses supra-thérapeutiques. On peut ainsi penser que l'association des deux à doses élevées pourrait conduire rapidement à une saturation de leurs voies métaboliques principales et de la détoxification par le glutathion. On en arriverait donc à un risque plus élevé de former des métabolites réactifs hépatotoxiques. Celui-ci pourrait être majoré par l'ingestion répétée de surdoses même modérées. On pourrait avoir ce même genre de risque chez des patients atteints par une affection hépatique, ou des patients alcooliques ou encore des patients suivant des traitements inducteurs enzymatiques.

- Le second (68) rapporte l'intoxication chronique d'une personne âgée au menthol, liée à l'ingestion quotidienne de quantités importantes de pastilles antitussives durant 20 ans. Mais on ne connaît pas la quantité de pastilles ingérées ni la quantité exacte de menthol qu'elles contiennent. La toxicité et les symptômes éprouvés par le patient pourraient être liés à d'autres constituants comme les conservateurs. Après d'autres recherches, je n'ai pas retrouvé de notion de toxicité chronique liée au menthol.

Tout comme les EC, les cas rapportés se font rares et n'impliquent pas directement l'association d'une HE et d'une molécule allopathique, ou, ils relatent des cas isolés. Il n'est donc pas évident de tirer des conclusions générales.

Le plus grand nombre d'études que j'ai pu recenser sont des **études *in vitro*** qu'elles soient réalisées sur modèle animal, ou qu'elles rapportent des interactions d'ordre pharmacodynamique ou d'ordre pharmacocinétique. Malheureusement ce sont des études avec une évidence clinique de basse qualité.

Le premier problème qui se pose est comment extrapoler des études réalisées *in vitro* à un modèle *in vivo*. On peut penser que les doses utilisées ne seront pas les mêmes *in vitro* et *in vivo*, même si certains chercheurs emploient des doses proches de celles que l'on utilise *in vivo* et toujours inférieures aux doses maximales tolérées par l'homme. Il faut aussi tenir compte de la biodisponibilité de l'HE dans l'organisme humain ; de son degré d'absorption ; de sa voie d'administration (et les voies d'administration peuvent être multiples) ; de sa dilution (même s'il y a moins de type d'extraits et de formes galéniques que pour les plantes, une huile essentielle peut être utilisée pure ou diluée).

Autre problème qui se pose de manière plus générale et qui concerne tant les études cliniques que les cas rapportés et les études *in vitro* : c'est celui des chémotypes des huiles essentielles. Comme pour les plantes, les huiles essentielles ne sont pas des produits standardisés - contrairement aux traitements conventionnels allopathiques - et leur composition peut varier en fonction de multiples facteurs tels ensoleillement, luminosité, nature et composition du sol, biotopes, situation géographique, hygrométrie, saison, stade de croissance et mode de récolte, stockage, distillation et conservation de l'HE... Ainsi on décrit, par exemple, 8 chémotypes pour le Thym (thymol, carvacrol, géraniol, linalol, para-cymène, α -terpinéol, trans-4-thuyanol et cinéole) et 3 chémotypes pour le Romarin (camphre, cinéole et verbénone). Or, d'une part,

les chémotypes des huiles essentielles et leurs compositions exactes ne sont pas toujours précisés dans les études, et, d'autre part, l'étude aura pu être réalisée avec une HE dont la composition pourra être différente de celle que les patients utiliseront.

De même que pour les EC, parfois, l'étude porte sur un composant majoritaire qui peut être retrouvé dans diverses HE, il n'est donc pas évident de savoir s'il faut extrapoler les données à l'ensemble des HE le comportant.

Pour ce qui est **des interactions d'ordre pharmacodynamique** :

- Il s'agit pour la plupart d'interactions HE/médicaments antibiotiques ou HE/médicaments antifongiques.

- Les interactions démontrées ne sont pas forcément délétères. Certes, on observe parfois des antagonismes d'action mais il arrive aussi que l'HE agisse en synergie avec la molécule allopathique. Ces interactions « positives » pourraient avoir un réel impact économique. En effet, on observe une augmentation croissante et inquiétante des phénomènes de résistance des bactéries ou champignons aux traitements conventionnels, ce qui représente, à l'heure actuelle, un réel problème de santé publique. Or associer une ou des HE à ces traitements conventionnels permettrait, tout d'abord, d'atteindre les bactéries à différents niveaux, participerait ensuite à la diminution des phénomènes de résistance voire à la diminution des doses de traitements conventionnels, et minimiserait enfin la toxicité et les effets secondaires de ceux-ci. On peut aussi penser que ces associations diminueraient le coût de ces traitements.

Mais là encore, les interprétations sont parfois délicates :

- Ainsi pour l'association d'une HE donnée et d'une DCI donnée, en fonction des proportions de chacune au sein de l'association, on passe d'un antagonisme d'action à une synergie d'action à l'encontre d'une même bactérie (78)

- D'autre part, les études sont uniquement faites sur certaines bactéries, il est donc difficilement possible d'extrapoler l'effet d'une même association sur d'autres bactéries. D'autant plus qu'une même association peut être antagoniste ou indifférente vis-à-vis d'une bactérie et synergique vis-à-vis d'une autre.

- On peut aussi être amené à se demander : si une HE interagit avec une DCI particulière, observera-t-on le même type d'interaction entre cette HE et une autre molécule appartenant à la même classe thérapeutique que la DCI étudiée ? Par exemple, la Cannelle de Ceylan agit en synergie avec l'amikacine et la gentamicine (tous deux sont des aminosides) à l'encontre de *A. baumannii* (82).

Pour les **interactions d'ordre pharmacocinétique** : nous restons dans le domaine des interactions démontrées *in vitro*. Par exemple, pour le Thym (dont le chémotype n'est pas précisé), l'article (95) conclut à des taux d'inhibition des cytochromes P450 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 variant de 91 à 97% c'est-à-dire démesurément élevés. Or il est probable que nous n'arrivions pas à de tels taux d'inhibition *in vivo*. Cependant, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'associer des HE ayant un potentiel inhibiteur ou inducteur de cytochromes - ou d'autres enzymes impliquées dans la métabolisation - avec des molécules substrats de ces mêmes cytochromes, d'autant plus que cela peut avoir des conséquences cliniques délétères ou néfastes pour les patients.

Les mêmes difficultés d'interprétation et d'extrapolation sont rencontrées avec les **études sur modèle animal**. Selon l'article (97), l'HE de Romarin officinal à cinéole exercerait une action antalgique et agirait en synergie avec la codéine et, plus ou moins, le paracétamol. Mais, on se

rend compte que l'HE a été administrée per os durant 7 jours avant que le paracétamol et la codéine ne soient administrés par voie IV à J7. Se pose alors la question de savoir si le pré-traitement de 7j d'HE est nécessaire pour que l'HE s'accumule suffisamment au sein de l'organisme et exerce une action antalgique. Qu'en-est-il alors des patients qui, dès les premiers symptômes d'une infection ORL et sans avoir suivi de pré-traitement, souhaiteraient amplifier l'action antalgique de la codéine ou du paracétamol par la prise concomitante de Romarin officinal à cinéole?

En résumé, il revient aux professionnels de santé d'interpréter avec précaution l'ensemble de ces données, tout en tenant compte des limites des études et des biais potentiels parfois nombreux. Il leur conviendra aussi de savoir s'il est judicieux d'extrapoler les résultats à une population entière.

A l'heure actuelle, l'essentiel des travaux réalisés sont des études *in vitro* difficilement extrapolables au modèle *in vivo* alors que les études cliniques et cas rapportés font cruellement défaut. Mais étant donné l'engouement croissant des patients pour l'aromathérapie, tout autant que pour la phytothérapie, on peut penser que ces études vont se multiplier. Il pourrait être intéressant de continuer à les recenser d'autant plus que la plupart des bases de données actuelles sont disponibles en anglais.

THESE SOUTENUE PAR : Juliette OMEIRI

TITRE : Utilisation des Huiles Essentielles dans la sphère ORL : prise en charge globale officinale.

CONCLUSION :

L'officine apparaît de plus en plus comme le premier lieu de soins vers lequel se tournent les patients, notamment lors des pathologies hivernales. Et les infections de la sphère Oto-Rhino-Laryngée font partie des affections les plus couramment rencontrées dans notre exercice professionnel.

Souvent bénignes et spontanément résolutive en peu de jours, leur prise en charge nécessite parfois l'instauration de traitements conventionnels. Néanmoins, en complément de ces traitements, nombreux sont les patients qui, face à un engouement croissant pour les Médecines Alternatives et Complémentaires, sont demandeurs de thérapeutiques naturelles comme l'Aromathérapie.

Loin d'être anodines et dénuées de toxicité, les huiles essentielles sont des produits extrêmement concentrés, composés d'un grand nombre de principes actifs purs et souvent volatils. Elles peuvent être nocives si elles font l'objet de mésusages et, surtout, leur utilisation peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses avec les traitements conventionnels. Leur dispensation et leur délivrance requièrent donc le même niveau d'exigence et les mêmes compétences que celles requises pour les traitements conventionnels, allopathiques.

Mais, le professionnel de santé, tel le pharmacien d'officine, se retrouve souvent bien démuni face au manque de données sur ce point. Pour conseiller et délivrer en toute sécurité une ou

des huile(s) essentielle(s) en parallèle de traitements conventionnels, il lui faudrait effectuer des recherches longues et laborieuses, peu compatibles avec une réponse immédiate attendue au comptoir par le patient.

Pour autant, la demande d'une prise en charge plus globale par l'aromathérapie relève d'une démarche active et il serait dommage de décourager le patient. D'autant plus que les interactions médicamenteuses ne sont pas toujours délétères, elles pourraient parfois se montrer bénéfiques. Dans un contexte où la résistance bactérienne ne cesse de croître et devient préoccupante selon l'OMS, certaines études démontrent, en effet, que les huiles essentielles agissent comme de réels agents antibactériens, qui potentialisent l'action de certains antibiotiques, qui leur sont alors associés, et qui réduisent, par ce biais, les phénomènes de résistance et de virulence bactériennes. Idéalement cela pourrait aussi réduire les doses voire la toxicité des traitements conventionnels, ainsi que leur coût.

C'est en tenant compte de tout cela que j'ai décidé de recenser, par des recherches bibliographiques, un certain nombre d'interactions médicamenteuses impliquant les huiles essentielles et les traitements conventionnels des infections ORL. Même si les études cliniques, de bonne méthodologie, et les cas rapportés tendent à manquer, il m'a été offert de retrouver un grand nombre d'études *in vitro*. Et, on peut espérer à l'avenir, vu le regain d'intérêt pour l'Aromathérapie, que de nombreuses autres études - et notamment des études cliniques - seront réalisées afin de mieux répondre aux interrogations et aux craintes des professionnels de santé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 9 Juin 2015

LE DOYEN



Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Lucile Sage
Lucile Sage

Dr. Lucile SAGE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DOSSIER_SS20_MAI_JUIN_2014.pdf. Disponible sur:
http://www.inserm.fr/content/download/82981/625570/version/1/file/DOSSIER_SS20_MAI_JUIN_2014.pdf
2. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? NCCIH. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>
3. OMS | Médecine traditionnelle: définitions. WHO. Disponible sur:
http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/
4. Parlement européen. Disponible sur: <http://www.europarl.europa.eu/portal/fr>
5. Allô docteurs en replay | Vidéo en streaming sur francetv. Disponible sur:
http://pluzz.francetv.fr/videos/allo_docteurs.html
6. Faucon M. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondements & aide à la prescription : monographies, huiles essentielles, huiles végétales, hydrolats aromatiques. Paris; [S.l.]: Sang de la terre ; Médial; 2012.
7. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/657257784ff10b16654e1ac94b60e3fb.pdf
8. Recommandations évaluation risques HE v1. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/599485607ae049abfac313b71943d612.pdf
9. Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/corpus.htm>
10. 2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf. Disponible sur:
<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>
11. ORL - FRANCE [Internet]. Disponible sur: <http://www.orlfrance.org/>
12. Somogyi A. ECN le tout-en-un. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2010.
13. Recommandations - Vidal.fr. Disponible sur:
<http://www.vidal.fr/recommandations/index/>
14. Haute Autorité de Santé - HAS. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil
15. ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE EN PRATIQUE COURANTE DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES PRINCIPAUX MESSAGES DES RECOMMANDATIONS DEBONNE PRATIQUE - 2005. Disponible sur:
http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2005-infVRB-messages-afssaps.pdf

16. 2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf. Disponible sur:
<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf>
17. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
18. Vidal 2015: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2015.
19. Caulin C, Vidal SA. Vidal Recos recommandations en pratique, 2014: 175 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013.
20. Thériaque. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
21. Accueil | Légifrance, le service public de l'accès au droit. Disponible sur:
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
22. Catalogue SUDOC. Disponible sur:
<http://www.sudoc.abes.fr/?COOKIE=U10178,Klecteurweb,D2.1,E74847f27-61b,I250,B341720009+,SY,A%5C9008+1,,J,H2-26,,29,,34,,39,,44,,49-50,,53-78,,80-87,NLECTEUR+PSI,R82.122.126.116, FN>
23. Bibliothèques de l'UJF et Grenoble INP. Disponible sur: <http://sicd1.ujf-grenoble.fr/>
24. Google Scholar. Disponible sur: <https://scholar.google.fr/>
25. Jollois R, Pénoël D, Franchomme P, Mars J. L'aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles : fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle. [S.l.]: Jollois; 2001.
26. Teuscher E, Anton R, Lobstein A. Plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et leurs huiles essentielles. Paris: Tec et Doc; 2005.
27. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Paris; Cachan: Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales; 2009.
28. Zhiri A, Baudoux B, Breda ML. Huiles essentielles chémotypées. J.O.M.
29. Goeb P, Pesoni D. Huiles Essentielles : guide d'utilisation. Editions Ravintsara. 2013.
30. Kaloustian J, Hadji-Minaglou F. La connaissance des huiles essentielles qualilogie et aromathérapie ; Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée. Paris: Springer; 2012. Disponible sur:
<http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1082131>
31. Valnet J. Aromathérapie: traitement des maladies par les essences des plantes. Paris: Maloine; 1990.
32. Bruneton J. Phytothérapie: les données de l'évaluation. Paris: Éd. Tec & doc; 2012.
33. Le Moniteur des pharmacies-Revues. Le Moniteur des pharmacie.fr. Disponible sur:
<http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/univers.html>

34. Montreuil L. L Montreuil - Initiation aroma scientifique.pdf. 2013.
35. Montreuil L. L Montreuil - monographies-DIU.pdf. 2013.
36. World Health Organization, éditeur. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 1999. 1 p.
37. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Home - PubMed - NCBI. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
38. Natural Medicines Comprehensive Database: Unbiased, Scientific Clinical Information on Complementary, Alternative, and Integrative Therapies. Disponible sur: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=ND&AspxAutoDetectCookieSupport=1>
39. Natural Medicines - Databases. Disponible sur: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases.aspx>
40. NCCIH. Disponible sur: <https://nccih.nih.gov/>
41. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/>
42. Home University of Maryland Medical Center. Disponible sur: <http://umm.edu/>
43. Williamson EM, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines. London: Pharmaceutical Press; 2013.
44. Interactions médicamenteuses - Thésaurus complet. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/900cfbea1323fcba007143b2ee4481f0.pdf
45. Prescrire - S'abonner - S'abonner à Prescrire - Le Guide Interactions médicamenteuses 2015. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/15/55/0/3949/About.aspx>
46. P450 Drug Interaction Table: Abbreviated « Clinically Relevant » Table [Internet]. [cité 19 mai 2015]. Disponible sur: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/>
47. HEDRINE : un nouvel outil d'aide à la décision pour les interactions plante-médicament - document. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00905032/document>
48. Hemaiswarya S, Doble M. Synergistic interaction of phenylpropanoids with antibiotics against bacteria. *J Med Microbiol.* déc 2010;59(Pt 12):1469-76.
49. Nuryastuti T, van der Mei HC, Busscher HJ, Iravati S, Aman AT, Krom BP. Effect of cinnamon oil on *icaA* expression and biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Appl Environ Microbiol.* nov 2009;75(21):6850-5.
50. Chen Y-L, Huang S-T, Sun F-M, Chiang Y-L, Chiang C-J, Tsai C-M, et al. Transformation of cinnamic acid from trans- to cis-form raises a notable bactericidal and synergistic activity against multiple-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 14 juin 2011;43(3):188-94.

51. D-limonene. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible sur: <http://www.mskcc.org/cancer-care/herb/d-limonene>
52. Wagner H, Wierer M, Bauer R. [In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds]. *Planta Med.* juin 1986;(3):184-7.
53. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 2. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponible sur: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=284704>
54. Moon S-E, Kim H-Y, Cha J-D. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. *Arch Oral Biol.* sept 2011;56(9):907-16.
55. Hemaiswarya S, Doble M. Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against Gram negative bacteria. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* nov 2009;16(11):997-1005.
56. Janes SEJ, Price CSG, Thomas D. Essential oil poisoning: N-acetylcysteine for eugenol-induced hepatic failure and analysis of a national database. *Eur J Pediatr.* août 2005;164(8):520-2.
57. Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. *Fitoterapia.* juin 2006;77(4):279-85.
58. Peppermint. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible sur: <http://www.mskcc.org/cancer-care/herb/peppermint>
59. Kligler B, Chaudhary S. Peppermint oil. *Am Fam Physician.* 1 avr 2007;75(7):1027-30.
60. Choi J-G, Kang O-H, Lee Y-S, Oh Y-C, Chae H-S, Jang H-J, et al. Antibacterial activity of methyl gallate isolated from *Galla Rhois* or carvacrol combined with nalidixic acid against nalidixic acid resistant bacteria. *Mol Basel Switz.* 2009;14(5):1773-80.
61. D'Arrigo M, Ginestra G, Mandalari G, Furneri PM, Bisignano G. Synergism and postantibiotic effect of tobramycin and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* avr 2010;17(5):317-22.
62. Tea Tree Oil. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible sur: <http://www.mskcc.org/cancer-care/herb/tea-tree-oil>
63. Li X, Duan S, Chu C, Xu J, Zeng G, Lam AK-Y, et al. *Melaleuca alternifolia* concentrate inhibits in vitro entry of influenza virus into host cells. *Mol Basel Switz.* 2013;18(8):9550-66.
64. JUERGENS UR, DETHLEFSEN U, STEINKAMP G, GILLISSEN A, REPGES R, VETTER H. Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med.* mars 2003;97(3):250-6.

65. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Laryngoscope*. avr 2004;114(4):738-42.
66. Duijker G, Bertias A, Symvoulakis EK, Moschandreas J, Malliaraki N, Derdas SP, et al. Reporting effectiveness of an extract of three traditional Cretan herbs on upper respiratory tract infection: Results from a double-blind randomized controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2 avr 2015;163:157-66.
67. Ben-Arye E, Dudai N, Eini A, Torem M, Schiff E, Rakover Y. Treatment of upper respiratory tract infections in primary care: a randomized study using aromatic herbs. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2011;2011:690346.
68. Baibars M, Eng S, Shaheen K, Alraiyes AH, Alraiyes MC. Menthol Toxicity: An Unusual Cause of Coma. *Case Rep Med*. 3 déc 2012;2012:e187039.
69. Vaubourdolle M. *Infectiologie*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2007.
70. Palaniappan K, Holley RA. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *Int J Food Microbiol*. 15 juin 2010;140(2-3):164-8.
71. Flandrois J-P, Association des professeurs de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière des facultés de médecine. *Bactériologie médicale*. Lyon: Presses universitaires de Lyon; 1997.
72. Johny AK, Hoagland T, Venkitanarayanan K. Effect of subinhibitory concentrations of plant-derived molecules in increasing the sensitivity of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 to antibiotics. *Foodborne Pathog Dis*. oct 2010;7(10):1165-70.
73. Rastogi N, Goh KS, Horgen L, Barrow WW. Synergistic activities of antituberculous drugs with cerulenin and trans-cinnamic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. juin 1998;21(2):149-57.
74. Rastogi N, Goh KS, Wright EL, Barrow WW. Potential drug targets for *Mycobacterium avium* defined by radiometric drug-inhibitor combination techniques. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 1994;38(10):2287-95.
75. Veras HNH, Rodrigues FFG, Colares AV, Menezes IRA, Coutinho HDM, Botelho MA, et al. Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of *Lippia sidoides* and thymol. *Fitoterapia*. avr 2012;83(3):508-12.
76. Rosato A, Vitali C, Gallo D, Balenzano L, Mallamaci R. The inhibition of *Candida* species by selected essential oils and their synergism with amphotericin B. *Phytomedicine*. 1 août 2008;15(8):635-8.
77. Langeveld WT, Veldhuizen EJA, Burt SA. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. *Crit Rev Microbiol*. févr 2014;40(1):76-94.

78. Van Vuuren SF, Suliman S, Viljoen AM. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials. *Lett Appl Microbiol.* avr 2009;48(4):440-6.
79. Mertas A, Garbusiń, Ska A, Szliszka E, Jureczko A, Kowalska M, et al. The Influence of Tea Tree Oil (*Melaleuca alternifolia*) on Fluconazole Activity against Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Strains. *BioMed Res Int.* 4 févr 2015;2015:e590470.
80. LaPlante KL. In vitro activity of lysostaphin, mupirocin, and tea tree oil against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2007;57(4):413-8.
81. Rosato A, Piarulli M, Corbo F, Muraglia M, Carone A, Vitali ME, et al. In vitro synergistic antibacterial action of certain combinations of gentamicin and essential oils. *Curr Med Chem.* 2010;17(28):3289-95.
82. Guerra FQS, Mendes JM, Sousa JP de, Morais-Braga MFB, Santos BHC, Melo Coutinho HD, et al. Increasing antibiotic activity against a multidrug-resistant *Acinetobacter* spp by essential oils of *Citrus limon* and *Cinnamomum zeylanicum*. *Nat Prod Res.* 2012;26(23):2235-8.
83. Zhang D, Hu H, Rao Q, Zhao Z. Synergistic effects and physiological responses of selected bacterial isolates from animal feed to four natural antimicrobials and two antibiotics. *Foodborne Pathog Dis.* oct 2011;8(10):1055-62.
84. Shahverdi AR, Monsef-Esfahani HR, Tavasoli F, Zaheri A, Mirjani R. Trans-cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil reduces the clindamycin resistance of *Clostridium difficile* in vitro. *J Food Sci.* janv 2007;72(1):S055-8.
85. Basri DF, Zin NM, Bakar NS, Rahmat F, Mohtar M. Synergistic effects of phytochemicals and oxacillin on laboratory passage-derived vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strain. *J Med Sci.* 2008;8(2):131-6.
86. Gallucci N, Casero C, Oliva M, Zygadlo J, Demo M. Interaction between terpenes and penicillin on bacterial strains resistant to beta-lactam antibiotics. *Mol Med Chem.* 2006;10(1):30-2.
87. Ahmad A, Khan A, Manzoor N. Reversal of efflux mediated antifungal resistance underlies synergistic activity of two monoterpenes with fluconazole. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 23 janv 2013;48(1-2):80-6.
88. Shin S, Kim JH. In vitro inhibitory activities of essential oils from two Korean thymus species against antibiotic-resistant pathogens. *Arch Pharm Res.* août 2005;28(8):897-901.
89. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of Mace and Nutmeg on Human Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(12):1977-82.

90. Cinnamon. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible sur: <http://www.mskcc.org/cancer-care/herb/cinnamon>
91. Unger M, Frank A. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. *Rapid Commun Mass Spectrom RCM*. 2004;18(19):2273-81.
92. Dresser GK, Wacher V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2002;72(3):247-55.
93. Ganem LG, Jefcoate CR. Endocrine Factors Modulate the Phenobarbital-Mediated Induction of Cytochromes P450 and Phase II Enzymes in a Similar Strain-Dependent Manner. *Toxicol Appl Pharmacol*. mai 1998;150(1):68-75.
94. Debersac P, Heydel JM, Amiot MJ, Goudonnet H, Artur Y, Suschetet M, et al. Induction of cytochrome P450 and/or detoxication enzymes by various extracts of rosemary: description of specific patterns. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. sept 2001;39(9):907-18.
95. Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. mai 2003;10(4):334-42.
96. Zhang SY, Robertson D. A study of tea tree oil ototoxicity. *Audiol Neurootol*. avr 2000;5(2):64-8.
97. Raskovic A, Milanovic I, Pavlovic N, Milijasevic B, Ubavic M, Mikov M. Analgesic effects of rosemary essential oil and its interactions with codeine and paracetamol in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. janv 2015;19(1):165-72.

LE SERMENT DES APOTHICAIRES

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



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 ».

Juliette OMEIRI

**UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES DANS LA SPHERE ORL :
PRISE EN CHARGE GLOBALE OFFICINALE**

RESUME :

Les infections de la sphère ORL sont parmi les affections les plus fréquemment rencontrées à l'officine et leur prise en charge nécessite parfois la prescription de traitements conventionnels. Cependant, soucieux d'une prise en charge plus globale et face à un engouement croissant pour les Médecines Alternatives et Complémentaires, nombreux sont les patients qui usent en parallèle de l'Aromathérapie. Or les huiles essentielles peuvent potentiellement être à l'origine d'interactions médicamenteuses et les bases de données tendent à manquer sur ce point. Les conseiller et les délivrer en toute sécurité nécessite alors de longues et laborieuses recherches peu compatibles avec une réponse immédiate attendue par le patient au comptoir. Partant de ce constat, ce travail de thèse a consisté à recenser un ensemble d'interactions médicamenteuses potentielles entre huiles essentielles et traitements conventionnels de la sphère ORL, toutes étant répertoriées dans la bibliographie internationale.

LES MOTS CLES : huile essentielle, aromathérapie, sphère ORL, traitement conventionnel, antibiotique, interaction médicamenteuse

ADRESSE :

6, rue Général Janssen 38000 Grenoble

juliette.omeiri@gmail.com

FILIERE : Officine