



**HAL**  
open science

## Bon usage en officine des huiles essentielles à propriétés anticoagulantes

Adrien Laly

► **To cite this version:**

Adrien Laly. Bon usage en officine des huiles essentielles à propriétés anticoagulantes. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01940519

**HAL Id: dumas-01940519**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01940519v1>**

Submitted on 30 Nov 2018

**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.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 28 NOVEMBRE 2018

PAR

M. LALY Adrien

Né le 03 Août 1991, à CAVAILLON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**BON USAGE EN OFFICINE DES HUILES ESSENTIELLES  
A PROPRIETES ANTICOAGULANTES**

**JURY :**

Président : Dr OLLIVIER Evelyne

Membres : Dr BAGHDIKIAN Béatrice  
Dr TOYE Sophie

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



## **Remerciements :**

Je tiens à remercier le Dr OLLIVIER Evelyne pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse

Je remercie ma directrice de thèse, Mme BAGHDIKIAN Béatrice, d'avoir accepté de m'accompagner dans ma soutenance de thèse.

Je remercie également Dr BUN Sok-Siya, d'avoir bien voulu m'encadrer dans la rédaction de cette thèse, et lui souhaite plein de bonheur pour l'avenir.

Je remercie le Dr TOYE Sophie d'avoir accepté de faire parti de mon jury, et de m'avoir fait confiance dans mes premiers pas de pharmacien.

Merci à tous les professeurs de faculté de m'avoir donné l'outil théorique pour arriver jusqu'ici et continuer dans ma vie professionnelle.

Un grand merci à l'équipe de la Pharmacie Rome-Village, Renaud, Virginie et Michel (mon idole), qui en plus d'être de bons collègues sont devenus de bons amis.

Je remercie de tout mon cœur, Ihanja, ma future femme, qui sait me faire avancer sans que les difficultés ne me paraissent contraignantes.

Je remercie mes parents, mon frère et ma sœur d'être toujours là pour me soutenir.

Merci à toute ma famille, qui, bien que lointaine, est toujours proche de moi. Merci à Hélène et Raymonde, à qui j'aurais voulu présenter cette thèse.

Merci à tous mes amis de longue date, Pierre, Rémi, Enzo, Laura, Ricardo, José, Aggie et Jade, d'être de vrais bros et à Thomas, parti trop tôt.

Merci à tous mes amis rencontrés à la faculté, à tous les membres du CIT qui savent encore ce qu'était le CIT, et à tous les faluchards, pour les rires, les excès et la grande fraternité. Merci à tous les trolls, perpétuez la tradition.

# Table des matières

Préambule.....	3
L'hémostase .....	4
Rappel de la physiologie de la coagulation <sup>(2)</sup> .....	4
Hémostase primaire .....	4
Coagulation <sup>(2)</sup> .....	8
Fibrinolyse .....	10
Classes thérapeutiques.....	11
Antiagrégants plaquettaires.....	11
Les antivitamine K (AVK).....	16
Les inhibiteurs de la thrombine.....	18
Les thrombolytiques <sup>(10)</sup> .....	24
Huiles essentielles .....	26
Définition.....	26
Monopole pharmaceutique des huiles essentielles .....	27
Composition chimique des Huiles essentielles <sup>(20-22)</sup> .....	28
-Les hydrocarbures ou terpènes .....	28
-Les alcools terpéniques.....	29
-Les phénols :.....	30
-Les aldéhydes : .....	30
-Les phénylméthyléthers : .....	31
-Les peroxydes monoterpéniques : .....	32
-Les cétones : .....	32
-Les acides carboxyliques :.....	32
-Les esters : .....	33
-Les lactones : .....	33
-Les coumarines :.....	34
-Les diones :.....	34
-Les phthalides :.....	34
-Les composés azotés :.....	35
-Les composés soufrés :.....	35
Pharmacocinétique des huiles essentielles .....	36
Absorption <sup>(21)</sup> .....	36
Métabolisme.....	40

Elimination.....	41
Huiles essentielles à propriétés anticoagulantes .....	42
Les coumarines .....	43
Le ligustilide .....	47
Les salicylates .....	47
Les aldéhydes aromatiques .....	49
L'eugénol .....	51
L'italidione.....	52
Les sulfides .....	54
Autres composés antiagrégants plaquettaires .....	55
Huile essentielle de ciste et sa propriété procoagulante.....	57
Les huiles essentielles dans la pratique .....	59
Utilisation des huiles essentielles à but anticoagulant .....	59
Règles de prudence pour se prémunir du risque toxique des huiles essentielles <sup>(60)</sup> .....	59
Doses thérapeutiques rencontrées en aromathérapie .....	61
Contre-indication des huiles essentielles sous traitement anticoagulant .....	64
Cas cliniques .....	69
Conclusion.....	73
Liste des Tableaux .....	74
Liste des figures.....	75
Bibliographie.....	76

## Préambule

Depuis quelques années, l'aromathérapie a le vent en poupe. Les huiles essentielles se sont démocratisées, voyant leur facilité d'accès augmenter (commerce, pharmacie, achat en ligne), et voyant apparaître nombreuses sources d'information pour des « recettes miracles », . Aujourd'hui, en moyenne 25 flacons d'huiles essentielles se vendent toutes les heures en France, soit 13,6 millions d'unités vendues chaque année. L'aromathérapie est la seule croissance à deux chiffres dans un marché général de la pharmacie qui avait baissé en 2011<sup>(1)</sup>.

De nos jours, 91% des Français<sup>(1)</sup> se plaignent de trop consommer de médicaments, et 39% des Français se tournent vers des alternatives naturelles pour prendre moins de médicaments. L'aromathérapie et la phytothérapie sont cependant mal différenciées dans les esprits, et les dangers de l'automédication par les huiles essentielles sont de plus en plus présents. De ce fait, le rôle de conseil du pharmacien devient prépondérant pour limiter les mésusages et les interactions médicamenteuses.

Au travers de cette thèse, seront mises en avant les différentes actions des huiles essentielles sur la coagulation et les interactions qu'elles peuvent engendrer chez les patients sous traitement anticoagulant. Les indications des huiles essentielles mentionnées ne sont là qu'à titre d'exemple, et sont tirées de sources empiriques. Ces indications peuvent être trouvées sur internet ou dans certains livres d'aromathérapie, ou trouvées dans de prescriptions de naturopathes ou autres praticiens n'appartenant pas au corps médical, et demandé par la suite à l'officine par le patient. Cette thèse n'a pas prétention d'être complète, car de nouvelles huiles essentielles arrivent tous les jours sur le marché, mais a pour but de faire mieux connaître l'approche chimique des huiles essentielles, afin qu'elles soient considérées comme un médicament.

# L'hémostase

## Rappel de la physiologie de la coagulation<sup>(2)</sup>

### Hémostase primaire

L'hémostase primaire est le premier mécanisme physiologique de l'hémostase, elle conduit à la formation d'un thrombus à prédominance plaquettaire.

L'hémostase fait intervenir quatre acteurs principaux : les cellules endothéliales, les plaquettes, le facteur Willebrand et le fibrinogène.

#### *Les cellules endothéliales*

Les cellules endothéliales forment une monocouche tapissant la paroi vasculaire. Elles permettent les échanges entre les milieux intra et extravasculaires. Elles ont, à l'état physiologique, des propriétés anti-agrégantes plaquettaires, anticoagulantes et antithrombotiques.

#### *Les plaquettes*

Les plaquettes sont des corps anucléés qui circulent à l'état inactivé dans le milieu intravasculaire. Elles s'activent ou s'inactivent selon la présence de différents facteurs, le principal étant le facteur Willebrand, qui est activateur, et dont le récepteur est le complexe GPIIb/IIIa. Elles portent également à leur surface le récepteur de la thrombine facteur de la coagulation.

Le récepteur GPIIb /IIIa est un complexe glycoprotéique présent à la surface membranaire de la plaquette. Il est composé du GPIIb et du GPIIIa. Le GPIIb est une glycoprotéine de la famille des intégrines, constitué de deux sous-unités : une chaîne lourde et une chaîne légère liées par un pont disulfure et un domaine transmembranaire. Le GPIIIa est constitué d'une seule chaîne polypeptidique possédant de nombreux ponts disulfures

intramoléculaires et d'un domaine transmembranaire. Le regroupement des deux protéines constitue le GPIIb/IIIa de la sous-famille des cytoadhésines des intégrines.<sup>(3)</sup>

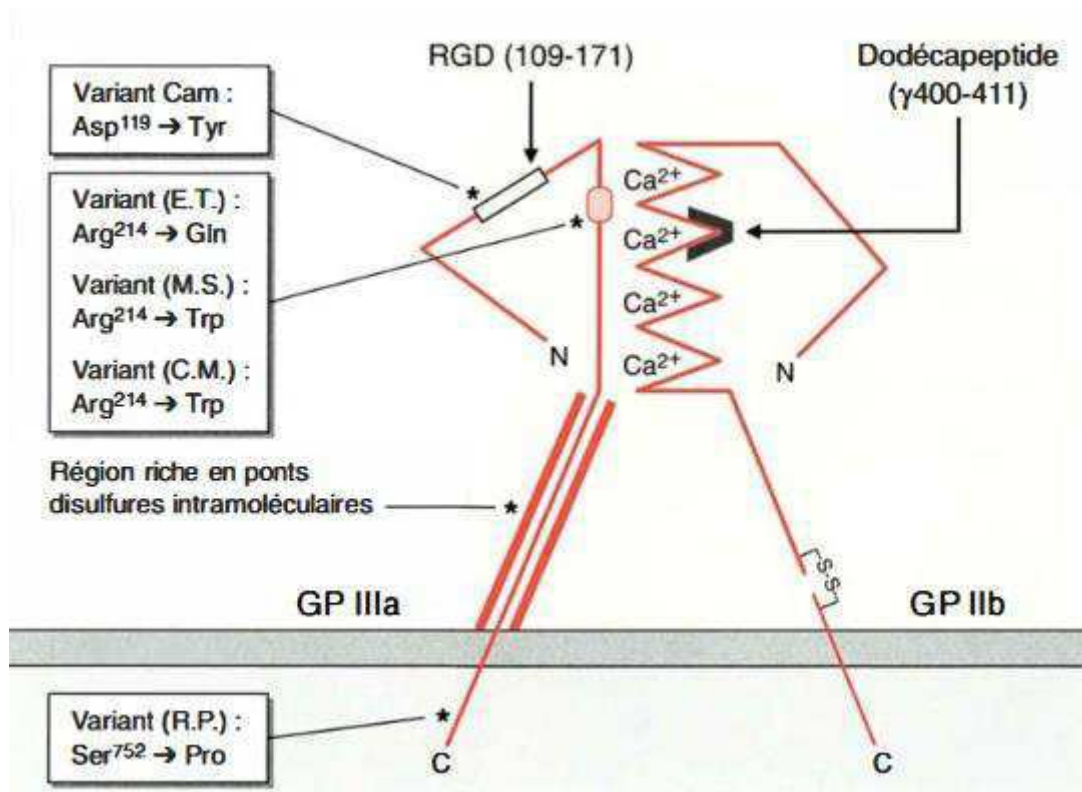


Figure 1: Le récepteur GPIIb/IIIa

### Le facteur Willebrand

Le facteur Willebrand est une protéine multimérique, résidant dans le milieu sous-endothélial. En cas d'effraction de l'endothélium, il est le facteur déclencheur de l'hémostase primaire. Il active les plaquettes en se fixant à leurs récepteurs GPIb (activation plaquettaire) et GPIIb/IIIa (agrégation au sous endothélium). Il est naturellement complexé au facteur VIII (facteur anti-hémophilique A).

## Le fibrinogène

Le fibrinogène est un élément sanguin circulant, synthétisé par le foie. Lors de l'activation plaquettaire, il forme des ponts entre les plaquettes activées par fixation au récepteur GPIIb/IIIa.

## Les médiateurs de l'hémostase<sup>(4,5)</sup>

Médiateur	Provenance	Action
Thromboxane A <sub>2</sub>	Synthétisé par les plaquettes et les polynucléaires	Induction de l'agrégation plaquettaire par activation des récepteurs <i>thromboxane prostanoid</i>
Leucotriènes LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> et LTE <sub>4</sub>	Synthétisé par les polynucléaires, les mastocytes et les macrophages alvéolaires	Augmentation de la perméabilité capillaire et activation de l'agrégation plaquettaire.
Prostaglandine PGE et PGI <sub>2</sub>	Synthétisé par l'endothélium	Inhibition de l'agrégation plaquettaire, maintien de l'homéostasie de l'hémostase primaire par antagonisme au thromboxane A <sub>2</sub>

Tableau 1: Médiateurs de l'hémostase provenance et action

## Physiologie de l'hémostase

L'hémostase primaire est activée par 2 voies : La voie de l'ADP et celle du collagène.

L'ADP (Adénosine DiPhosphate) est un produit de dégradation de l'ATP (Adénosine TriPhosphate), molécule clé de l'énergie cellulaire, par déphosphorylation. L'ADP est transformée en AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique) par une adénylate cyclase couplée à une protéine G<sup>(6)</sup>.

Les plaquettes<sup>(7)</sup> possèdent des corps intracellulaires, appelés granulations denses, chargés en médiateurs de la coagulation (notamment le thromboxane A<sub>2</sub>) et de cofacteur de l'activation plaquettaire (Ca<sup>2+</sup>, ADP, ...). La présence d'ADP intracellulaire induit une entrée massive de calcium dans la plaquette par activation d'un canal ionique et par mobilisation des stocks intracellulaires. Le calcium interagit avec le cytosquelette plaquettaire (actine, actin-binding protein, alpha-actinine, taline, vinculine), ce qui entraîne un changement de conformation de la plaquette, exposant et activant le récepteur GPIIb-IIIa, récepteur principal de la formation du thrombus. Les effets de l'ADP sont cependant faibles et réversibles, ce qui le qualifie d'agoniste faible. Il existe des récepteurs plaquettaires, appelé P2Y<sub>12</sub>, fixés à la membrane plaquettaire, acteurs de l'agrégation plaquettaire. Ils sont couplés à une protéine G inhibitrice qui régule, par l'intermédiaire d'une adénylate cyclase, l'expression du récepteur GPIIb-IIIa. Les inhibiteurs de la voie de l'ADP inhibent ces récepteurs, ce qui provoque une levée d'inhibition de l'adénylate cyclase, et augmente la concentration cytoplasmique en AMP<sub>c</sub>. L'AMP<sub>c</sub> diminue les changements de conformation du cytosquelette plaquettaire et empêche la mise à disposition du récepteur GPIIb-IIIa, inhibant ainsi le site de l'agrégation interplaquettaire et d'agrégation à la paroi sous endothéliale. La formation de thrombus est donc diminuée.



## Coagulation<sup>(2)</sup>

La coagulation est le mécanisme qui permet de passer du clou plaquettaire issu de l'hémostase primaire au caillot définitif. Elle peut être déclenchée par deux voies métaboliques :

-La voie intrinsèque : voie minoritaire, activée par stimulation du facteur XII.

-La voie extrinsèque : voie majoritaire, activée par mise en contact et complexation du facteur tissulaire (exprimé par des cellules sanguines ou endothéliales activées) et du facteur VII.

### Facteurs de la coagulation<sup>(4,8,9)</sup>

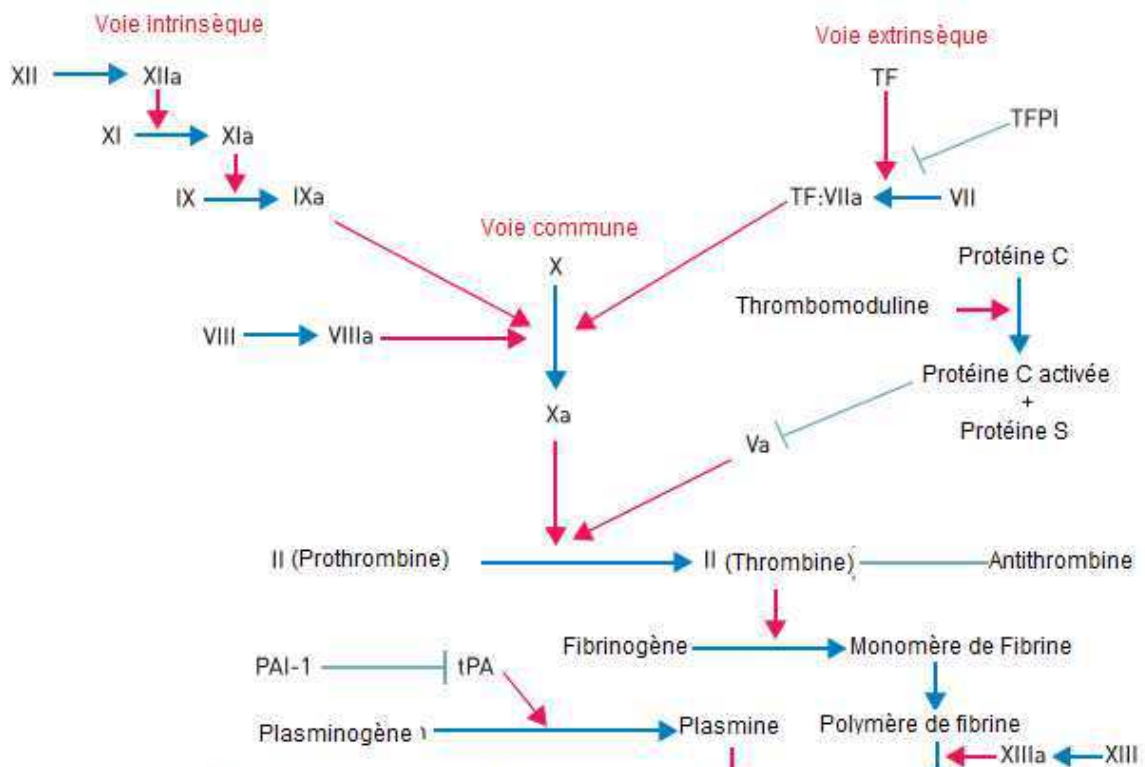


Figure 2: Cascade de coagulation

<b>Facteurs de coagulation</b>	<b>Lieu de stockage/ synthèse</b>	<b>Mécanisme d'action</b>
XII (facteur Hageman)	Synthétisé par le système réticulo-endothélial	Facteur initiateur de la voie intrinsèque par activation du facteur XI
XI (Plasma thromboplastin antecédent ou facteur de Rosenthal)	Protéine circulante activée par le facteur XIIa en présence de kininogènes de haut poids moléculaire	Activation du facteur X par l'intermédiaire des facteurs IX, VIII et la prékallcréine
X (facteur Stuart-Prower)	Synthèse hépatique vitamine K dépendante	Activation du facteur II en thrombine
IX (facteur antihémophilique B)	Synthèse hépatique	Activation du facteur X
VIII (facteur antihémophilique A)	Synthèse hépatique, Associé au facteur Willebrand	Activation du facteur X
VII (Proconvertine)	Synthèse hépatique vitamine K dépendante	Facteur initiateur de la voie extrinsèque par activation du facteur X en présence du facteur tissulaire
VI (Accélélerine ou V activé)	Facteur V activé	Cofacteur du facteur X activé, formation du complexe prothrombinase
V (Proaccélélerine)	Synthèse hépatique et réticulo-endothéliale	Proenzyme du facteur VI
IV (Calcium)	Alimentation, ostéolyse	
III (thromboplastine)	Formé dans le plasma	Activée par les facteurs XI et XII et les facteurs plaquettaires, elle transforme la prothrombine (II) en thrombine
II (prothrombine)	Synthèse hépatique et plasmatique vitamine K dépendante	Complexe enzymatique intervenant dans la transformation du fibrinogène (I) soluble et fibrine
I (fibrinogène)	Synthèse hépatique	Soluble dans le plasma, elle est transformée en brins de fibrine insolubles, constituants principaux du caillot
Protéine C	Synthèse hépatique vitamine K dépendante	Inhibition de la coagulation par dégradation des facteurs Va et VIIIa
Protéine S	Synthèse endothéliale et hépatique, vitamine K dépendante	Cofacteur de la protéine S Dépourvue d'activité enzymatique
Kininogène de haut poids moléculaire	Synthèse majoritairement hépatique, minoritairement par d'autres organes (rein, cardiomyocyte, polynucléaires...)	Cofacteur du facteur XI
TFPI (Tissue Factor Pathway inhibitor)	Synthèse endothéliale	Inhibition de l'activation du facteur VII par verrouillage de la liaison VIIa-Facteur Tissulaire

Tableau 2 : Facteurs jouant un rôle dans la cascade d'activation de la coagulation

## Fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique de destruction du caillot de fibrine qui se met en place une fois l'endothélium réparé. Elle s'effectue à partir du plasminogène, activé en plasmine par le t-PA (tissue plasminogen activator) des cellules endothéliales, ou l'u-PA (Urokinase plasminogen activator) par activation du scu-PA (single chain urokinase plasminogen activator) circulant.

## Classes thérapeutiques

### Antiagrégants plaquettaires

#### *Inhibiteurs de la cyclooxygénase-1(COX-1) <sup>(10,11)</sup>*

L'aspirine en est le représentant majoritaire. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens inhibiteurs non spécifiques de la COX, comme le flurbiprofène, ont une affinité pour la COX-2, mais peuvent également inhiber la COX-1 et avoir des propriétés anti-agrégantes plaquettaires.

#### Mécanisme de l'aspirine :

L'aspirine inhibe de manière irréversible la COX-1 par acétylation de la fonction hydroxyle d'une sérine du site actif. Cela entraîne une diminution de la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> (fonction anti-agrégant plaquettaire) et une diminution de la synthèse des prostaglandines (fonction anti-inflammatoire). La durée d'action est la même que la durée de vie des plaquettes, c'est-à-dire 7 jours.

Le flurbiprofène agit par le même procédé, en se fixant au site actif de la COX-1, mécanisme réversible en 24h.

#### Indication :

L'aspirine est utilisée à faible dosage, à visée anti-agrégante plaquettaire, en prévention secondaire des risques thrombotiques après un premier accident ischémique cérébral ou cardiaque lié à l'athérosclérose. Elle est utilisée à plus fort dosage (à partir de 500mg par prise) à visée anti-inflammatoire, antalgique et/ou antipyrétique.

Le flurbiprofène est essentiellement utilisé à visée anti-inflammatoire en cas d'intolérance à d'autres anti-inflammatoires, et dans certaines dysménorrhées. Il peut être prescrit dans un but anti-agrégant plaquettaire en cas de contre-indication à l'aspirine.

<b>Molécule</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Posologie usuelle</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Interaction médicamenteuse</b>
Aspirine	Aspégic®, Kardégic®, Aspirine protect®,	Anti-agrégant : 100 à 300mg par jour	Douleurs abdominales, hémorragie digestive, ulcère gastrique, céphalées, vertiges, bourdonnement, syndrome hémorragique	Méthotrexate, AINS, Anticoagulants oraux Clopidogrel, Glucocorticoïdes, Héparines, Pémétrexed, Ticlopidine, Uricosuriques, Diurétiques, IEC et ARA-2
	Alka-Seltzer®, Aspirine du Rhône®, Aspirine Upsa®	Anti-inflammatoire : 500mg à 1g par prise, Max 3g par jour		
Flurbiprofène	Cebutid®, Antadys®	100 à 300mg par jour		AINS, Aspirine, Anticoagulant oraux, Héparines, Lithium, Méthotrexate, Pémétrexed

Tableau 3 : Posologies et effets indésirables des inhibiteurs de COX-1

### *Inhibiteur des récepteurs à l'ADP (10,11):*

C'est une classe thérapeutique représentée par 3 molécules de la famille des thiénoxyridines : le clopidogrel, la ticlopidine, le prasugrel.

#### Mécanisme :

Les thiénoxyridines sont des prodrogues qui, après biotransformation hépatique, se fixent au récepteur plaquettaire à l'ADP et inhibent, le P2Y<sub>12</sub> (récepteur couplé à la protéine G<sub>i</sub> inhibant l'adénylate cyclase). Cela crée une levée d'inhibition de l'adénylate cyclase, entraînant une augmentation de l'AMP<sub>c</sub> intra-plaquettaire et une diminution de disponibilité du récepteur au GP IIb-IIIa.

#### Indication :

Le clopidogrel et le prasugrel sont indiqués en prévention secondaire des thromboses artérielles suite à des atteintes thrombotiques des membres inférieurs, d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

La ticlopidine est utilisée en prévention secondaire de tout type de thromboses artérielles, incluant les thromboses sur stent.

<b>Molécule</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Posologie usuelle</b>	<b>Interactions médicamenteuses</b>	<b>Effets indésirables</b>
Clopidogrel	Plavix®, Duoplavin®	75mg en prise quotidienne	Anticoagulants, Anti GPIIb-IIIa, Aspirine, Thrombolytiques, AINS, ISRS, IPP	Anémie, Thrombocytopénie, Hématome, Hémorragie digestive,
Prasugrel	Efient®	Dose de charge : 60mg Entretien : 5 à 10mg en une prise quotidienne	Warfarine, AINS, Aspirine, Héparines	Hémoptyisie, Epistaxis, Méléna
Ticlopidine	Ticlid®	250mg en 2 prises quotidiennes, puis relais avec l'aspirine	Aspirine, Anagrélide, AINS, Ciclosporine, Phénytoïne, Théophylline	

Tableau 2: Posologies et effets indésirables des thiénoxyridines

### *Inhibiteurs des récepteurs GPIIb-IIIa*

Il existe 2 sous-classes pouvant inhiber le récepteur GPIIb-IIIa(10) : les anticorps monoclonaux et les mimes du RGD.

Il existe sur le marché un fragment Fab d'anticorps monoclonal chimérique, l'abciximab (Réopro®). Il vient se fixer sur le récepteur plaquettaire du fibrinogène et inhiber la première phase de l'hémostase.

Les mimes du RGD sont de deux types, soit de nature peptidique, avec l'eptifibatide (Integrilin®), soit de nature non-peptidique tirofibran (Agrastat®). Ils miment la séquence d'acide aminé Arginine-Glycine-Aspartate qui se fixent sur le récepteur du GPIIb-IIIa et l'inhibent.

#### Indications :

Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb-IIIa sont indiqués en complément de l'héparine et de l'acide acétylsalicylique dans les interventions coronariennes percutanées et les angors instables pour l'abciximab, et dans la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrants d'angor instable ou d'IDM sans onde Q, pour l'eptifibatide et le tirofibran.

<b>Molécule</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Posologie</b>	<b>Effets indésirable</b>	<b>Interactions</b>
Abciximab	Reopro®	0,25mg/kg en bolus Puis 0,125µg/kg/min	Risque hémorragique lors des 36 premières heures	
Eptifibatide	Integrilin®	180µg/kg en bolus Puis 2µg/kg/min	Thrombopénie	
Tirofibran	Agrastat®	0,4µg/kg/min pendant 30min Puis 0,1µg/kg/min	Troubles allergiques Troubles digestifs Céphalées Cardiotoxicité pour l'Eptifibatide	Anti-agrégants plaquettaires, thrombolytiques, anticoagulants

Tableau 3: Posologies et effets indésirables des inhibiteurs du GPIIb-IIIa

### *Potentialisateur de l'AMPc*

La classe des potentialisateurs de l'AMPc ne compte que le dipyridamole (Persantine®)<sup>(10)</sup>. Son mécanisme d'action passe par une inhibition d'une phosphodiésterase plaquettaire responsable de la dégradation de l'AMPc. La concentration intraplaquettaire d'AMPc augmente, ce qui diminue l'expression du récepteur GPIIb-IIIa.

Le dipyridamole est utilisé seul dans la prévention d'accident thromboembolique chez les patients porteurs de prothèses valvulaires en association aux AVK. Il est utilisé associé à l'acide acétylsalicylique (Asasantine LP®), dans la prévention d'AVC après accident ischémique lié à l'athérosclérose. La posologie du dipyridamole seul est de 225 à 375mg par jour.

#### Effets indésirables :

Le dipyridamole peut être responsable de troubles digestifs, neurologiques (céphalées, vertiges), des bouffées vasomotrices, flush, hypotension et tachycardie réflexe, des bronchospasmes. Il peut également s'incorporer dans les calculs biliaires, ce qui nécessite un arrêt du traitement en cas de lithiase biliaire.

Il n'existe pas de réelle interaction médicamenteuse, mais il est cependant préconisé d'éviter la pentoxyfilline, la théine, la caféine et la théobromine<sup>(12)</sup>.



## Les antivitamine K (AVK)

Les AVK sont représentés par deux dérivés coumariniques : la warfarine et l'acénocoumarol ; et un dérivé de l'indane-dione : la fluindione.

### Mécanisme d'action :

Les AVK agissent en inhibant l'époxyde réductase par analogie de structure avec la vitamine K. La vitamine K n'est donc pas activée, empêchant la  $\gamma$ -carboxylation post-transcriptionnelle des facteurs vitamine K dépendant. Il en résulte une synthèse de facteurs agammacarboxylés (appelés PIVKA : Protein induced vitamin K Antagonist) qui se lient aux phospholipides des plaquettes activées, induisant un action anticoagulante indirecte.

### Indication :

Les AVK sont indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires suite à une héparinothérapie, et en prévention pour les patients porteurs de valves cardiaques artificielles. Lorsque le risque thrombotique est élevé et/ou que les récurrences de thromboses sont trop importantes, le traitement est instauré à vie.

### Interactions<sup>(10,13)</sup> :

Les AVK comportent de nombreuses interactions avec d'autres classes thérapeutiques mais aussi avec l'alimentation.

<b>Type d'interaction</b>	<b>Substances incriminées</b>
Augmentation de la forme libre	Phénylbutazone, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), miconazole, cotrimoxazole (Insuffisance rénale et hépatique) (Potentialise les AVK)
Inhibition du métabolisme	Miconazole, Nitro-imidazolés, Amiodarone, Cimétidine, Disulfiram (Potentialise les AVK)
Induction du métabolisme	Millepertuis, barbituriques, Carbamazépine, Rifampicine, Griséofulvine (Antagonise les AVK)
Augmentation de l'apport de vitamine K	Aliments riches en vitamine K : épinards, navets, choux, brocolis, avocats, chocolat, etc (Antagonise les AVK)
Perturbation de la synthèse endogène de vitamine K par la flore digestive	Antibiotiques par voie orale (Potentialise les AVK)
Diminution de l'absorption	Cholestyramine, huile de paraffine, laxatifs (Antagonise les AVK)
Diminution du taux de facteurs vitamine K dépendants	Hormones thyroïdiennes (Potentialise les AVK)
Augmentation du risque hémorragique	Antiagrégants plaquettaires, salicylés, AINS

Tableau 4: Substances potentialisatrices et inhibitrices des AVK et leur mécanisme

## Les inhibiteurs de la thrombine

### *Les héparines*

Les héparines sont des glycosaminoglycanes sulfatés de structure hélicoïdale extraits de muqueuses animales pour les héparines non fractionnées (HNF), ou obtenues par dépolymérisation des HNF par voie chimique ou enzymatique pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

#### Indication :

Les héparines sont utilisées dans le traitement curatif des thrombo-embolies veineuses et en prévention des risques thrombo-emboliques veineux et artérielles lors d'interventions chirurgicales. Elles sont prescrites le plus souvent pour une durée restreinte afin d'éviter les risques de thrombopénie induites par héparine. Il existe cependant des traitements au long cours s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique et si le rapport bénéfice/risque est favorable<sup>(14)</sup>.

#### Mécanisme :

Les héparines présentent dans leur structure une structure pentasaccharidique qui sert de site de liaison à l'antithrombine. Les HNF ont une activité anti-IIa et anti-Xa équivalente par formation d'un complexe HNF+AT+IIa (anti-IIa) et par liaison du facteur à l'AT sans liaison directe avec l'héparine.

Pour les HBPM, l'activité anti-IIa est réduite (chaîne trop courte pour former un complexe avec le facteur IIa) et l'activité anti-Xa est variable.

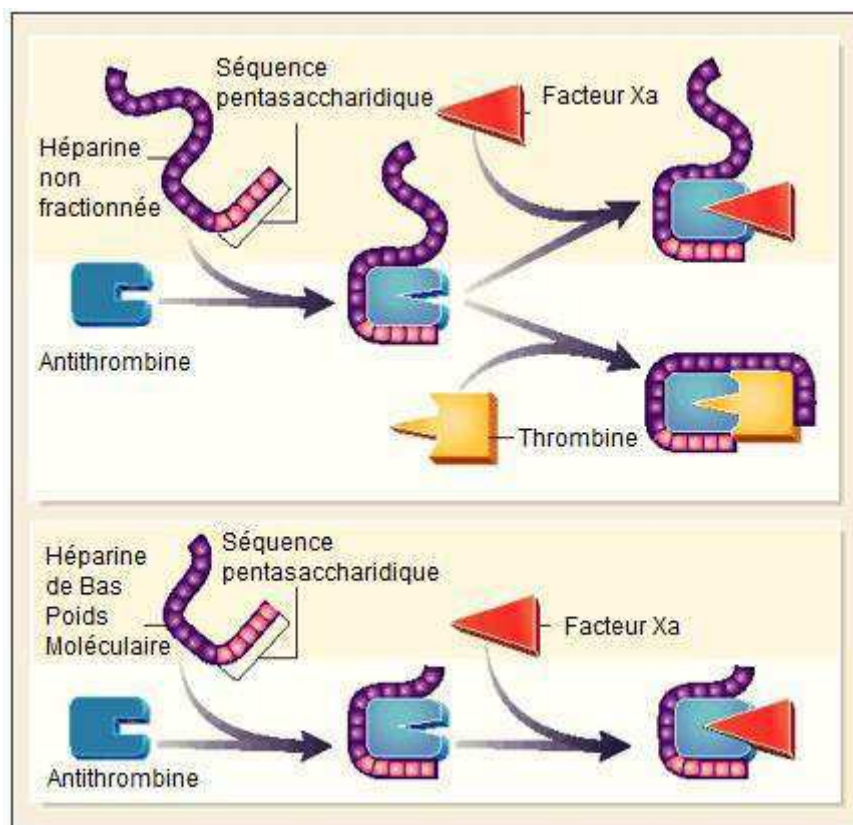


Figure 3 : Mécanisme d'action des héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire

Molécule	Spécialité	Posologie	Effets indésirables	Interactions
Héparine sodique	Héparine choay®	En dose initiale : 20UI /kg/h, puis adaptation	Hémorragie sur lésions organiques, Trombopénies de type I et II, Ostéoporose au long cours, Elévation des $\gamma$ GT et des transaminases Hématome à nécrose au point d'injection	Aspirine, AINS, Dextran 40, Thrombolytiques, Glucocorticoïdes
Héparine calcique	Calciparine®	Bolus de 50 à 100UI/kg/24h en IV, et 500UI/kg/24h en deux fois en SC		
Daltéparine sodique	Fragmine®	200UI/kg/24h sans excéder 18000UI		
Enoxaparine sodique	Lovenox®			
Nadroparine sodique	Fraxiparine®	38UI anti-Xa/kg en préopératoire 57UI anti-Xa/kg en postopératoire		
Tinzaparine sodique	Innohep®	Préventif : 3500 à 4500UI/24h Curatif : 175UI/kg/24h		

Tableau 5: Posologies et effets indésirables des héparines

Le 27 juin 2018, un biosimilaire du Lovenox<sup>®</sup> a été approuvé par l'HAS<sup>(15)</sup>. L'énoxaparine sodique Crusia<sup>®</sup> présente les mêmes propriétés que le Lovenox<sup>®</sup>. L'équivalence n'ayant été démontré que par deux paramètres, l'activité anti-IIa et anti-Xa, il convient de prendre contact avec le médecin lors de la substitution du Lovenox<sup>®</sup> par l'énoxaparine sodique Crusia<sup>®</sup>.

### *Les héparinoïdes<sup>(10)</sup>*

Cette classe ne compte qu'un représentant, le danaparoïde sodique (Orgaran<sup>®</sup>). Le danaparoïde est composé de glycosaminoglycanes extrait de la muqueuse intestinale de porc et d'héparinoïde de faible poids moléculaire. Même s'il en possède les propriétés, le danaparoïde n'est pas chimiquement une HBPM.

#### Mécanisme :

Le danaparoïde sodique est un inhibiteur préférentiel du facteur Xa. L'activité anti-IIa est présente mais négligeable puisque le rapport anti-Xa/anti-IIa est supérieur à 20<sup>(12)</sup>.

#### Indication :

C'est un traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie orthopédique ou oncologique. C'est également un traitement prophylactique ou curatif des manifestations thromboemboliques en cas de thrombopénie induite par héparine (TIH) de type II, ou antécédents de TIH.

#### Posologie :

Il est administré en sous-cutané (SC) à la dose de 750UIanti-Xa, deux fois par jour pendant généralement sept à dix jours. Chez les personnes dont le poids est supérieur à 90kg, la dose peut monter jusqu'à 1250UIanti-Xa par prise. Les taux plasmatiques doivent être compris entre 0,2 et 0,4 UI/mL.

Il n'existe pas d'interaction connue à ce jour. Une prudence est cependant préconisée lors d'une association avec des anti-agrégants plaquettaires, des anticoagulants oraux ou des AINS, afin de limiter le potentiel risque hémorragique.

Le danaparoïde sodique possède des effets indésirables semblables aux héparines, mais possède un risque de TIH quasi nul. Il peut être responsable d'anémie, de bouffées

vasomotrices, vertiges, de saignements, d'hématome au point d'injection et de réaction d'hypersensibilité.

#### *Pentasaccharide de synthèse injectable<sup>(12)</sup>*

Le fondaparinux sodique (Arixtra<sup>®</sup>) est le seul représentant de cette famille. Il est composé d'un enchaînement de 5 sucres comprenant des groupements sulfates, amines et aminosulfates.<sup>(16)</sup>

#### Mécanisme d'action :

Le fondaparinux agit en se fixant sélectivement au récepteur Xa de la thrombine. Il inhibe donc le facteur Xa, bloquant ainsi la cascade de coagulation des voies intrinsèque et extrinsèque.

#### Indication :

Le fondaparinux est indiqué dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, en chirurgie abdominale, chez le patient à haut risque thromboembolique veineux et dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

#### Posologie :

Le fondaparinux est administré en sous cutané, à la dose de 2,5mg par jour. La première injection après un acte chirurgical doit avoir lieu au moins 6h après l'intervention. La dose sera diminuée à 1,5mg par jour en cas d'insuffisance rénale.

#### Interaction :

Il n'existe aucune contre-indication formelle, seulement des précautions d'emploi. L'INR doit être surveillé lors d'un relais par AVK ou héparines.

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont essentiellement hémorragiques. On peut également voir des troubles cutanés comme un rash ou un prurit, ou des troubles plus généraux, comme des douleurs thoraciques, œdèmes et bouffées de chaleur.

### *Anticoagulants oraux directs*

Les anticoagulant oraux directs (AOD) comportent deux molécules possédant une AMM récente et une dernière en cours d'étude de phase III : l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban<sup>(17)</sup>.

Mécanisme d'action :

Les AOD inhibent de manière réversible le facteur Xa. Cela provoque l'interruption de la cascade de coagulation des voies intrinsèques et extrinsèques.

Indication :

Ils sont indiqués en prévention des évènements thromboemboliques veineux, des accidents vasculaires cérébraux chez les sujets présentant des facteurs de risque.

Interactions :

Les inhibiteurs du facteur Xa interagissent avec les inhibiteurs du cytochrome p450 CYP3A4 et de la P-gp, exposant le patient à un risque hémorragique.



Molécule	Spécialité	Posologie	Effets indésirables	Interactions
Apixaban	Eliquis®	2,5 à 5mg, deux fois par jour	Anémie Hémorragies Nausées	Inhibiteurs du CYP 3A4 et de la P-gp, Inducteurs du CYP 3A4 et de la P-gp, Thrombolytiques Antagonistes GPIIb-IIIa Thiénopyridines Dipyridamole Dextran Sulfinpyrazone
Rivaroxaban	Xarelto®	15 mg, deux fois par jour pendant 21j, puis 20 mg une fois par jour		
Edoxaban	Lixiana®	30mg à 60mg par jour 15mg par jour si relais AVK <sup>(17)</sup>		

Tableau 6: Posologies et effets indésirables des AOD

## Les thrombolytiques<sup>(10)</sup>

### Thrombolytiques de 1<sup>o</sup> génération

Les thrombolytiques de 1<sup>o</sup> génération sont des endopeptidases non fibrinospécifiques utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde idéalement au cours des 6 premières heures. Ils sont d'origine bactérienne comme la streptokinase (Streptase®) ou d'origine humaine comme l'urokinase (Actosolv®, Ukidan®). La streptokinase est également utilisée dans les traitements d'embolie pulmonaire, de thrombose sur prothèse valvulaire, et pour la désobstruction d'un shunt auriculoventriculaire.

### Thrombolytiques de 2<sup>o</sup> génération

Les thrombolytiques de 2<sup>o</sup> génération sont des endopeptidases fibrinospécifiques utilisées dans le traitement de l'infarctus du myocarde jusqu'à la 12<sup>o</sup> heure. Elles sont issues du génie génétique synthétisée à partir de l'activateur tissulaire du plasminogène. L'altéplase (Actilyse®) possède également des indications dans l'embolie pulmonaire, l'AVC ischémique à la phase aiguë dans les 3 premières heures, et dans l'occlusion des cathéters.

Molécule	Spécialité	Posologie	Effets indésirables	Interactions
Streptokinase	Streptase®	1500000UI en 30 à 60min	Hémorragies	A prendre en compte : Aspirine Anti-agrégants plaquettaires AVK HBPM HNF
Urokinase	Actosolv® Ukidan®	Retirée pour l'IDM	Arythmie de reperfusion	
Altéplase	Actilyse®	Bolus IV 15mg, Perfusion : 0,75mg/kg en 30min puis 0,5mg/kg en 60min <b>Ou</b> Bolus IV 10mg, Perfusion 50mg en 60min puis 10mg en 30min pendant 2h	Hypotension Œdème pulmonaire Insuffisance cardiaque Récidives d'IDM Somnolence, aphasie, confusion	
Rétéplase	Rapilysin®	2 injections de 10UI en IV lente à 30min d'intervalle	Hypersensibilité	
Ténecteplase	Métalyse®	Bolus IV unique de 10sec avec une dose poids		

Tableau 7: Posologies et effets indésirables des thrombolytiques

# Huiles essentielles

## Définition

La Pharmacopée Européenne<sup>(18)</sup> définit une huile essentielle comme étant un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de sa phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ».

Selon l'ANSM(19), les huiles essentielles répondent à plusieurs caractéristiques. Elles sont habituellement liquides à température ambiante et volatiles, ce qui les différencie des huiles dites fixes. Elles sont de coloration variable et leur densité est inférieure à celle de l'eau. Leur indice de réfraction est élevé, et la plupart des huiles essentielles dévient la lumière polarisée. Elles sont liposolubles et solubles dans les solvants organiques usuels, entraînables à la vapeur d'eau. Elles sont composées de molécules dont le squelette comporte 5 à 22 carbones. Elles sont des mélanges complexes de constituants variés en concentration variable dans des limites définies.

## Monopole pharmaceutique des huiles essentielles

Une liste restreinte d'huiles essentielles est mentionnée à l'article D.4211-13 du code de la santé publique comme étant réservée aux pharmaciens. La liste comprend les huiles essentielles de :

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

Sur l'ensemble des huiles essentielles rencontrées aromathérapies, seules ces 15 huiles essentielles bénéficient d'un contrôle et d'un conseil exclusif du pharmacien. Les autres huiles essentielles peuvent se retrouver dans n'importe quel commerce, sans critère de qualité imposé.

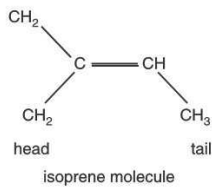
## Composition chimique des Huiles essentielles<sup>(20-22)</sup>

La composition des huiles essentielles est variée et complexe. De ce fait on retrouve de grands groupements chimiques :

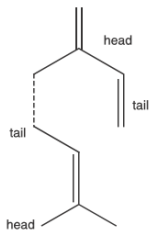
-Les hydrocarbures ou terpènes : représentés par les monoterpènes, les diterpènes, les sesquiterpènes et les azulènes.

### *Les monoterpènes :*

Ils sont composés d'un squelette hydrocarboné de type  $C_{10}H_{16}$ , résultant de la condensation de deux molécules d'isoprène.



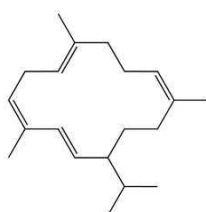
*Isoprène : unité de synthèse des terpènes*



*Monoterpène : dimère de deux isoprènes (ici représenté par un noyau  $\alpha$ -myrcène)*

### *Les diterpènes :*

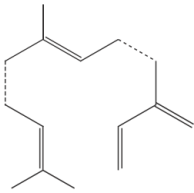
Ils sont composés d'un squelette hydrocarboné de type  $C_{20}H_{32}$ , il résulte de la condensation de deux monoterpènes.



*Diterpène : dimère de monoterpènes ou quadrimère d'isoprènes (ici représenté par le cembrene)*

### Les sesquiterpènes

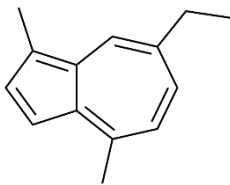
Ils sont composés d'un squelette hydrocarboné de type  $C_{15}H_{24}$ , résultant de la polymérisation de trois unités d'isoprène.



Sesquiterpène : trimère d'isoprène (ici représenté par le  $\beta$ -farnesène)

### Les azulènes

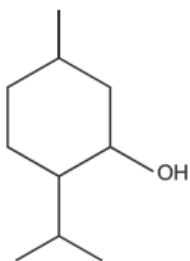
Ce sont des terpènes bicycliques aromatiques résultant de la cyclisation de trois noyaux terpènes. Leur aromaticité, leur confère une couleur bleue facilement reconnaissable.



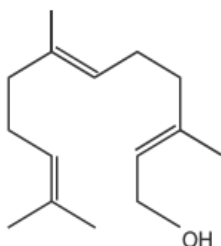
Azulène : ici représenté par le chamazulène.

### -Les alcools terpéniques

Ils sont issus de l'hydroxylation des terpènes. Ils ont des propriétés similaires aux phénols, mais moins prononcées, de par l'absence d'influence d'un cycle aromatique (oxygène plus électroattracteur dans le phénol que dans l'alcool).



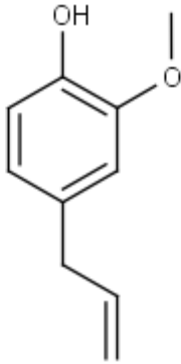
Le menthol, un exemple de monoterpénol



Le farnésol, un exemple de sesquiterpénol

-Les phénols :

Les phénols sont des composés constitués d'un noyau aromatique de benzène, sur lequel est rattaché un groupement hydroxyle.



*L'eugénol, exemple de phénol*

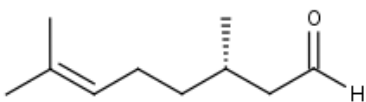
-Les aldéhydes :

Les aldéhydes sont des composés terpéniques ou non, composés d'un groupement aldéhyde. Ils découlent généralement de l'oxydation d'un alcool primaire (par exemple le citronellal est issu de l'oxydation du groupement hydroxyle du citronellol). Le squelette carboné définit les effets de chaque composé.

#### *Les aldéhydes monoterpéniques*

Les aldéhydes monoterpéniques sont des composés constitués d'un squelette monoterpénique et d'un groupement aldéhyde. Ils sont majoritairement représentés par les citrals et le citronellal. Les citrals sont constitués d'un mélange de deux stéréoisomères, le trans-citral et le cis-citral, respectivement appelés géranial et néral.

*Le citronellal, exemple d'aldéhyde monoterpénique.*

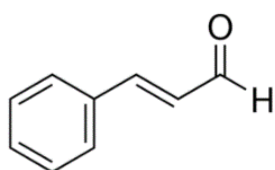


### *Les aldéhydes sesquiterpéniques*

Les aldéhydes sesquiterpéniques sont composés d'un squelette sesquiterpénique et d'un aldéhyde terminal. Ils sont généralement retrouvés en faibles quantités dans les huiles essentielles.

### *Aldéhydes phénylpropaniques*

Les aldéhydes phénylpropaniques sont composés d'un noyau phénylpropène et d'un aldéhyde terminal.

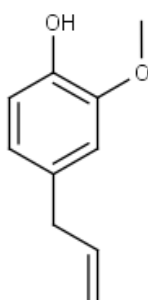


*Le trans-cinnamaldéhyde, exemple d'aldéhyde phénylpropanique.*

Les aldéhydes phénylpropaniques ne sont représentés que par le trans-cinnamaldéhyde, contenu principalement dans l'huile essentielle de cannelle de Ceylan et de cannelle de Chine.

### *-Les phénylméthyléthers :*

Les phénylméthyléthers sont des composés constitués de deux squelettes carbonés, reliés par un atome d'oxygène. Ils résultent de la O-méthylation des phénols. Il n'existe que trois représentants majoritaires : l'eugénole, le méthyl chavicol et le trans-anéthol.

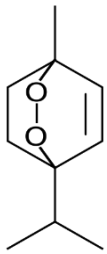


*L'eugénole, exemple de phénylméthyléther, appartenant également au groupe des phénols.*



-Les peroxydes monoterpéniques :

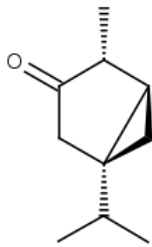
Cette classe n'est représentée que par un seul composant, l'ascaridole, composé cyclique avec un pont peroxydique.



*L'ascaridole, seul représentant de la famille des peroxydes monoterpéniques.*

-Les cétones :

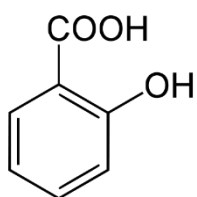
Les cétones sont des composés résultant de l'oxydation d'un alcool secondaire, présentant donc un groupement carbonyle au sein de leur squelette.



*La thujone, exemple de cétone.*

-Les acides carboxyliques :

Les acides carboxyliques sont des composés constitués d'un squelette carboné et d'une fonction acide carboxylique. Comme ce sont des composés plus hydrosolubles que les autres, on les retrouve en quantité moindre dans les huiles essentielles.

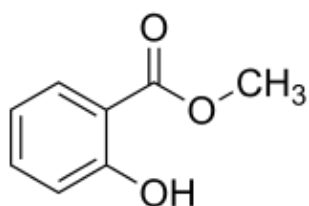


*L'acide salicylique, exemple d'acide carboxylique.*

Selon leur origine biogénétique, ils se répartissent en acides aliphatiques, acides terpéniques, acide aromatiques...<sup>(22)</sup> Les acides aliphatiques peuvent également être distingués en acides saturés et acides monoinsaturés, parmi lesquels on retrouve quatre acides gras : l'acide myristique, l'acide stéarique, l'acide palmitique (acides gras saturés) et l'acide oléique (acide gras monoinsaturé).

-Les esters :

Les esters résultent de la condensation d'un alcool et d'un acide carboxylique par une réaction d'oxydo-réduction. Ils sont plus liposolubles que leurs acides respectifs, et sont donc plus présents dans les huiles essentielles. Le plus souvent, les esters agissent comme des prodrogues activées par réaction d'hydrolyse, libérant l'acide carboxylique.

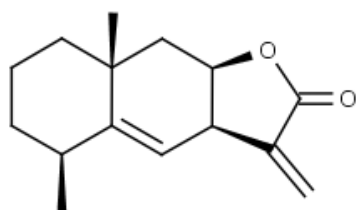


*Le salicylate de méthyle, exemple d'ester.*

-Les lactones :

Les lactones sont des hétérocycles oxygénés. Ils résultent de l'estérification intramoléculaire d'une chaîne contenant un alcool primaire et un acide carboxylique. Elles peuvent être issues de structures terpénoïdes ou non.

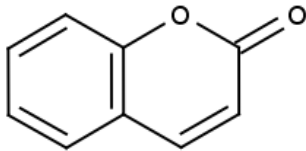
*L'alantolactone, exemple de lactone sesquiterpénique.*



-Les coumarines :

Les coumarines sont des composés résultant de l'adjonction d'un noyau lactone et d'un noyau benzène. C'est une molécule très stable, et difficilement métabolisée.

*La coumarine, chef de file de sa classe.*

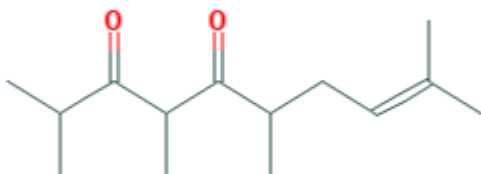


Les huiles essentielles contenant des coumarines sont à surveiller car elles interagissent avec les anticoagulants coumariniques par analogie structurale.

-Les diones :

Les diones se caractérisent par la présence de 2 cétones séparées par un carbone au sein d'une chaîne carbonée. Elles sont aussi appelées  $\beta$ -diones.

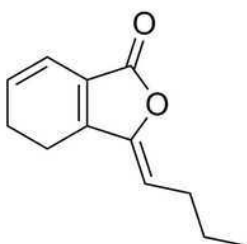
*L'italdione I, exemple de dione<sup>(23)</sup>.*



-Les phthalides :

Les phthalides résultent de la condensation d'un cycle hexagonal mono- ou di-insaturé et d'un cycle pentagonal incluant un oxygène. Elles sont souvent classées parmi les lactones, mais diffèrent par leurs propriétés thérapeutiques.

*Le ligustilide, exemple de phthalide.*



-Les composés azotés :

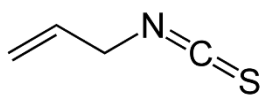
Les composés azotés, bien qu'étant de faux alcaloïdes, sont également appelés alcaloïdes volatiles. Même à des teneurs minimales, ils ont une action prononcée. Ils comportent tous au moins un atome d'azote dans leur structure, et leur activité est spécifique à chaque molécule.



*Le N-méthyl anthranilate de méthyle, exemple de composé azoté.*

-Les composés soufrés :

Les composés soufrés sont retrouvés principalement dans les huiles essentielles de brassicacées et dans l'ail.



*L'isothiocyanate d'allyle, un exemple de composé sulfuré.*

## Pharmacocinétique des huiles essentielles

### Absorption<sup>(21)</sup>

Les huiles essentielles sont utilisées de nombreuses manières. Lorsqu'elles ont un but thérapeutique, on retrouve 2 grands modes de prise : la voie pulmonaire ou la voie inhalée. Certains thérapeutes préconisent également des usages en voie orale ou local (suppositoires, ovules, etc.)

### *Absorption pulmonaire*

Le poumon possède entre 200 et 600 millions d'alvéoles<sup>(24)</sup>, composées d'une surface fine d'échange très perméable, recouverte de mucus. Il est donc doté d'une très grande surface d'échange qui en plus d'être très fortement vascularisée, permet de redistribuer les substances actives dans l'organisme sans passer par le système porte. La voie inhalée permet donc un passage efficace de nombreuses substances dans le sang sans métabolisation majeure.

En ce qui concerne les huiles essentielles, les études ont démontré pour plusieurs composants des huiles essentielles ( $\alpha$ -pinène, camphre, limonène et bornéol), que l'absorption pulmonaire était comprise entre 54 et 66% de la totalité vaporisée, et que seulement 4,6 à 7,5% des quantités étaient retrouvées au niveau plasmatique. Ces résultats laissent supposer une adsorption ou un métabolisme au niveau du mucus, ou une absorption très rapide des composants par les tissus depuis le pool sanguin.

De la première supposition, découle une forte efficacité des huiles essentielles, car un effet thérapeutique est présent alors qu'une partie minime de la dose est absorbée par l'organisme. La deuxième supposition reflète une forte diffusibilité des huiles essentielles dans tous les tissus, ce qui pourrait s'expliquer par leurs structures (molécules lipophiles de bas poids moléculaires, passant de manière passive à travers les membranes cellulaires). Dans tous les cas la dose efficace est absorbée rapidement, pour un effet quasi immédiat.

### *Absorption cutanée*

Les huiles essentielles peuvent être appliquées soit diluées dans une huile végétale, soit pures à même la peau. Les huiles végétales ont l'avantage de diminuer la corrosivité des huiles essentielles et donc la dermatotoxicité de celles-ci. Elles permettent également de ralentir l'évaporation des huiles essentielles, permettant une absorption plus lente et continue par la peau en prolongeant le temps de contact. La diffusion à travers la peau dépend de la structure de la substance qui diffuse<sup>(25)</sup> (solubilité, poids moléculaire, taille moléculaire, point de fusion). Les composants des huiles essentielles ayant une structure majoritairement lipophile de faible poids moléculaire, ils traversent la peau par diffusion simple à travers les différentes cellules soit par traversée transcellulaire, soit par les espaces intercellulaires. Les composés passent ensuite dans le système circulatoire grâce au réseau de capillaire sous-cutané.

La vitesse absorption est modifiée par de nombreux facteurs. Elle est augmentée par la surface d'application, la présence de glandes pilosébacées (qui offrent une moindre résistance au passage des huiles), une diminution d'épaisseur de la peau. Il faudra d'ailleurs faire attention aux lésions cutanées ou peaux à problème qui favoriseront grandement le passage des huiles essentielles. Elle est, au contraire diminuée par une forte épaisseur de la peau. Dans la pratique, on applique les huiles essentielles pures au creux du poignet ou sur les tempes pour un effet immédiat (céphalées, nausées par exemple), ou en massage, mélangées à une ou des huiles végétales, pour un effet prolongé (rhumatismes par exemple)

<b>Méthodes d'application et dosages utilisés en aromathérapie non-médicale, en supposant que 1ml d'huile essentielle pèse 0,9g, une goutte pèse environ 26mg et que le poids humain moyen est de 70kg, et que l'absorption est complète (peu probable)</b>				
<b>Méthode d'application</b>	<b>Volume de solvant</b>	<b>Pourcentage d'huile essentielle/ nombre de gouttes</b>	<b>Durée de contact avec la surface d'absorption</b>	<b>Intervalle de dose</b>
Massage	10-25ml d'huile végétale	1-5%	5min-1,5h (cutanée majoritaire, pulmonaire mineure) jusqu'à 24h	1,2-1,6mg/kg
Inhalation	500-1000mL d'eau chaude	2-3%	5-15mins (pulmonaire)	0,7-1,1mg/kg
Bain	450 litres d'eau ou dans l'air	3-10 gouttes	15min-1h (Cutanée et pulmonaire)	1,1-3,7mg/kg
Application cutanée	Application pure	1-2ml	5min ou plus	12,8-25,7mg/kg

Tableau 8: Méthodes et dosages en fonction des procédés d'applications non-médicales d'huiles essentielles <sup>(15)</sup>

### *Absorption orale <sup>(26)</sup>*

Elle comprend la voie sublinguale et orale classique.

La voie sublinguale est une voie à la fois très rapide et très efficace de par la forte vascularisation qui débouche sur la veine jugulaire et par l'absence de premier passage hépatique (pas ou peu de métabolisation initiale des substances). Elle peut être utilisée pour les huiles essentielles, mais elle est évitée en raison de corrosivité de certaines huiles sur les muqueuses ou pour des raisons de sapidité. Seuls quelques gouttes (1 à 3 gouttes) par prise sont préconisées.

La voie orale classique a pour inconvénient de passer par le système porte et une partie des huiles est métabolisée par cette voie. Elle est cependant préférée pour certaines huiles à goût fort, amer, etc. Elles sont administrées par différents procédés : dans les solutions huileuses, dans un gel aqueux, dispersées dans du miel, en solution alcoolique, gélules, gélules gastro-résistantes ou comprimés neutres imprégnés.

Il existe peu de données pharmacocinétiques sur la prise orale d'huiles essentielles. Seules des doses maximales et usuelles sont mentionnées dans la littérature. La dose usuelle est généralement de 1 à 10 gouttes par jour en phase chronique, et 15 à 30 gouttes 4 fois par jour en phase aiguë, chez l'adulte, et ne dépasse pas 3 à 4 gouttes par 10kg chez l'enfant. Cette voie est favorisée pour un effet thérapeutique systémique exclusif.

#### *Autres voies d'administration*

Voie rectale : en suppositoire ou microlavement. L'action recherchée peut être soit locale (hémorroïdes), soit systémique. Cependant pour un usage local, il y aura toujours un passage systémique à prendre en compte. Le passage systémique n'engage pas le système porte, et possède donc une efficacité et une rapidité d'action similaire à la voie sublinguale.

Voie vaginale : en ovule, crème ou irrigation vaginale. L'effet thérapeutique recherché est le plus souvent local, mais n'exclut pas pour autant un passage systémique, en raison de la riche vascularisation de la paroi vaginale.

Voie rhinopharyngée : en inhalation, gargarismes, bains de bouche, comprimés à croquer et badigeons. L'action recherchée est à visée locale, mais une absorption systémique par la voie sublinguale est présente dans tous les cas. Il peut également y avoir absorption par voie orale classique si la préparation est avalée sciemment ou accidentellement lors de la prise de la forme galénique.



Voie auriculaire : en gouttes huileuses ou alcooliques. L'action recherchée est exclusivement locale, mais le passage systémique est similaire à l'absorption cutanée. Toute administration de gouttes auriculaires nécessite un contrôle de l'intégrité du tympan. Les gouttes auriculaires sont donc à réserver à la pratique médicale.

En conclusion, toutes les huiles essentielles possèdent à la fois un effet local et un effet systémique. Il convient donc au spécialiste en aromathérapie de choisir les huiles de manière éclairée, en connaissant à la fois le terrain et la pathologie du patient.

### Métabolisme

Le métabolisme des huiles essentielles obéit aux mêmes règles que toutes les drogues et substances métabolisées par le corps humain. La plupart des réactions s'effectuent dans le foie, mais certaines peuvent résider dans d'autres organes. Les réactions de phase I et II ont pour but d'augmenter l'hydrosolubilité des composés afin de les éliminer par voie urinaire.

Les réactions de phase I se résument en une oxydation de doubles liaisons carbone-carbone ou de fonctions cétone, aldéhyde ou éther oxyde. Il en résulte une fixation d'un à plusieurs groupements hydroxyle et ou carboxyle sur le squelette carboné de la structure. Tous les terpènes, aldéhydes, cétones, esters, éthers, oxydes, coumarines passent par une réaction de phase I avant d'être excrétés<sup>(21)</sup>. Les réactions de phase I peuvent également avoir pour but de fonctionnaliser une prodrogue en molécule active. Par exemple, le limonène est métabolisé en alcool perillique et en acide périllique, 2 puissants antitumoraux utilisés in vitro dans les tumeurs gliales<sup>(27)</sup>.

Les réactions de phase II sont des réactions de conjugaison avec des groupements glucuronides ou sulfates. Elles permettent une excrétion rapide via les urines ou la bile.

## Elimination

L'élimination des huiles essentielles est majoritairement hépatique. Les composés étant fortement liposolubles, ils sont métabolisés par conjugaison puis évacués via la voie biliaire. Une réabsorption intestinale est cependant observée pour certains composés (menthol, linalool) ou métabolites (aesculetine, dérivé de la coumarine), augmentant significativement la durée d'action.

On observe également une excrétion de certains composés via les poumons, comme par exemple avec les composés soufrés de l'huile essentielles d'ail ; peu importe sa voie d'administration on observe un phénomène appelé « souffle aillé » (garlic breathe)<sup>(21)</sup>.

L'élimination rénale est à prendre compte, mais elle reste minime pour la plupart des composés. Par exemple, l' $\alpha$ -pinène n'est éliminé qu'à 0,001% par voie rénale.

## Huiles essentielles à propriétés anticoagulantes

Il existe une infinité d'application aux huiles essentielles. Elles possèdent d'innombrables propriétés, et parmi elles des propriétés pouvant influencer sur la coagulation. On peut regrouper certains de ces effets en fonction des classes chimiques des constituants d'une huile, ou, si aucune relation structure-activité n'a été démontré, en fonction de l'huile essentielle elle-même.

<b>Huiles essentielles connues pour être, ou ayant le potentiel d'être, inhibitrices de la coagulation sanguine.<sup>(28)</sup></b>	Bouleau, Ail, Oignon, Gaulthérie
<b>Huiles essentielles pouvant interagir sur l'agrégation plaquettaire, basé sur des données in vitro à partir de l'huile ou d'un constituant majoritaire.</b>	Ajowan, Anis, Badiane de Chine, Araucaria, Chardon, Basilic (tous les chémotypes), Bay St-Thomas, Mélisse, Cassia, Cerfeuil, Cannelle (écorce et feuille), clou de Girofle (plus feuille et tige), Fenouil, Lavandin, Poireau, Souci, Marjolaine, Myrte, Origan, Patchouli, piment (baie, feuille), Ravensara (écorce), Sarriette, Estragon, Tejpat ( <i>Cinnamomum tamala</i> ), Thym (à borneol , à limonène et à thymol et carvacrol)

Figure 4 : Huiles essentielles affectant la coagulation sanguine

## Les coumarines

On rencontre de nombreux composés de la famille des coumarines. On distingue les coumarines simples (coumarine et hydroxycoumarines) et les coumarines complexes (à chaîne latérale mono, di ou triterpéniques).<sup>(22)</sup>

La coumarine est présente :

- entre 50 et 80% dans l'huile essentielle de Tonka (*dipteryx odorata*)

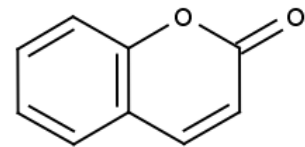
utilisée majoritairement dans la parfumerie<sup>(29)</sup>. Certaines littératures préconisent la fève de Tonka pour l'augmentation du désir sexuel, le

traitement des crampes, le soulagement des états nauséux, de la toux

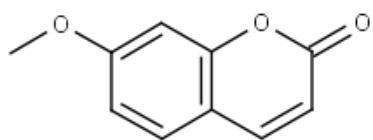
et des spasmes, traitement de la tuberculose, traitement du lymphœdème, le traitement la schistosomiase, traitement des ulcères de la bouche, du mal d'oreille ou de gorge.<sup>(30)</sup>

-entre 8 et 12% dans l'huile de Cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*)<sup>(22)</sup> utilisée pour les affections gastrointestinales, les infections urinaires, les parasitoses, dans le traitement des verrues et en tonique utérin (en cas de règles insuffisantes). Il peut également être utilisé en parfumerie, recherché pour son odeur boisée<sup>(31)</sup>.

- à environ 6% dans l'huile essentielle de Narcisse du poète (*Narcissus poeticus*) utilisé principalement en parfumerie. Elle est très peu utilisée en thérapeutique à cause de son prix élevé (environ 24€ /mL)<sup>(32)</sup>.



L'herniarine est présente :

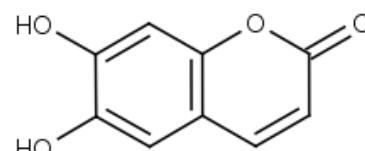


- dans la lavande vraie (*Lavandula vera*) à l'état de trace.

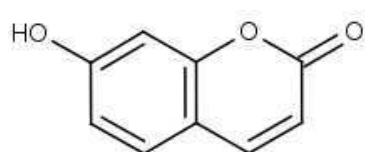
La lavande vraie est utilisée à de très nombreuses fins thérapeutiques et pour son parfum.

- à environ 0,2% dans l'huile essentielle d'estragon (*Artemisia dranunculus*) utilisée pour ses effets antispasmodiques, anti-infectieux, anti-viraux, anti-bactériens et anti-allergiques.

L'aesculétine est présente à l'état de trace dans de nombreuses huiles et plantes : aneth, armoise vulgaire, basilic, chicorée, guimauve, haricot, marronnier d'inde, olivier, orge, orties, pissenlit, tabac et viburnums<sup>(33)</sup> C'est également un produit du métabolisme de la coumarine par les réactions d'hydroxylation de phase I hépatiques<sup>(21)</sup>.



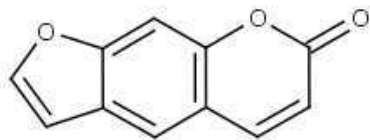
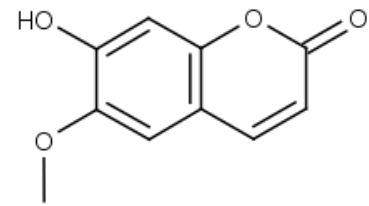
L'ombelliférone est présente dans la plupart des apiacées



au moins à l'état de trace. Elle est présente à un taux de 2% dans l'huile essentielle d'aneth (*Anethum graveolens*), utilisée pour ses propriétés antispasmodiques, galactogène et stimulante des émonctoires : cholagogue et diurétique. Les propriétés

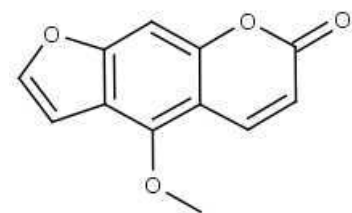
anticoagulantes à cette concentration restent négligeables.

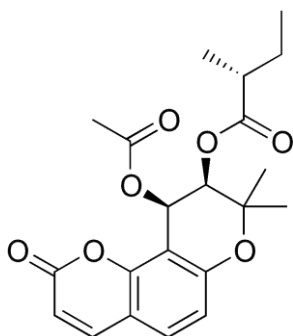
La scopolétine se retrouve en faibles quantités dans la plupart des plantes du genre *Scopolia*, ainsi que dans la chicorée sauvage, la passiflore<sup>(34)</sup>, l'estragon<sup>(22)</sup> et le fenouil<sup>(35)</sup>.



Le psoralène résulte de la fusion d'un furane et d'un noyau coumarinique. Il est fortement photosensibilisant et fortement inhibiteur du CYP 3A4. Il est présent dans la plupart des agrumes comme le citron, l'orange amère, le pamplemousse et la bergamote. Les furanocoumarines n'ont pas d'activité anticoagulantes démontrées, mais possède un pouvoir potentiel d'interaction avec les dérivés coumariniques de par leurs structures.

Le bergaptène est une furanocoumarine dérivée du psoralène, particulièrement présente dans l'huile essentielle de bergamote. Tout comme son précurseur, elle n'a pas d'effet anticoagulant démontré et inhibe le CYP 450<sup>(28)</sup>. Elle est utilisée pour augmenter l'appétit, faciliter la digestion, diminuer la constipation et est apaisante du système nerveux central.





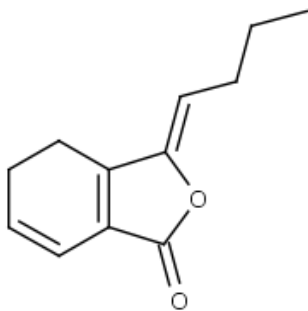
La visnadine est un dérivé de la coumarine aux propriétés coronarodilatatrices, que l'on retrouve dans l'huile essentielle de semences de Khella (*Ammi visnaga*). Elle est utilisée notamment dans le traitement de l'asthme et dans les insuffisances coronariennes<sup>(36)</sup>. Elle est également décontracturante et antispasmodique<sup>(37,38)</sup>.

D'autres coumarines sont retrouvées dans les huiles essentielles. On retrouve une coumarine simple, la limettine, dans la famille des rutacées notamment *Citrus limon*, *Citrus aurantifolia* et *Citrus aurantium*. On trouve également des coumarines complexes l'ostruthine (*Peucedanum ostruthium*), l'osthole (*Archangelica archangelica*), la méranzine (*Citrus aurantium*, *Citrus sinensis*), l'auraptène (*Citrus paradisi*), la phelloptérine et l'angélicine (*Archangelica archangelica*). Il existe peu de données sur ces composés, mais on peut soupçonner une activité sur la coagulation, de par l'analogie structurale de ces molécules.

Les coumarines simples telles que la coumarine, l'herniarine, la scopolétine, l'aesculétine et l'ombelliférone possèdent une réelle action anticoagulante. L'effet sur la coagulation se fait ressentir en fonction de la dose absorbée ou par la prise concomitante d'un traitement anticoagulant coumarinique. L'effet anticoagulant du bergaptène<sup>(39)</sup> a été mis en avant in vitro, mais les quantités étant faibles, voire négligeables (2000 à 4000 ppm)<sup>(22)</sup>, dans les huiles essentielles de citron, de bergamote et de citron vert, aucun effet anticoagulant n'a été observé in vivo. Aussi, des dérivés coumariniques peuvent avoir un effet antagoniste sur les anticoagulants par compétition sur le site actif. Certaines huiles essentielles sont donc à surveiller, en particulier les huiles essentielles d'angélique, de céleri, d'aneth, de fenouil et de persil lors de prise concomitante de traitement AVK<sup>(21)</sup>. Les coumarines agissent comme leurs homologues synthétiques, la warfarine et l'acénocoumarol, c'est-à-dire, en inhibant l'époxyde réductase par analogie de structure avec la vitamine K.

## Le ligustilide

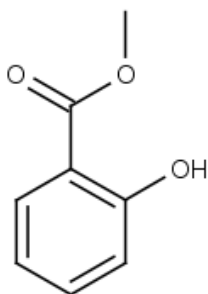
Le ligustilide fait partie de la famille chimique des phtalides. Il possède une structure proche de la coumarine<sup>(22)</sup>, et partage, de par cette ressemblance, des propriétés communes. Le ligustilide est présent dans des huiles essentielles de la famille des apiacées, notamment l'angélique officinale (*Archangelica archangelica*), l'angélique de chine (*Angelica sinensis*), et la livèche officinale (*Levisticum officinale*) dans lesquelles il est présent en plus forte quantité.



Le ligustilide possède une action à la fois sur l'agrégation plaquettaire activée par le collagène (moins efficace que l'aspirine), l'agrégation plaquettaire activée par l'ADP (efficacité supérieure à l'aspirine) et une faible activité sur la voie intrinsèque de la coagulation (TCA légèrement augmenté).<sup>(40)</sup>

## Les salicylates

On retrouve les salicylates sous 2 formes majoritaires dans les huiles essentielles : le salicylate de méthyle et le salicylate de benzyle.



Le salicylate de méthyle se retrouve principalement dans 3 huiles essentielles :

-Huile essentielle de gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens*). Concentré entre 74 et 99%<sup>(21,41)</sup>, le salicylate de méthyle est le principal principe actif. D'autres salicylates y sont

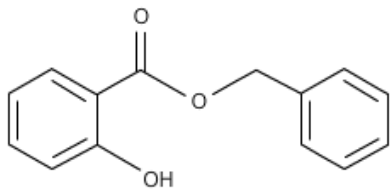
également présents à l'état de traces (salicylates d'éthyle, salicylate de phényle, salicylate de benzyle, salicylate de para-hydroxyméthyle). Elle est utilisée à des fins antalgiques et anti-



inflammatoire sur des douleurs musculaires, articulaires, des tendinites ou des rhumatismes.<sup>(42)</sup>

Elle est utilisée également pour ses propriétés rubéifiantes et antispasmodiques.

-Les huiles essentielles de bouleau blanc (*Betula alba*) et de bouleau jaune (*Betula alleghaniensis*), comprennent, par extraction en distillation ou pyrogénéation, une concentration à 98% de salicylate de méthyle, ce qui leur confère des propriétés et des indications similaires à l'huile essentielle de gaulthérie couchée<sup>(41)</sup>.



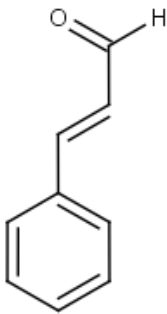
Le salicylate de benzyle se retrouve dans l'huile essentielle d'ylang-ylang complète (*Cananga odorata*) à une concentration aux environs des 4,8%. Elle est utilisée à des

fins apaisantes en cas de stress, tachycardie, hypertension, agitation, comme tonique de la peau et des cheveux, et comme stimulant sexuel<sup>(37)</sup>.

Il a été démontré que les effets anti agrégants plaquettaires des salicylates se font ressentir autant en application orale qu'en application cutanée<sup>(43,44)</sup>. Un contrôle des antécédents et du terrain du patient sera donc nécessaire à tout délivrance d'huile essentielle contenant des salicylates, peu importe la voie d'administration.

## Les aldéhydes aromatiques

Parmi les aldéhydes aromatiques, plusieurs possèdent des effets sur la coagulation.



thromboxane A<sub>2</sub>.

-Le cinnamaldéhyde<sup>(45)</sup> possède une activité anti-agrégant plaquettaire, ciblant à la fois la réponse au collagène et la réponse à la thrombine, alors que l'acide acétylsalicylique ne bloque que l'induction par le collagène. Le cinnamaldéhyde possède un effet dose-dépendant et inhibe la synthèse du

Le cinnamaldéhyde est contenu dans les huiles essentielles de cannelle de Ceylan écorce (70-90%) (*Cinnamomum zeylanicum*), de cannelle de Ceylan feuille (1,3%), de cannelle de chine (70-90%) (*Cinnamomum cassia*)<sup>(46)</sup> et de camphrier (0,1%) (*Cinnamomum camphora*)<sup>(47)</sup>.

L'huile essentielle d'écorce de cannelle de Ceylan<sup>(48)</sup> est utilisée par voie orale pour ses propriétés anti-infectieuses (diarrhées, infections urinaires, angines) et tonique psychique (fatigue intense, effort physique) et par voie cutanée pour ses propriétés dermocaustiques (verrues).

L'huile essentielle de feuille de cannelle de Ceylan, moins connue, est utilisée principalement pour ses propriétés anti-infectieuses, antifongiques, antiparasitaires, antibactériennes. Il est également stimulant gastro-intestinal et stimulant général.

L'huile essentielle de cannelle de Chine<sup>(31)</sup> est anti-infectieuse, antifongique, antiparasitaire, antibactérienne, lutte contre les fermentations intestinales, stimulant de l'immunité et anticoagulant.

L'huile essentielle de camphrier<sup>(49)</sup> est riche en actifs antiseptiques, est tonique général, stimulante respiratoire (expectorante), stimulante de l'immunité et de la circulation sanguine (jambes lourdes, échauffement du sportif).

## L'eugénol

L'eugénol est une substance que l'on retrouve dans de très nombreuses huiles essentielles, notamment celles de clou de girofle (*Syzygium aromaticum*), de basilic (*Ocimum basilicum*), de piment de Jamaïque (*Pimenta dioica*), cannelle de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*), de Bay St Thomas (*Pimenta racemosa*).

Il a été démontré<sup>(50,51)</sup> que l'eugénol possède des propriétés anticoagulantes par inhibition de la cyclo-oxygénase 2. Le mode d'action est similaire à celui du cinnamaldéhyde mais est moins puissant.

La concentration inhibitrice (IC<sub>50</sub>) de l'eugénol est de  $3,0 \times 10^{-7}$  M et de l'isoeugénol de  $7,2 \times 10^{-7}$ .<sup>(52)</sup>

## L'italidione

L'italidione (ou italdione) est un composé spécifique de l'huile essentielle d'Hélichryse italienne et plus précisément d'*Helichrysum italicum* var. *italicum*, variété présente uniquement en Corse et en Sardaigne. C'est une  $\beta$ -dione, possédant des effets dans la réduction des hématomes. Il existe en réalité trois italdiones (numérotés de I à III) en proportions différentes dans les huiles essentielles, mais respectant en général l'ordre de concentration Italdione I > Italdione II > Italdione III.

La fonction  $\beta$ -dione de l'italdione n'est pas fixe. Elle est en équilibre permanent avec ses deux formes énoliques. On parle d'équilibre tautomère. La forme énolique présente un site actif dans lequel l'hydrogène de l'hydroxyle est proche de l'oxygène (oxygène fortement électrodonneur). Il en résulte une forte propension à se lier à un site électroattracteur, et donc à de fortes propriétés chélatrices.<sup>(53)</sup> Dans la pratique, l'effet observé est une forte chélation de la fibrine, qui entraîne une forte diminution des hématomes et des caillots de fibrine.

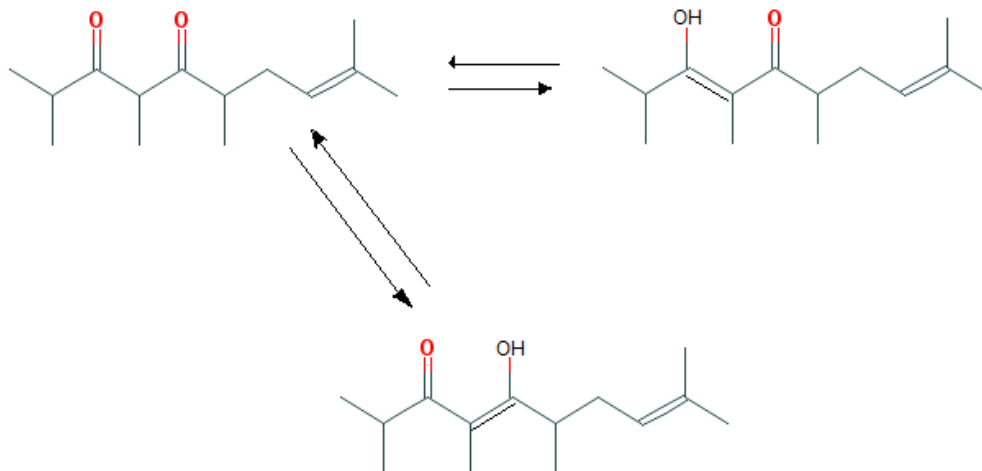


Figure 5 : Equilibre tautomérique de la molécule d'italidione II

Les huiles essentielles d'hélichryse sont appelées « hélichryse italienne » quand elles proviennent de Corse et de Sardaigne (*Helichrysum italicum* var. *italicum*), assurant ainsi des compositions correctes en italdione et acétate de néryle<sup>(54)</sup>. En effet, les huiles essentielles d'hélichryse provenant d'Italie et d'Albanie (*Helichrysum italicum* var. *serotinum*, var. *microphyllum*, var. *pseudolitoreum*) voient leurs concentrations d'acétate de néryle et d'italidione diminuer. Les huiles essentielles provenant de Corse et de Sardaigne sont généralement préférées, car elles sont caractérisées par la prédominance de composés oxygénés (acétate de néryle, propionate de néryle et  $\beta$ dione) et une proportion moindre de composés hydrocarbonés (limonène,  $\gamma$ -curcumène)<sup>(55)</sup>. Les autres espèces d'*Helichrysum* sont appelées huile essentielle d'« hélichryse ».

L'huile essentielle d'hélichryse italienne possède de nombreuses indications notamment hépatiques, circulatoire et pathologies inflammatoires<sup>(53)</sup>.

<b>Indications circulatoires et cutanées par voie interne et ou externe</b>	Hématomes. Paraphlébites, phlébites par son action anticoagulante et action anti-inflammatoire et antalgique. Couperose, varicosités, acné rosacé par son action sur la circulation artérielle. Prévention ou traitement de chéloïdes par son action cicatrisante et désclérosante.
<b>Digestives par voie interne</b>	Petite insuffisance hépatique par son action stimulante hépatocytaire Action hypocholestérolémiante (régularisation des Apo A et Apo B). Colites virales
<b>Rhumatologiques par voie interne et ou externe</b>	Arthrites, polyarthrites Contusions et traumatismes Maladie de Dupuytren Entorses, épicondylites
<b>Gynécologiques par voie externe</b>	Bartholinites
<b>ORL par voie interne</b>	Rhinites, bronchites, toux spasmodiques par action anti-catarrhale et mucolytique

Figure 6: Indications de l'huile essentielle d'hélichryse

Dans la pratique, le Dr Anne-Marie GIRAUD, médecin aromathérapeute, a constaté une augmentation des risques hémorragiques lors de la prise d'huiles essentielles d'Hélichryse italienne en présence d'un traitement anticoagulant. Elle préconise l'arrêt de la prise de l'huile essentielle pour tout traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire : héparine, anticoagulants oraux direct, AVK, antiagrégants plaquettaires.

## Les sulfides

Les huiles essentielles issues du groupe *Allium* (Ail, Oignon, Poireau), sont riches en composés soufrés. Ils sont présents sous forme de sulfides, groupements composés d'un squelette carboné aliphatique et d'un ou plusieurs atomes de soufres.

L'ail (*Allium sativum*) possède tout un panel de sulfides, composant 90 à 100% de l'huile. Les composés majoritaires étant le diallyl disulfide, le triallyl disulfide, le méthyl allyl trisulfide et le méthyl allyle disulfide, tous présents à une concentration de 10 à 50% dans l'huile essentielle.<sup>(28)</sup>

L'oignon (*Allium cepa*) possède également une huile essentielle composée à 99% de sulfides, les sulfides majoritaires étant le dipropyl disulfide, le méthyl propyl trisulfide et le méthyl propyl disulfide, présents de 12 à 26% dans l'huile essentielle.

L'huile essentielle de poireau (*Allium porrum*) est composée à 98% de sulfides, dont les deux principaux sont le dipropyl disulfide (34%) et le dipropyl trisulfide(19,5%).

Les sulfides ont démontré une action inhibitrice de l'agrégation plaquettaire, la première hypothèse étant qu'ils agissent sur le métabolisme de l'acide arachidonique, inhibant ainsi le thromboxane A<sub>2</sub>. Cette hypothèse a été réfutée. Bien qu'agissant sur le métabolisme de l'acide arachidonique, les sulfides possèderaient une action antiagrégant plaquettaire par altération de la membrane plaquettaire.<sup>(56)</sup> Des travaux ont démontré que le méthyl allyl trisulfide possède une action antiagrégant plaquettaire dix fois plus puissante que les autres sulfides.



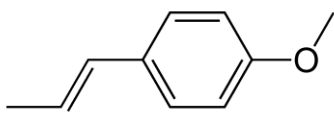
*Méthyl allyl trisulfide.*

## Autres composés antiagrégants plaquettaires

Une inhibition de l'agrégation plaquettaire a été démontrée pour d'autres composés.

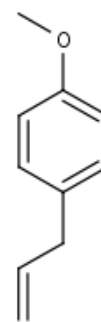
Le trans-anéthole et l'estragole ont démontré une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, le collagène ou l'acide arachidonique, avec un pouvoir similaire à celui de l'aspirine.<sup>(28)</sup>

Le thymol et le carvacrol ont démontré une inhibition de l'agrégation plaquettaire, seulement par la voie de l'acide arachidonique, mais avec une activité trente fois plus importante que l'aspirine.



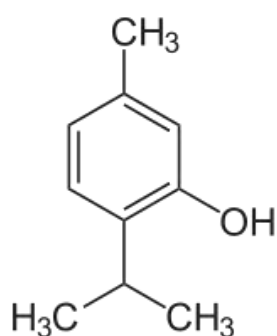
Le trans-anéthole est contenu dans les huiles d'anis (*Pimpinella anisum*) à 93%, de fenouil (*Foeniculum graveolens*) à 70% et de badiane de Chine (*Illicium verum*) à 70%.<sup>(21)</sup>

L'estragole est contenu dans les huiles essentielles de ravensara (*Ravensara aromatica*) à 90-95%, d'estragon (*Artemisia dranunculus*) à 73,3-87,3%, de basilic à estragole (*Oscimum basilicum*) à 73,4-87,4%, de souci (*Calendula officinalis*) à 84,7% de cerfeuil (*Anthriscus cerefolium*) à 49,9-



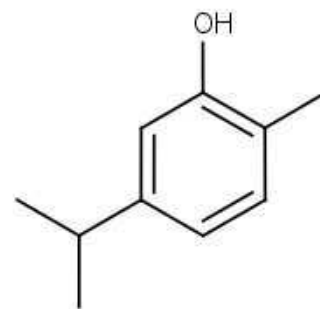
81,3%, de basilic 45-50%.<sup>(28)</sup> On le retrouve dans 20 autres huiles essentielles, mais en quantité moindre, ne donnant donc pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire.





Le thymol<sup>(28)</sup> est retrouvé dans les huiles essentielles de thym rouge (*Thymus zygis*) à thymol à 30,9-74,0% et à thymol/carvacrol à 25,5%, de thym officinal (*Thymus vulgaris*) à thymol à 48,3-62,5% , à limonène à 27,6%, à bornéol à 10% et à carvacrol à 5%, d'origan du Mexique (*Lippia graveolens*) de manière très variable (0,2- 60,6%), d'Ajowan (*Trachyspermum ammi*) à 36,9-53,8%, de serpolet (*Thymus serpyllum*) à 16,7-25,9%, et de sarriette (*Satureja montana*) à 1-8%. Il est également trouvé dans d'autres huiles essentielles, mais à des concentrations inférieures à 5%, n'engageant donc aucun effet sur l'agrégation plaquettaire.

Le carvacrol<sup>(28)</sup> est contenu dans les huiles essentielles d'Origan (*Origanum vulgare*) à 61,6-83,4%, de Marjolaine à carvacrol (*Origanum majorana*) à 76,4-81,0%, de sarriette (*Satureja montana*) à 43,6-75%, de thym rouge à carvacrol (*Thymus zygis*) 43,9% et à thymol/carvacrol à 22,8%, de thym à



carvacrol (*Thymus vulgaris*) à 41,8%, à limonène à 20,5%, à bornéol à 20% et à thymol à 5,5-16,3%, de serpolet (*Thymus serpyllum*) à 15,6-27,8%, d'origan du Mexique (*Lippia graveolens*) à 0,5-24,8%, de Marjolaine à linalool à 23,3%, de thym citron (*Thymus citriodorus*) à 15,4%. Il est également présent à moins de 5% dans d'autres huiles essentielles.

Par principe de sécurité, la délivrance d'une huile essentielle d'origan du Mexique (*Lippia graveolens*) doit se faire en connaissance de la composition effective de l'huile car les concentrations de thymol et de carvacrol sont trop fluctuantes d'une huile à l'autre. La délivrance d'huiles essentielles du genre *Thymus* et *Origanum* doit également se faire en connaissance de la médication préexistante du patient.

## Huile essentielle de ciste et sa propriété procoagulante

L'huile essentielle de ciste ladanifère (*Cistus ladaniferus*) est connue pour ses propriétés procoagulantes, notamment dans le traitement de l'épistaxis. Les mécanismes d'actions sont cependant très mal connus. Les agents anticoagulants seraient des composés sesqui- et diterpéniques possédant des propriétés hémostatiques que l'on retrouve dans les huiles essentielles de *Cistus ladaniferus* et de *Pelargonium x asperum*.<sup>(22)</sup>

Les propriétés hémostatiques pourraient être due à l'action vasoconstrictrice de l' $\alpha$ -pinène et du viridiflorol<sup>(57)</sup>, diminuant le diamètre des vaisseaux sanguins, et donc, diminuant l'afflux sanguin et facilitant l'hémostase par diminution des contraintes vasculaires.

L' $\alpha$ pinène et le viridiflorol sont présents respectivement aux environs de 50% et de 4%<sup>(22,28)</sup> dans l'huile essentielle de Ciste CT1 (dite ciste à pinène). Les proportions de pinène sont moindres dans le chémotype CT2.

L'huile essentielle de pélargonium est généralement utilisée en synergie afin de lutter contre l'épistaxis. Elle possède également des propriétés hémostatiques, mais qui ne sont démontrées que par la pratique. On peut cependant émettre l'hypothèse que le mécanisme est similaire à celui de l' $\alpha$ pinène, étant donné que le citronellol (composé majoritaire du géranium Bourbon (20,3 à 47,7%)<sup>(28)</sup>) est un produit d'oxydation de l' $\alpha$ pinène<sup>(58)</sup>.

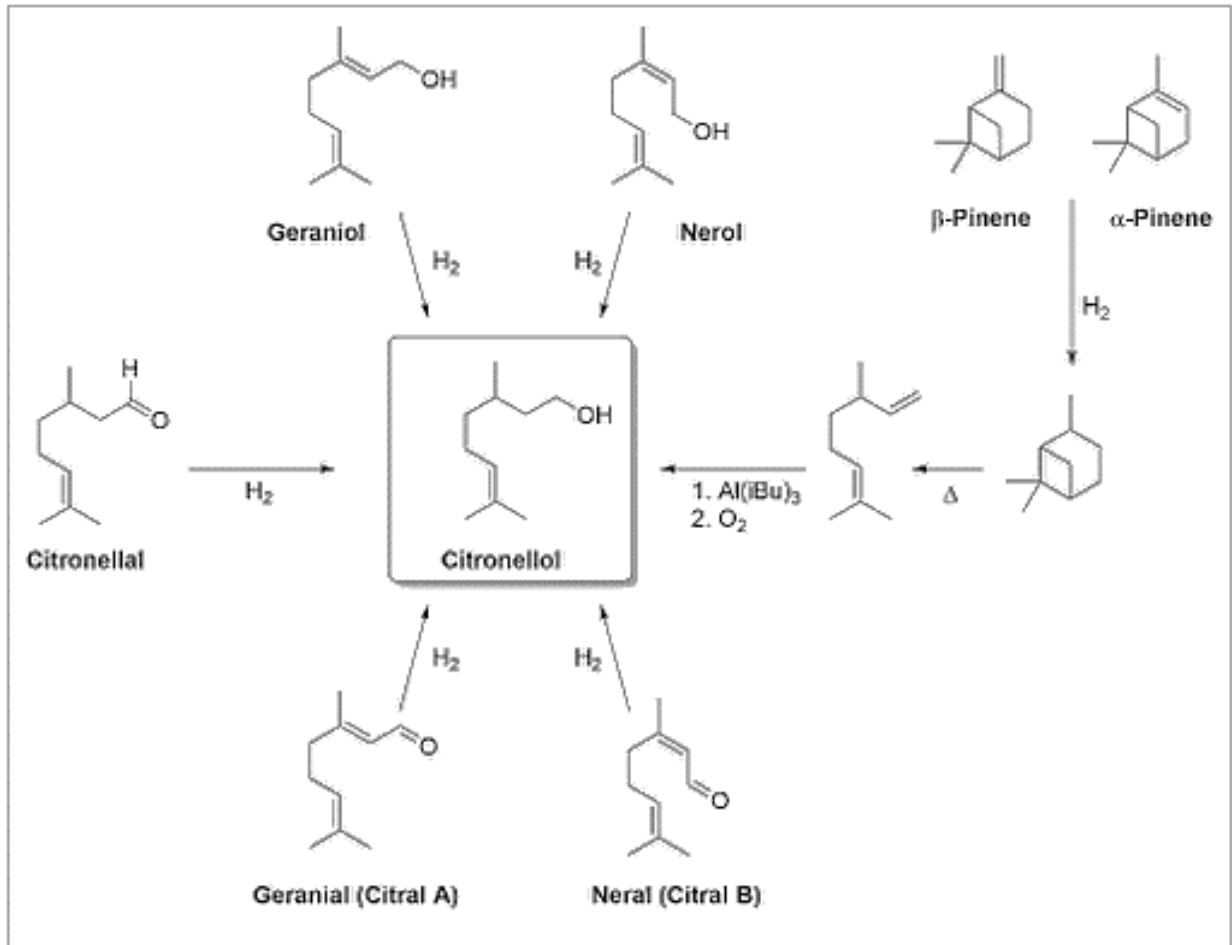


Figure 7: Voies d'obtention du citronellol

L'absence actuelle d'études in vitro ne permet pas d'étayer ses hypothèses, ni d'explorer d'autres types de mécanismes procoagulants.

Il n'existe pas de contre-indications à l'utilisation de l'huile essentielle de Ciste. Il est cependant préconisé de ne l'utiliser que par voie cutanée ou locale.<sup>(22,48)</sup>

## Les huiles essentielles dans la pratique

### Utilisation des huiles essentielles à but anticoagulant

Même si la substitution d'un traitement médicamenteux par une huile essentielle est possible, le rapport bénéfice/risque est trop petit lorsqu'on touche à la coagulation et la prévention thrombo-ischémique<sup>(59)</sup>. Après avoir contacté plusieurs aromathérapeutes pratiquant sur Marseille et alentours, il s'est avéré qu'aucune huile essentielle n'a pour but premier de traiter un problème thrombotique. Il s'est également avéré qu'avec une bonne information du patient sur la modalité de prise, aucun effet indésirable à répercussion hémorragique n'a été mis en avant lors du retour des patients.

L'automédication par les huiles essentielles constitue donc un facteur de risque majoritaire d'intoxication ou d'interaction avec un traitement préexistant, et le pharmacien constitue la seule ligne de prévention des risques lors de l'achat de l'huile essentielle ou lors d'une demande de conseil en aromathérapie. Il lui incombe de donner les recommandations de bon usage des huiles essentielles afin de ne pas atteindre des doses toxiques, d'utiliser la bonne voie d'administration, et de prévenir les interactions médicamenteuses potentielles.

### Règles de prudence pour se prémunir du risque toxique des huiles essentielles<sup>(60)</sup>

En pratique, les huiles essentielles sont mélangées entre elles afin d'obtenir une synergie d'action. Cette synergie est plus efficace, mais également plus toxique par risque de redondance thérapeutique (Par exemple, synergie de plusieurs huiles essentielles de même chémotype).

Le professionnel de santé se doit d'identifier le terrain du patient, notamment chez les enfants, les sujets épileptiques, asthmatiques, les femmes enceintes ou allaitantes, etc, chez qui les huiles essentielles sont généralement à éviter. L'identification précise des traitements en cours permet également de prévenir certaines interactions.

Il convient également de connaître et de rappeler les « précautions majeures à respecter avec les huiles essentielles »<sup>(22)</sup>

Ne jamais injecter d'huiles essentielles par voies intraveineuse ou intramusculaire
N'utiliser que des produits obéissant à des critères qualitatifs rigoureux :
<b>Huile essentielle 100%pure et naturelle</b>
Une grande attention doit toujours être portée aux patients présentant un terrain allergique connu (personnel ou familial) tout particulièrement dans le cadre de l'utilisation des interfaces respiratoire et cutanée
Les allergies respiratoires, et en particulier les états asthmatiques, constituent des contre-indications à la prescription d'aérosol d'huiles essentielles. Seuls les aérosols d'hydrosols sont autorisés en respectant les précautions d'usage
Garder présent à l'esprit la neurotoxicité des huiles essentielles riches en cétones et en lactones, et l'effet cumulatif des absorptions toutes voies confondues
Tenir compte de l'agressivité des phénols et des aldéhydes pour la peau et les muqueuses et choisir les excipients adaptés et les concentrations adéquates
Ne jamais verser d'huiles essentielles dans l'eau, mais les solubiliser dans un excipient approprié. N'étant pas hydrosolubles, les huiles essentielles utilisées de cette manière entraînent une irritation des tissus.
Eviter toute exposition aux rayons solaires dans les heures qui suivent l'application ou la prise per os d'une huile essentielle photosensibilisante.
Ne jamais laisser les flacons d'huiles essentielles à la portée des enfants
En cas d'absorption accidentelle, faire ingérer (et si possible, faire vomir) de l'huile végétale (1 à 3 cuillères à soupe), olive, tournesol, etc. Ne jamais faire boire de l'eau. Les projections oculaires imposent d'urgence d'essuyer l'œil avec un coton imbibé d'huile végétale pure, ou de répandre une ou plusieurs gouttes de cette dernière sur le globe oculaire.
L'huile essentielle de menthe poivrée ne doit jamais être appliquée sur une zone cutanée étendue (réaction glacée) Au-dessous de 30 mois, il existe un risque de spasme laryngé avec l'huile essentielle de menthe poivrée
Les zones ano-génitales les yeux, et le conduit auditif, ne doivent jamais faire l'objet d'application d'huiles essentielles pures. Les creux axillaires, les plis inguinaux, le visage exigent une prudence particulière
Pour toutes les voies d'absorption, et tout particulièrement pour la voie orale, employer des excipients appropriés. Ne prendre les huiles essentielles pures (ou sur un morceau de sucre qui ne disperse pas les huiles essentielles) per os qu'exceptionnellement et sur de très courtes durées ; éviter cette forme d'absorption sur estomac vide et chez les patients atteints d'affections inflammatoires des voies digestives hautes.

Tableau 9: Précautions majeures à respecter avec les huiles essentielles

## Doses thérapeutiques rencontrées en aromathérapie

Les doses administrées en aromathérapie sont fonction du mode d'administration et des excipients utilisés<sup>(22)</sup>. Elles varient également en fonction de la durée de traitement, avec généralement des doses élevées pour les traitements de phase aiguë sur quelques jours, et des doses faibles pour les traitements chroniques.

Excipient de la ou des huiles essentielles	Quantité d'huiles essentielles	Voie utilisée	Posologie	Moment de prise	Voie interdite
Pure	100%	Cutanée	De 1 à 5 gouttes, à 60mL pour un embaumement vivant ( <i>Ravensara aromatica</i> )	Non précisé	Rectum, organes génitaux, oreille, œil et nez
		Orale	1 à 3 gouttes par prises, jusqu'à 3 fois par jour (pas d'huile essentielle agressive pour les muqueuses)		
		Respiratoire	1 à 3 mL en aérosol, 15 à 20 mL en séance d'Aérosol directionnel permanent		
Soluté hydrodispersé (DISPER est un complexe de substances donnant une forme liposomale) <sup>(61)</sup>	2,5% à 10%	Orale	10 à 30 gouttes dans un verre d'eau minérale	Avant le repas	
		Rectale	Injection de la solution hydrique à garder le plus longtemps possible	Non précisé	
		Cutanée	Dans le bain		
Solution huileuse	1 à 50%	Cutanée	5% (phénols en massage local) à 50%	Non précisé	

		Rectale	1 à 5%(Phénols)		
		Orale	à 20%		
		Auriculaire	1 à 5% sur mèche de coton		
Miellat	0,1-0,5% (Phénol) à 5%	Orale	1 cuillère à café, 1 à 3 fois par jour	Prise éloignée des repas	
Solutés alcooliques	1 à 3%	Orale	10 à 30 gouttes, 1 à 3 fois par jour dans un demi verre d'eau	Non précisé	
Gélules	25 à 125 mg	Orale	1 à 12 gélules par jour	Lors d'une prise alimentaire	
Capsules oléo- aromatiques	Pré-dosées à 50 mg d'huiles essentielles	Orale	1 à 12 gélules par jour	Avec ou sans prise alimentaire selon tolérance	
Ovules gynécologiques de 3g (WITEPSOL ou SUPPOCIRE)	5 à 10%	Vaginale	1 à 3 ovules par jour	De préférence au coucher	
Suppositoire (WITEPSOL ou SUPPOCIRE)	50 mg/1g pour le nourrisson	Rectale	1 suppositoire 6 fois par mois, 1 chaque soir au coucher, Ou jusqu'à un suppositoire toutes les demi- heures	De préférence au coucher	
	75 à 125 mg/2g chez l'enfant				
	150 à 300 mg/3g chez l'adulte				

Tableau 10: Mode de prise et posologies en pratique des huiles essentielles

Malgré cela, le nombre d'intoxication est en constante hausse. De 2000 à 2011, le nombre d'intoxications est passé de 50 appels à 211 appels au centre antipoison de Lille.

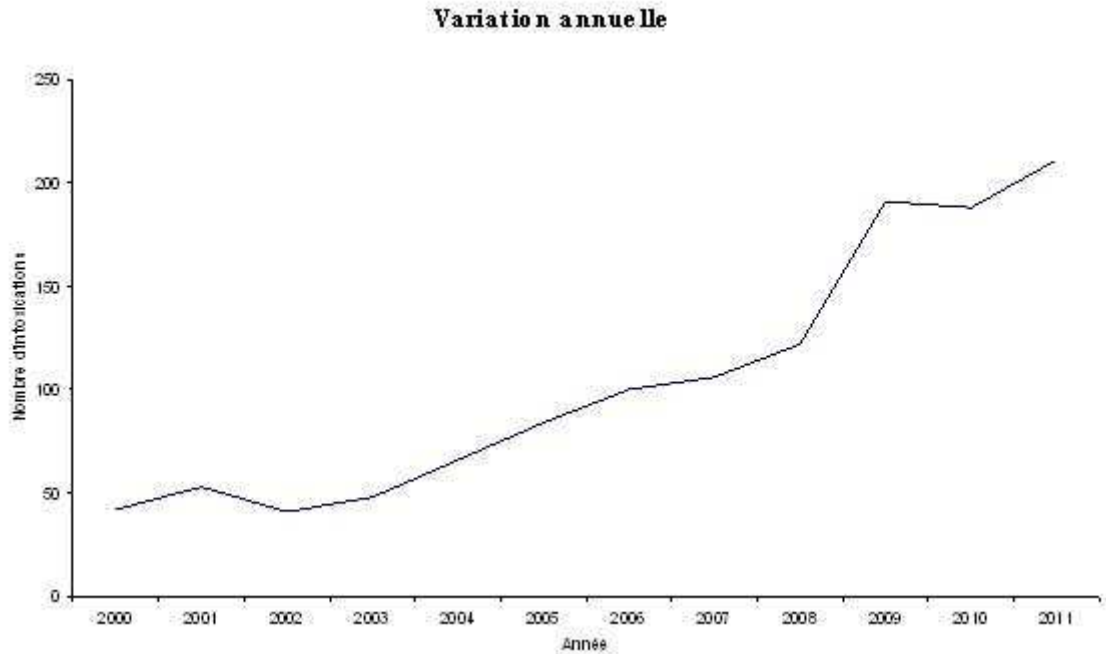


Figure 8: Nombre d'intoxications de 2000 à 2011 répertoriées au CAP-CHRU de Lille

Une liste des principales huiles essentielles responsable d'intoxication a été établie par le centre antipoison<sup>(62)</sup> :

L'Arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*), le Camphrier riche en camphre (*Cinnamomum camphora*), la Cannelle, l'Eucalyptus riche en eucalyptol, la Girofle riche en eugénol, la Lavande, la Menthe poivrée riche en menthol, l'Orange douce, le Pin, le Romarin, le Thym, le Wintergreen (*Gaultheria procumbens*) et l'Ylang-ylang.



## Contre-indication des huiles essentielles sous traitement anticoagulant

Il existe des risques d'interactions médicament/huile essentielle avec de nombreux médicaments anticoagulants.

### *Métabolisation hépatique*

Les AVK sont contre-indiqués ou doivent être surveillés en présence d'inducteurs (majoration du risque thrombotique) ou d'inhibiteurs (majoration du risque hémorragique) du métabolisme hépatique<sup>(10)</sup>.

Le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) et l'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) sont déconseillés en association avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et du CYP 2J2 (majoration du risque hémorragique)<sup>(63)</sup>. L'usage d'inducteur enzymatique est à surveiller (précaution d'emploi).

Le ticagrélor (Brilique<sup>®</sup>) est une prodrogue qui nécessite une biotransformation hépatique pour être active. Il est contre-indiqué avec les inhibiteurs du CYP3A4 qui le rendent inefficace<sup>(10)</sup>.

Enzyme atteinte	Inducteur du CYP	Inhibiteur du CYP
CYP 1A1	Huile essentielle de Romarin Méthoxsalène (rat femelle) Bergaptène β-Myrcène 1,8-Cinéole	Bergamottine Isopimpinelline Angélicine Méthoxsalène (rat mâle)
CYP1A1/2	Myristicine Eugénol	
CYP1A2	Huile essentielle de Romarin Diallyl sulfide Diallyl disulfide	Huile essentielle de camomille Spiroéther Chamazulène Safrole
CYP1A6	Huile essentielle de bergamote Huile essentielle de citron vert Menthofurane Méthoxsalène Safrole	
CYP1B1		Alcool périllique
CYP2B1	Huile essentielle de Cyprès japonais à Hinoki	Méthoxsalène α-Pinène

	Huile essentielle de Cyprès japonais à Hiba 1,8-Cinéole Cadinène $\alpha$ -Pinène Bornéol Limonène $\beta$ -Myrcène	$\beta$ -Myrcène Limonène $\alpha$ -Terpinène Citral Citronellal Camphre $\beta$ -Ionone 1,8-Cinéole Menthol $\alpha$ -Terpinéol
CYP2B1/2	Huile essentielle de Romarin Farnésol Myristicine $\alpha$ -Ionone $\beta$ -Ionone 1,8-Cinéole Diallyl sulfide Diallyl disulfide Eugénol	
CYP 2B2	Limonène	
CYP 2B6		Citral Géranol Bornéol Isobornéol
CYP 2C9		Huile essentielle de camomille $\alpha$ -Bisabolol Chamazulène Farnésène
CYP 2D6		Huile essentielle de camomille Chamazulène $\alpha$ -Bisabolol Farnésène Spiroéther Safrole
CYP 2E1	Myristicine	
CYP 3A		Oxypeucedanine Isopimpinelline Méthoxsalène Bergaptène Psoralène Bergamottine
CYP 3A1/2	Farnésol 1,8-Cinéole	
CYP 3A2	Huile essentielle de Cyprès japonais à hinoki Huile essentielle de Cyprès japonais à Hiba Cadinène	

	1,8Cinéole	
CYP 3A4		Huile essentielle de camomille Spiroether, chamazulène, abisabolol, farnesene, Huile essentielle de menthe poivrée : menthol, menthyl acétate Bergamottine, bergaptol, bergaptène, méthoxsalène, psoralène, safrole
CYP4A1	Citral	
CYP 4A1-3	Farnesol	
CYP4A2	$\alpha$ -Pinène	
CYP19	Farnésol	

Tableau 11: huiles essentielles et constituants des huiles essentielles modifiant le métabolisme par les cytochromes hépatiques à partir de données in-vivo et in-vitro<sup>(28)</sup>

### Déplacement protéique

Dans le milieu plasmatique, les médicaments sont présents soit sous forme libre, soit sous forme liée aux protéines. Pour les médicaments à forte liaison protéique, il peut exister des interactions dues à une saturation des protéines plasmatiques par d'autres composés. L'interaction s'effectue principalement sur l'albumine.

Pour les AVK, la liaison protéique est comprise entre 90 et 99%. Le rivaroxaban et l'apixaban ont une liaison protéique respective de 95 et 87%. L'aspirine possède une liaison protéique de 90% et les thiénopyridines (Clopidogrel, prasugrel, ticagrélor et cangrélor) ont une liaison protéique de 100%<sup>(10)</sup>.

Si un composé interagit avec les protéines plasmatiques en présence d'un traitement anticoagulant, la forme libre du médicament augmente, ce qui expose le patient à un risque hémorragique.

La fixation protéique est généralement réversible et de courte durée pour les composants des huiles essentielles.

<b>Composant</b>	<b>Taux de fixation protéique</b>	<b>Huiles essentielles correspondantes</b>
β-élémane	97%	Chardon-Marie (18%) Myrrhe (8,7%), Katrafay (3-6%)
Bergaptène	98,5%	Citron vert (0,17-0,33%) Bergamote (0,11-0,33%)
Salicylate de méthyle	90%	Gaulthérie couchée (96-99,5%) Bouleau (90,4%)
Méthoxsalène	77,5%	Rue (0,032%)
Limonène	55,3%	Orange douce (83,9-95,9%) Pamplemousse (84,8%-95,4%) Clémentine (94,8-95%) Tangéline (87,4-91,7%) Citron (56,6-70,5%) Céleri (68-75%) Elémie (26,9-65%) Yuzu (63,1%) Vergerette (56,4%) Sapin (54,7%) Aneth (35,9-68,4%) Bergamote (27,4-52%) Carvi (36,9-48,8%) Poivre du Sichuan (44,4%) Camphre (44,2%) Verveine (32,6- 40,8%) (le limonène est contenu dans de nombreuses autres huiles essentielle mais en concentration inférieure à 40%)
Bornéol	Non quantifié	Sauge (1,5-23,9%) Thym à bornéol (20%) Romarin (15,6%) Inule (15,3%)
Safranal	Non quantifié	Safran (plante)
Thymoquinone	Non quantifié	Nigelle (26,8%-54,8%)

Tableau 12: Huiles essentielles induisant un fort déplacement protéique

### *Élimination rénale*

Les altérations de la fonction rénale peuvent engendrer un défaut d'élimination de certaines drogues. Les anticoagulants oraux directs, les héparines de bas poids moléculaires et les héparinoïdes possèdent une élimination exclusivement rénale ce qui justifie une adaptation de dose, voire un arrêt du traitement, en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Les AVK possèdent une élimination à 60% rénale. L'acide acétylsalicylique est métabolisé en acide salicylique puis éliminé par voie rénale. Les thiénoxydines possèdent une élimination rénale et biliaire.

Certaines huiles essentielles possèdent une activité sur la fonction rénale et peuvent donc influencer l'élimination et l'exposition aux anticoagulants à élimination rénale complète ou partielle.

<b>Huile essentielle</b>	<b>Effet sur la fonction rénale</b>	<b>Composants supposés actifs sur la fonction rénale</b>
Anis <i>(Pimpinella anisum)</i>	Stimulation des récepteurs Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /ATPase, entraînant une augmentation de la réabsorption tubulaire : effet antidiurétique <sup>(64)</sup>	Trans-anéthole (75,2-96,1%)  (Les autres composés étant présents à moins de 5%, l'effet antidiurétique est fort probablement dû au trans-anéthole)
Camomille <i>(Chamaemelum nobile)</i>	Diminution de l'élimination d'eau de 93,4% à 46,85% en sous-cutané et 28,10% en intrapéritonéal  (Test sur le rat <sup>(65)</sup> )	Butyl angélate (34,2%) Isoamyl angélate (22,8%)  (Lors du test, les composants majoritaires de l'huile essentielle sont le butyl angélate et l'isoamyl angélate les autres étant présents à moins de 7,3% l'effet antidiurétique est fort probablement dû à ces composés)

Tableau 13: Huiles essentielles à effet antidiurétique

## Cas cliniques

Les cas d'intoxications aux huiles essentielles ayant des répercussions hémorragiques sont rarement rapportés aux centres antipoison car elles sont souvent discrètes (épistaxis, hématurie, rallongement du temps de saignement) et ponctuelles. Tous les centres antipoison contactés sont « surtout confrontés à des ingestions accidentelles de faibles quantités par de jeunes enfants dont l'évolution reste souvent inconnue » (mail du Centre antipoison de Bruxelles)

- 1) En 1973, le centre antipoison de Bruxelles a enregistré un cas bénin d'intoxication sur une patiente de 88 ans ayant ingéré 30mL d'huile essentielle de lavande aspic (*Lavandula latifolia*). Elle a présenté une hématurie microscopique, une hémoglobinurie sans altération de la fonction rénale et une pneumonie chimique. Les symptômes ont régressé spontanément, favorablement et sans laisser de séquelle.

Le cas reporté était peu documenté, aucun traitement annexe n'a été relevé et la possibilité d'interaction médicamenteuse a pu être ratée. La rémission rapide de la patiente n'a pas permis d'analyse toxicologique du sang ou des urines. Les durées entre l'exposition, la survenue des symptômes et la rémission n'ont pas été reportées, ce qui ne permet que d'émettre des hypothèses. La pneumonie chimique laisse penser que l'ensemble des symptômes sont temporellement assez proches de l'intoxication. La pneumonie chimique est la conséquence de l'inhalation de produits toxiques pour les poumons, le problème venant plus de l'irritation bronchique que d'une infection<sup>(66)</sup>.

### Hypothèse I : Interaction médicamenteuse et déplacement protéique.

La lavande aspic contient du bornéol à une concentration variant de 0,9 à 3,6%. La quantité est normalement négligeable aux doses usuelles, mais la grande quantité ingérée implique de prendre en compte tous les composants. Le bornéol est un composé se fixant fortement aux protéines plasmatiques.

La patiente intoxiquée de 88 ans possède probablement, aux vues de son âge, un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, afin de prévenir des accidents thromboemboliques, traitement courant en ambulatoire.

Le bornéol a pu dans cette intoxication, créer un déplacement protéique avec la médication de la patiente, augmentant le risque hémorragique en augmentant la fraction libre de l'AVK, AOD, aspirine et/ou thiénoopyridine. Le bornéol ayant une demi-vie de 4 à 8h<sup>(67)</sup>, il est possible que la rémission spontanée et l'arrêt de tous les symptômes soient corrélés à l'élimination du bornéol.

### Hypothèse II : Confusion lavande aspic et lavande vraie

La lavande vraie (*Lavandula angustifolia*) contient de l'herniarine, un dérivé coumarinique aux propriétés anticoagulantes. La confusion entre les chémotypes de lavande est possible aux vues de leur grand nombre (11 chémotypes). L'erreur peut également être due à un reconditionnement du produit dans un mauvais flacon, ou une erreur d'étiquetage.

Cependant, la cinétique des coumarines est relativement longue puisqu'elle suit le modèle des AVK, qui doivent être administrés sur une durée de 5 jours pour avoir un effet sur l'INR. Cette hypothèse peut être réfutée, car la cinétique ne correspond pas à la temporalité des symptômes décrits.

### Hypothèse III : Lésions dues au camphre, linalool ou 1,8-cinéole

Les trois principaux constituants de la lavande aspic sont le linalool (27,2-43,1%), le 1,8-cinéole (28,0-34,9%) et le camphre (10,8-23,2%). Ils sont fort probablement liés à la symptomatique rencontrée chez la patiente. Le camphre est un irritant puissant des muqueuses qui, à très haute dose, peut être toxique pour le foie, les reins et le cerveau. Dans les cas non graves d'intoxication, il peut être retrouvé une albuminurie et une anurie. Dans les cas plus sévères, on rencontre au niveau rénal un gonflement du tube contourné proximal pouvant évoluer en hémorragie subcapsulaire rénale<sup>(68)</sup>. L'effet irritant membranaire peut également être responsable de la pneumonie chimique.

Le 1,8-cinéole ne possède pas de toxicité rénale démontrée. Il a cependant été reporté une irritation des membranes, et une dyspnée lors des intoxications avec ce composé<sup>(28)</sup>. Le 1,8-cinéole a donc probablement joué un rôle dans la pneumonie chimique de la patiente.

Le linalool possède une toxicité essentiellement cutanée. Il est responsable de lésions cutanées (eczéma, dermatite) mais sans gravité. A forte dose, il peut être responsable d'une ataxie et d'une narcose. Il n'a donc pas joué de rôle majeur dans l'intoxication de la patiente, ou les effets n'ont pas été répertoriés.

### Conclusion :

La difficulté d'interprétation des données ne permet pas d'expliquer précisément les symptômes. Même si la prise en charge a permis une bonne rémission de la patiente, la cause des symptômes reste obscure, et une recherche a posteriori aurait pu être faite. Ce cas démontre cependant qu'une intoxication aux huiles essentielles peut engager un phénomène hémorragique. La littérature ne se renseigne qu'à travers des expériences sur l'animal et des intoxications humaines, et il apparaît souvent que l'implication d'un composé est mise en avant sans qu'aucun mécanisme physiologique n'ait pu être démontré.



- 2) Keller et al., ont reporté un cas d'intoxication avec « une grande quantité de cannelle » chez une femme enceinte, ayant eu pour répercussion une méthémoglobinémie, une hématurie, une albuminurie et une cylindrurie.<sup>(69)</sup>

Le composé principal de l'écorce de cannelle (*Cinnamomum verum*) est le trans-cinnamaldéhyde. Il est contenu, dans l'huile essentielle de cannelle écorce, de 63,1 à 75,7%. Il a été démontré que le trans-cinnamaldéhyde possède une activité antiagrégante plaquettaire. Dans ce cas d'intoxication, l'hématurie peut être expliquée par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par le trans-cinnamaldéhyde.

La cannelle de Ceylan contient également de l'eugénol en moindre quantité, qui possède également un effet anti-agrégant plaquettaire. Le linalool présente une action méthémoglobiniante<sup>(70)</sup>, expliquant la méthémoglobinémie de la patiente. Les autres symptômes (albuminurie et cylindrurie) reflètent une atteinte de la fonction rénale.

#### Conclusion :

Cette intoxication démontre un réel effet hémorragique d'un ou plusieurs composés de la cannelle. Ces composés se retrouvent dans des concentrations bien plus élevées dans l'huile essentielle, ce qui peut constituer un fort risque d'intoxication.

## Conclusion

La connaissance des huiles essentielles par le pharmacien est cruciale dans la prévention des différentes toxicités. Informer de la dangerosité des huiles essentielles est déjà un premier pas dans la rupture du paradigme qui dit que « si c'est naturel, c'est bon pour le corps ». L'utilisation des huiles essentielles se démocratise un peu plus chaque jour, et l'absence de sources fiables et de professionnels correctement formés se fait de plus en plus ressentir. Le nombre d'intoxications dues à l'automédication par l'aromathérapie est considérable. Le témoignage d'un interne du centre antipoison de Marseille révèle que « chaque jour une à deux intoxications aux huiles essentielles sont relevées, et particulièrement chez l'enfant ».

La toxicité des huiles essentielles ne fait aucun doute, et leur rapport bénéfice/risque doit être étudié au même titre que le médicament. Il incombe au pharmacien d'officine d'étudier le traitement du patient, le terrain, le mode d'application, la posologie ou tout autre facteur pouvant entraîner la survenue d'effets indésirables lors de la délivrance d'huiles essentielles. Il convient également de s'assurer de la pureté et de la qualité des huiles essentielles délivrées. Le marché de l'huile essentielle est croissant, mais compte chaque jour plus de concurrents. C'est en perfectionnant son conseil que le pharmacien d'officine garantira la rentabilité de l'aromathérapie, tout en maintenant une sécurité d'utilisation des huiles essentielles.

## Liste des Tableaux

Tableau 1: Médiateurs de l'hémostase provenance et action.....	6
Tableau 2: Posologies et effets indésirables des thiénoxyridines .....	13
Tableau 3: Posologies et effets indésirables des inhibiteurs du GPIIb-IIIa .....	14
Tableau 4: Substances potentialisatrices et inhibitrices des AVK et leur mécanisme .....	17
Tableau 5: Posologies et effets indésirables des héparines .....	19
Tableau 6: Posologies et effets indésirables des AOD.....	24
Tableau 7: Posologies et effets indésirables des thrombolytiques .....	25
Tableau 8: Méthodes et dosages en fonction des procédés d'applications non-médicales d'huiles essentielles <sup>(15)</sup> .....	38
Tableau 9: Précautions majeures à respecter avec les huiles essentielles .....	60
Tableau 10: Mode de prise et posologies en pratique des huiles essentielles .....	62
Tableau 11: huiles essentielles et constituants des huiles essentielles modifiant le métabolisme par les cytochromes hépatiques à partir de données in-vivo et in-vitro <sup>(28)</sup> .....	66
Tableau 12: Huiles essentielles induisant un fort déplacement protéique .....	67
Tableau 13: Huiles essentielles à effet antidiurétique .....	68

## Liste des figures

Figure 1:Le récepteur GPIIb/IIIa.....	5
Figure 2: Cascade de coagulation.....	8
Figure 3 : Mécanisme d'action des héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire...	19
Figure 4 : Huiles essentielles affectant la coagulation sanguine .....	42
Figure 5 : Equilibre tautomérique de la molécule d'italidione II.....	52
Figure 6: Indications de l'huile essentielle d'hélichryse .....	53
Figure 7:Voies d'obtention du citronellol.....	58
Figure 8: Nombre d'intoxications de 2000 à 2011 répertoriées au CAP-CHRU de Lille .....	63

## Bibliographie

1. Planetoscope - Statistiques : Nombre de flacons d'huiles essentielles vendues en France [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.planetoscope.com/puressentiel/1655-nombre-de-flacons-d-huiles-essentielles-vendues-en-france.html>
2. Ifrah N, Maynadié M. Hématologie. 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Les référentiels des Collèges).
3. Les glycoprotéines plaquettaires: vingt ans après. 1995 [cité 13 nov 2018]; Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2402/1995\\_7\\_1021.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2402/1995_7_1021.pdf?sequence=1)
4. Acadpharm [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>
5. Eicosanoïdes – Effets [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/eicosanoides-agonistes-antagonistes-paf/eicosanoides-effets/>
6. Contrôle de l'activité cellulaire - AMPc [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: [http://www8.umoncton.ca/umcm-gauthier\\_didier/bc4223/sgn/sgn3Camp.html](http://www8.umoncton.ca/umcm-gauthier_didier/bc4223/sgn/sgn3Camp.html)
7. Gachet C, Cazenave J-P. Identité moléculaire des récepteurs à l'ADP des plaquettes : physiologie et pharmacologie. Hématologie. 7 mai 1998;4(2):107-15.
8. Adam A, Blais C. Les kinines: leur nature et leur rôle potentiel dans les effets cardiovasculaires des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Mise Au Point. 2000;21:10.
9. Crooks MG, Hart SP. Coagulation and anticoagulation in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev. 1 sept 2015;24(137):392-9.
10. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles: De Boeck; 2012.
11. VIDAL - Classification Vidal [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:3297/m:85903/>
12. Vidal 2015, Le Dictionnaire.
13. Caulin C. Vidal Recos: recommandations en pratique, 2014 175 stratégies thérapeutiques. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2013.
14. VIDAL - HBPM (traitement par) - Prise en charge [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1534/hbpm\\_traitement\\_par/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1534/hbpm_traitement_par/prise_en_charge/)
15. Commission de la transparence-Avis-27 juin 2018- Enoxaparine sodique [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16977\\_CRUSIA\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT16977.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16977_CRUSIA_PIS_INS_Avis2_CT16977.pdf)

16. Pubchem. Fondaparinux [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282448>
17. Haute Autorité de Santé - LIXIANA MTEV (edoxaban), anticoagulant par voie orale [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2658504/fr/lixiana-mtev-edoxaban-anticoagulant-par-voie-orale](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2658504/fr/lixiana-mtev-edoxaban-anticoagulant-par-voie-orale)
18. Service européen de la qualité du médicament, Conseil de l'Europe, Conseil de l'Europe, éditeurs. Pharmacopée européenne. Sainte-Ruffine: Maisonneuve S.A; 1969.
19. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3)
20. Hippocrates [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://formation.hippocrates.com/>
21. Bowles EJ. The chemistry of aromatherapeutic oils. 3rd ed. Crows Nest, N.S.W: Allen & Unwin; 2003. 236 p.
22. Franchomme P, Jollois R, Pénéol D, Mars J. L'Aromathérapie exactement: encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle. Limoges: R. Jollois; 2001.
23. Matej. Ketoni [Internet]. Plantagea. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.plantagea.hr/aromaterapija/etericna-ulja/kemizam-i-djelovanje-eterienih-ulja-2/ketoni-2/>
24. Applied Respiratory Physiology [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/book/282591292/Applied-Respiratory-Physiology>
25. Lafforgue C, Marty J-P. Absorption percutanée. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 mars 2007;134(3, Part 2):18-23.
26. Chaumont J-P, Cieur-Tranquard C, Millet-Clerc J, Roux D. Conseil en aromathérapie. 3e édition. Puteaux: Les éditions Le Moniteur des pharmacies; 2017. (Pro-officina).
27. Perillyl Alcohol for the Treatment of Temozolomide-Resistant Gliomas | Molecular Cancer Therapeutics [Internet]. [cité 3 oct 2018]. Disponible sur: <http://mct.aacrjournals.org/content/early/2012/11/01/1535-7163.MCT-12-0321.short>
28. Tisserand R, Young R. Essential oil safety: a guide for health care professionals. Edinburgh, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord: Churchill Livingstone/Elsevier; 2014.
29. Absolue de Fève de Tonka : propriétés et utilisations - Aroma-Zone [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/absolue-tonka-feves-aroma-zone?page=library>
30. Fève Tonka : définition, histoire, indications, posologie, bienfaits [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2016 [cité 4 oct 2018]. Disponible sur:

[https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=feve-tonka\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=feve-tonka_ps)

31. Huile essentielle de Cannelle de Chine : propriétés et utilisations - Aroma-Zone [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-cannelle-de-chine-aroma-zone?page=library>
32. Narcisse, absolue - am-arôme.com [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.am-arome.com/fr/nos-produits/cosmetiques/c378145032/p17663671.html>
33. Tunisie MO Monastir. Aesculetine [Internet]. fr. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.phytonpathos.net/article/detail/954>
34. Scopolétole. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Scopol%C3%A9tol&oldid=148547910>
35. Tunisie MO Monastir. Esculétole Esculétole [Internet]. fr. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.phytonpathos.net/article/detail/1281>
36. Huile essentielle de Khella : propriétés et utilisations - Aroma-Zone [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-khella-aroma-zone?page=library>
37. Faucon M, Lobstein A. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale, les huiles essentielles: fondements & aide à la prescription. 3<sup>e</sup> édition. Paris: Éditions Sang de la terre; 2017.
38. L'Ammi visnaga et la Khelline - Persée [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.persee.fr/doc/jatba\\_0370-5412\\_1952\\_num\\_32\\_353\\_6485](https://www.persee.fr/doc/jatba_0370-5412_1952_num_32_353_6485)
39. Chen I-S. Coumarins and antiplatelet aggregation constituents from formosan *Peucedanum japonicum*. *Phytochemistry*. 1 févr 1996;41(2):525-30.
40. Zhang L, Du J-R, Wang J, Yu D-K, Chen Y-S, He Y, et al. Z-ligustilide Extracted from *Radix Angelica Sinensis* Decreased Platelet Aggregation Induced by ADP *Ex Vivo* and Arterio-venous Shunt Thrombosis *In Vivo* in Rats. *YAKUGAKU ZASSHI*. 1 juill 2009;129(7):855-9.
41. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Gaulthérie. *Actual Pharm*. 1 févr 2017;56(563):57-60.
42. Huile essentielle de Gaulthérie couchée : propriétés et utilisations - Aroma-Zone [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-gaultherie-couchee-aroma-zone?page=library>
43. Tanen DA, Danish DC, Reardon JM, Chisholm CB, Matteucci MJ, Riffenburgh RH. Comparison of oral aspirin versus topical applied methyl salicylate for platelet inhibition. *Ann Pharmacother*. oct 2008;42(10):1396-401.
44. Joss JD, LeBlond RF. Potentiation of warfarin anticoagulation associated with topical methyl salicylate. *Ann Pharmacother*. juin 2000;34(6):729-33.

45. Huang J, Wang S, Luo X, Xie Y, Shi X. Cinnamaldehyde reduction of platelet aggregation and thrombosis in rodents. *Thromb Res.* 1 janv 2007;119(3):337-42.
46. Huile essentielle de Cannelle de Chine [Internet]. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-cannelle-chine>
47. Aldéhyde cinnamique. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ald%C3%A9hyde\\_cinnamique&oldid=148536162](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ald%C3%A9hyde_cinnamique&oldid=148536162)
48. PESONI D. Guide d'utilisation des huiles essentielles le mag' [Internet]. terres d'essences. Vol. 1<sup>o</sup> édition. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-boissiere.com/huiles-essentielles/5645-guide-d-utilisation-des-huiles-essentielles.html>
49. Huile essentielle de Camphrier : propriétés et utilisations - Aroma-Zone [Internet]. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-camphrier-aroma-zone?page=library>
50. Raghavendra RH, Naidu KA. Spice active principles as the inhibitors of human platelet aggregation and thromboxane biosynthesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1 juill 2009;81(1):73-8.
51. Chen S-J. Antiplatelet and calcium inhibitory properties of eugenol and sodium eugenol acetate. 1996;
52. final-assessment-report-syzygium-aromaticum-l-merill-et-lm-perry-flos-syzygium-aromaticum-l-merill\_en.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-syzygium-aromaticum-l-merill-et-lm-perry-flos-syzygium-aromaticum-l-merill\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-syzygium-aromaticum-l-merill-et-lm-perry-flos-syzygium-aromaticum-l-merill_en.pdf)
53. Voinchet V, Giraud-Robert A-M. Utilisation de l'huile essentielle d'hélichryse italienne et de l'huile végétale de rose musquée après intervention de chirurgie plastique réparatrice et esthétique. *Phytothérapie.* avr 2007;5(2):67-72.
54. Jouault S. La qualité des huiles essentielles et son influence sur leur efficacité et sur leur toxicité. université de Lorraine; 2012.
55. Combalot M. L'Immortelle d'Italie (*Helichrysum italicum*) et son huile essentielle. 2013;128.
56. Kendler BS. Garlic (*Allium sativum*) and onion (*Allium cepa*): A review of their relationship to cardiovascular disease. *Prev Med.* 1 sept 1987;16(5):670-85.
57. Utiliser les huiles essentielles pour arrêter les saignements de nez [Internet]. La Compagnie des Sens. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.compagnie-des-sens.fr/saignements-nez-huiles-essentielles/>
58. theugebaert. Citronellol [Internet]. Scent and Molecules. 2017 [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://scentandmolecules.wordpress.com/2017/04/14/citronellol/>



59. Ma N, Yang G-Z, Liu X-W, Yang Y-J, Mohamed I, Liu G-R, et al. Impact of Aspirin Eugenol Ester on Cyclooxygenase-1, Cyclooxygenase-2, C-Reactive Protein, Prothrombin and Arachidonate 5-Lipoxygenase in Healthy Rats. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2017;16(4):1443-51.
60. Maillard A. Huiles Essentielles : toxicité contre indications dangers [Internet]. AMSOAM by Aude Maillard. 2017 [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/huiles-essentielles-toxicite-contre-indications-dangers-partie-1/>
61. SIGENE [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.sigene.com/index.php?page=mypage&iId=10>
62. Huiles essentielles : attention à vos p'tits bouts [Internet]. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: <http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/111380.html>
63. Delavenne X, Zufferey P. Nouveaux anticoagulants oraux : mécanisme d'action et données pharmacocinétiques. *MISE AU POINT*. :5.
64. Sawsan IK. Aniseed oil increases glucose absorption and reduces urine output in the rat. *Life Sci*. 19 déc 2003;74(5):663-73.
65. Rossi T. Sedative, anti-inflammatory and anti-diuretic effects induced in rats by essential oils of varieties of *Anthemis nobilis*: A comparative study. *Pharmacol Res Commun*. 1 déc 1988;20:71-4.
66. Pneumonie par inhalation et pneumopathie chimique - Troubles pulmonaires et des voies aériennes [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public*. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/pneumonie/pneumonie-par-inhalation-et-pneumopathie-chimique>
67. Luo D-D, Luo D-D, Chen X-Y, Chen X-Y, Zhang Z-B, Zhang Z-B, et al. Different effects of (+)-borneol and (-)-borneol on the pharmacokinetics of osthole in rats following oral administration. *Mol Med Rep*. 1 juin 2017;15(6):4239-46.
68. Smith AG, Margolis G. Camphor poisoning; anatomical and pharmacologic study; report of a fatal case; experimental investigation of protective action of barbiturate. *Am J Pathol*. oct 1954;30(5):857-69.
69. Assessment report on *Cinnamomum verum* J. S. Presl, cortex and corticis aetheroleum. :22.
70. Dessemontet E. Action of Essential Oils and of Some of Their Constituents Upon the Formation of Methemoglobin *In Vitro*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 sept 1927;31(5):377-86.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*