



HAL
open science

État des lieux de la place de l'aromathérapie dans la prise en charge des troubles de la flore intestinale au comptoir

Emma Tiphaigne

► **To cite this version:**

Emma Tiphaigne. État des lieux de la place de l'aromathérapie dans la prise en charge des troubles de la flore intestinale au comptoir. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892047

HAL Id: dumas-02892047

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892047>

Submitted on 7 May 2021

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par
Emma TIPHAIGNE

**Etat des lieux de la
place de
l'aromathérapie dans
la prise en charge
des troubles de la
flore intestinale au
comptoir**

**Thèse soutenue à Rennes
le 1^{er} mars 2019**

devant le jury composé de :

Joël BOUSTIE

Professeur, Université de Rennes 1
Président du jury

Françoise LOHEZIC - LE DEVEHAT

Maître de conférence, Université de Rennes 1
Directeur de thèse

Anne GOUGEON

Professeur, Université de Rennes 1
Co-directeur de thèse

Julie TURBAN

Docteur en pharmacie, Pharmacie St. Jacques.
Examineur

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

ANNEE 2018-2019

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS

| | | Pharmacien | HDR | Hospitolo-U |
|----|----------------------------|------------|-----|-------------|
| 1 | BOUSTIE Joël | X | HDR | |
| 2 | DONNIO Pierre Yves | X | HDR | X |
| 3 | FAÏLI Ahmed | | HDR | |
| 4 | FARDEL Olivier | X | HDR | X |
| 5 | FELDÉN Brice | X | HDR | |
| 6 | GAMBAROTA Giulio | | HDR | |
| 7 | GOUGÉON Anne | X | HDR | |
| 8 | LAGENTE Vincent | X | HDR | |
| 9 | LE CORRE Pascal | X | HDR | X |
| 10 | LORANT (BOICHOT) Elisabeth | | HDR | |
| 11 | MORÉL Isabelle | X | HDR | X |
| 12 | SÉRGENT Odile | X | HDR | |
| 13 | SPARFEL-BERLIVET Lydie | X | HDR | |
| 14 | TOMASI Sophie | X | HDR | |
| 15 | URLAC Philippe | X | HDR | |
| 16 | VAN DE WEGHE Pierre | | HDR | |
| 17 | VERNHET Laurent | X | HDR | |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | | Pharmacien | HDR | Hospitolo-U |
|---|----------------|------------|-----|-------------|
| 1 | BUREAU Letic | X | | |
| 2 | DAVOUST Noëlle | X | | |

PROFESSEURS EMERITES

| | | Pharmacien | HDR | Hospitolo-U |
|---|-----------------|------------|-----|-------------|
| 1 | CILLARD Jესione | X | HDR | |
| 2 | GUILLOUZO André | | HDR | |

MAITRES DE CONFERENCES

| | | Pharmacien | HDR | Hospitalo-U |
|----|---------------------|----------------|-----|-------------|
| 1 | ABASQ-PAOFAT | Marie-Laurence | | |
| 2 | ANINAT | Caroline | X | HDR |
| 3 | AUGAGNEUR | Yoann | | |
| 4 | BEGRICHE | Karima | | |
| 5 | BOUSARGHIN | Latifa | | HDR |
| 6 | BRANDHONNEUR | Nolwenn | | |
| 7 | BRUYERE | Arnaud | X | |
| 8 | BUNETEL | Laurence | X | |
| 9 | CHOLLET-KRUGLER | Marylène | X | |
| 10 | COLLIN | Xavier | X | |
| 11 | CORBEL | Jean-Charles | X | HDR |
| 12 | DELALANDE | Olivier | | |
| 13 | DELMAIL | David | | HDR |
| 14 | DION | Sarah | X | |
| 15 | DOLLO | Gilles | X | HDR |
| 16 | ETICQUEL | Thomas | X | |
| 17 | ETILOT | David | | HDR |
| 18 | GOUAULT | Nicolas | | HDR |
| 19 | HITTI | Eric | | |
| 20 | JEAN | Mickaël | X | |
| 21 | JOANNES | Audrey | | |
| 22 | LECURIEUR | Valérie | | HDR |
| 23 | LE FERREC | Eric | X | |
| 24 | LE GALL-DAVID | Sandrine | | |
| 25 | LE PABIC | Hélène | | |
| 26 | LEGOUIN-GARGADENNEC | Béatrice | | |
| 27 | LOHEZIC-LE DEVEHAT | Françoise | X | |
| 28 | MARTIN-CHOULY | Corinne | | HDR |
| 29 | NOURY | Fanny | | |
| 30 | PINEL-MARIE | Marie-Laure | | |
| 31 | PODECHARD | Normand | | |
| 32 | POTIN | Sophie | X | |
| 33 | RENAULT | Jacques | X | HDR |
| 34 | ROUILLON | Astrid | | |

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

| | | Pharmacien | HDR | Hospitalo-U |
|---|--------|------------|-----|-------------|
| 1 | BACLE | Astrid | X | |
| 2 | BOUVRY | Christelle | X | |

ATER

| | | Pharmacien | HDR | Hospitalo-U |
|---|--------|------------|-----|-------------|
| 1 | CHEDIK | Lisa | X | |

LRU

| | | Pharmacien | HDR | Hospitalo-U |
|---|---------|------------|-----|-------------|
| 1 | AFONSO | Damien | | |
| 2 | VICTONI | Tatiana | X | |

Remerciements

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Liste des figures..... | 10 |
| Liste des tableaux..... | 11 |
| Table des abréviations..... | 13 |
| Introduction..... | 14 |
| PARTIE I : MICROBIOTE INTESTINAL | 18 |
| <i>I. A PROPOS DU MICROBIOTE INTESTINAL - GENERALITES.....</i> | <i>18</i> |
| A. Définition | 18 |
| B. Composition..... | 18 |
| C. Les principaux entérotypes | 21 |
| D. Mise en place et évolution au cours de la vie | 21 |
| 1. La venue au monde | 21 |
| 2. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal | 22 |
| a) La petite enfance, une période charnière | 22 |
| (1) Bébé prématuré | 23 |
| (2) Allaitement ou préparations industrielles ? | 24 |
| (3) L'environnement de Bébé | 24 |
| b) Flore intestinale de la personne âgée..... | 25 |
| <i>II. UN « ORGANE » À PART ENTIÈRE - RÔLES</i> | <i>26</i> |
| A. Digestion et métabolisme | 26 |
| 1. Métabolisme des glucides..... | 26 |
| 2. Métabolisme des protéines | 27 |
| 3. Métabolisme des lipides | 27 |
| 4. Métabolisme des gaz | 27 |
| B. Développement et maturation du système immunitaire..... | 28 |
| C. Barrière à la colonisation par des micro-organismes pathogènes..... | 29 |
| D. Interactions avec les cellules épithéliales | 29 |
| 1. Développement anatomique | 29 |
| 2. Production de mucus | 30 |
| 3. Autres..... | 30 |
| <i>III. LES FACTEURS D'AGRESSION DE LA FLORE INTESTINALE.....</i> | <i>30</i> |
| A. Antibiothérapie..... | 31 |
| B. Utilisation de traitements anti-acide | 31 |
| C. Les autres médicaments | 32 |
| D. Carence en fibres alimentaires | 33 |
| E. Gastroentérite aigüe | 33 |
| <i>IV. RÔLE EN PATHOLOGIE</i> | <i>34</i> |
| A. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin | 34 |
| B. Cancers | 35 |
| 1. Cancérogénèse | 35 |
| a) Cancer colorectal | 35 |

| | |
|--|-----------|
| b) Cancer du sein | 36 |
| 2. Efficacité des thérapies anticancéreuses | 36 |
| a) Exemple du cyclophosphamide : synergie d'action entre médicament anticancéreux et flore intestinale | 36 |
| b) Exemple des immunothérapies : le microbiote, biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique ? | 37 |
| C. Troubles métaboliques et cardiovasculaires | 38 |
| D. Allergies | 39 |
| E. Axe intestin-cerveau | 40 |
| V. <i>RETABLIR L'EQUILIBRE AU COMPTOIR</i> | 41 |
| A. Les probiotiques | 41 |
| 1. Définition | 41 |
| 2. Mode d'action | 43 |
| 3. Utilisation | 43 |
| a) Allégations reconnues en santé humaine | 44 |
| b) Utilisation chez le sujet adulte sain | 45 |
| 4. Limites | 46 |
| a) Contrôles et réglementation | 46 |
| b) Effets indésirables et précautions d'emploi | 46 |
| (1) Populations à risque | 46 |
| (2) Interactions médicamenteuses | 47 |
| B. Les prébiotiques et symbiotiques | 47 |
| 1. Définition | 47 |
| 2. Mode d'action | 48 |
| 3. Effets indésirables | 48 |
| PARTIE II : AROMATHÉRAPIE | 49 |
| I. <i>INTRODUCTION</i> | 49 |
| A. Généralités | 49 |
| B. Etude de marché | 49 |
| C. Définition de l'aromathérapie | 50 |
| D. Origines | 50 |
| II. <i>DE LA PLANTE A L'HUILE ESSENTIELLE - CRITÈRES QUALITÉ À L'OFFICINE</i> | 52 |
| A. Matière première végétale | 52 |
| 1. Répartition | 52 |
| 2. Identification botanique | 52 |
| 3. Caractéristiques des plantes | 53 |
| 4. Influence du mode de culture sur la qualité de l'HE | 54 |
| B. L'Huile Essentielle | 55 |
| 1. Mode d'obtention | 55 |
| a) Distillation (ou entraînement) à la vapeur d'eau | 55 |
| b) Expression à froid | 56 |
| 2. Caractéristiques physico-chimiques | 57 |
| 3. Analyses chromatographiques : identifications de l'HE - notion de chémotype / HEBBD | 57 |
| a) Le chémotype (ou chimiotype) | 57 |
| b) HEBBD | 58 |
| 4. Critères de qualité à l'officine | 58 |
| 5. Conservation / Stockage | 58 |

| | |
|--|-----------|
| 6. Aspect réglementaire | 59 |
| III. UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES EN THÉRAPIE HUMAINE | 60 |
| A. Activité des huiles essentielles..... | 60 |
| B. Introduction sur les différentes voies d'utilisation | 60 |
| C. La voie interne en aromathérapie | 61 |
| 1. Présentation | 61 |
| 2. Toxicité, précautions d'emploi | 62 |
| a) Généralités..... | 62 |
| b) Toxicité aiguë..... | 62 |
| c) Toxicité chronique..... | 63 |
| PARTIE III : ETUDES DE CAS | 64 |
| I. AROMATHERAPIE ET FLORE INTESTINALE – PRESENTATION DU TRAVAIL DE RECHERCHE | 64 |
| II. LES HUILES ESSENTIELLES UNITAIRES..... | 67 |
| A. Ail..... | 67 |
| 1. Présentation (78)(79)(80)(81) | 67 |
| 2. Etude <i>in vivo</i> | 69 |
| 3. Analyse..... | 70 |
| B. Coriandre | 71 |
| 1. Présentation (77)(78)(83)(84)(81) | 71 |
| 2. Etude <i>in vivo</i> | 73 |
| 3. Analyse..... | 74 |
| C. Fenouil commun | 75 |
| 1. Présentation (86)(87)(88)(78) | 75 |
| 2. Etude <i>in vivo</i> | 77 |
| 3. Analyse..... | 77 |
| D. Laurier noble..... | 78 |
| 1. Présentation (78)(90)(91)(92)(81) | 78 |
| 2. Etude <i>in vivo</i> | 80 |
| 3. Analyse..... | 81 |
| E. Lavande vraie | 82 |
| 1. Présentation (94)(95)(78)(81) | 82 |
| 2. Etude <i>in vivo</i> | 84 |
| 3. Analyse..... | 85 |
| F. Origan..... | 86 |
| 1. Présentation (81)(78)(97) | 86 |
| 2. Etudes <i>in vivo</i> | 87 |
| 3. Analyses | 92 |
| 4. Confrontation des résultats | 94 |
| G. Romarin à cinéole | 95 |
| 1. Présentation (101)(102)(103)(81)(78) | 95 |
| 2. Etude <i>in vivo</i> | 96 |
| 3. Analyse des résultats | 96 |
| H. Thym à thymol..... | 97 |
| 1. Présentation (81)(104)(78)(90) | 97 |
| 2. Etudes <i>in vivo</i> | 99 |
| 3. Analyse..... | 101 |
| III. LES MOLÉCULES ISOLÉES | 103 |

| | | |
|-----|--|------------|
| A. | Mélange thymol + cinnamaldéhyde..... | 103 |
| 1. | Profil des molécules..... | 103 |
| a) | Thymol (78)..... | 103 |
| b) | Cinnamaldéhyde (78)..... | 104 |
| 2. | Etudes <i>in vivo</i> | 106 |
| 3. | Analyses | 109 |
| B. | Mélange carvacrol + thymol | 111 |
| 1. | Profil des molécules..... | 111 |
| a) | Carvacrol (78)..... | 111 |
| b) | Thymol (confère III.A.1.a)) | 112 |
| 2. | Etude <i>in vivo</i> | 113 |
| 3. | Analyse..... | 114 |
| IV. | LES MÉLANGES D'HUILES ESSENTIELLES ET/OU DE MOLÉCULES ACTIVES..... | 115 |
| A. | Présentation | 115 |
| B. | Analyse..... | 115 |
| | Discussion | 119 |
| | Conclusion | 120 |
| | Annexes..... | 122 |
| | Bibliographie..... | 128 |

Liste des figures

| | |
|---|-----|
| Figure 1 - Exemples de facteurs de dysbiose intestinale, proposés par un site ciblé grand public. Source : www.nutergia.com (1)..... | 14 |
| Figure 2 - Exemples de liens de cause à effet entre flore intestinale et troubles du quotidien, proposés par un site ciblé grand public. Source : www.nutergia.com (1) | 15 |
| Figure 3 - Composition et densité du microbiote intestinal. Source : CDU-HGE « Microbiote et immunité intestinale » (8) | 20 |
| Figure 4 - Evolution du microbiote intestinal au cours de la vie. Source : www.gutmicrobiotaforhealth.com (22) | 25 |
| Figure 5 - Système immunitaire de l'intestin grêle. Source : Abul K. Abbas et Andrew H. Lichtman "Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique", 2013 (24) | 28 |
| Figure 6 - Structure du cyclophosphamide..... | 36 |
| Figure 7 - Situations conduisant à un conseil de probiotiques à l'officine. Source : Faure et al. 2013 (52)..... | 44 |
| Figure 8 - Extraction par entraînement à la vapeur d'eau. Source : www.bivea.fr (71) | 56 |
| Figure 9 - Principales voies d'utilisation des huiles essentielles en thérapeutique. Source : Moniteur des pharmacies n°3104 du 21/11/15 (72) | 61 |
| Figure 10 - Schéma récapitulatif du nombre d'huiles essentielles répertoriées et des études associées | 66 |
| Figure 11 - Planche botanique <i>Allium sativum</i> L. via www.pinterest.fr | 67 |
| Figure 12 - Planche botanique <i>Coriandrum sativum</i> L. via www.pinterest.fr | 71 |
| Figure 13 - Planche botanique <i>Foeniculum vulgare</i> L. via www.viagallica.com | 75 |
| Figure 14 - Planche botanique <i>Laurus nobilis</i> L. via www.soin-et-nature.com | 78 |
| Figure 15 - Planche botanique <i>Lavandula angustifolia</i> L. via www.pinterest.com | 82 |
| Figure 16 - Planche botanique <i>Origanum vulgare</i> L. via www.wikipedia.org | 86 |
| Figure 17 - Planche botanique <i>Rosmarinus officinalis</i> L. via www.aromabio.fr | 95 |
| Figure 18 - Planche botanique <i>Thymus vulgaris</i> L. via www.wikipedia.org | 97 |
| Figure 19 - Structure du thymol | 103 |
| Figure 20 - Structure du cinnamaldéhyde | 104 |
| Figure 21 - Structure du carvacrol | 111 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 - Taxonomie des principales espèces bactériennes constitutives du microbiote intestinal humain. D'après Breban et al. 2016 (7) | 20 |
| Tableau 2 - Les principales classes de probiotiques | 42 |
| Tableau 3 - Mécanismes des interactions probiotiques/hôte. D'après l'Organisation mondiale de Gastroentérologie, 2011 (50) | 43 |
| Tableau 4 - Effects of oregano and garlic essential oils on performance, carcass, organ and blood characteristics and intestinal microflora of broilers. Kirkpinar et al. 2011 (82) | 69 |
| Tableau 5 - Effects of Coriander Essential Oil on the Performance, Blood Characteristics, Intestinal Microbiota and Histological of Broilers. Ghazanfari et al. 2015 (85) | 73 |
| Tableau 6 - The effectiveness of the use of oregano and laurel essential oils in chicken feeding. Giannenas et al. 2016 (93)..... | 80 |
| Tableau 7 - The effect of lavender (<i>Lavandula angustifolia</i>) essential oil as a drinking water supplement on the production performance, blood biochemical parameters, and ileal microflora in broiler chickens. Adaszyńska-Skwirzyńska et al. 2018 (96)..... | 84 |
| Tableau 8 - Effect of dietary oregano (<i>Origanum vulgare</i> L.) essential oil on growth performance, caecal microflora and serum antioxidant activity of broiler chickens. Roofchae et al. 2011 (98) | 88 |
| Tableau 9 - Influences of Phytoncide Supplementation on Growth Performance, Nutrient Digestibility, Blood Profiles, Diarrhea Scores and Fecal Microflora Shedding in Weaning Pigs. Zhang et al. 2012 (99) | 89 |
| Tableau 10 - Oregano essential oil decreased susceptibility to oxidative stress-induced dysfunction of intestinal epithelial barrier in rats. Wei et al. 2015 (100) | 90 |
| Tableau 11 - The effect of volatile oil mixtures on the performance and ilio-caecal microflora of broiler chickens. Cetin et al. 2016 (89) | 91 |
| Tableau 12 - Effect of thyme essential oil and selenium on intestine integrity and antioxidant status of broilers. Placha et al. 2014 (105) | 99 |
| Tableau 13 - Effect of thyme oil on small intestine integrity and antioxidant status, phagocytic activity and gastrointestinal microbiota in rabbits. Placha et al. 2013 (106) | 100 |
| Tableau 14 - The effect of essential oils on performance, immunity and gut microbial population in weaner pigs. Li et al. 2012 (107)..... | 106 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 15 - The effect of feeding essential oils on broiler performance and gut microbiota. Tiihonen et al. 2010 (108) | 107 |
| Tableau 16 - Effects of essential oil supplementation of a low-energy diet on performance, intestinal morphology and microflora, immune properties and antioxidant activities in weaned pigs. Zeng et al. 2015 (109) | 108 |
| Tableau 17 - A carvacrol–thymol blend decreased intestinal oxidative stress and influenced selected microbes without changing the messenger RNA levels of tight junction proteins in jejunal mucosa of weaning piglets. Wei et al. 2017 (110) | 113 |
| Tableau 18 - Tableau récapitulatif des études in vivo recensées sur les mélanges d’huiles essentielles et/ou de molécules actives..... | 116 |
| Tableau 19 - Huiles essentielles, molécules actives ou mélanges ayant au moins une étude montrant un impact bénéfique de la supplémentation sur la flore intestinale | 120 |

Table des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AVK : Anti vitamine K

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DLUO : Date Limite d'Utilisation après Ouverture

DL50 : Dose létale médiane (dose nécessaire d'une substance pour tuer 50% d'un groupe d'animaux testés)

FAO : Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

FOS : Fructo-oligosaccharide

GOS : Galacto-oligosaccharide

HE : Huile essentielle

HEBBD : Huile essentielle biologiquement et botaniquement définie

INRA : Institut National de Recherche en Agronomie

INR : *International Normalized Ratio*

LAB : Bactéries lactiques

LPS : Lipopolysaccharide

MICI : Maladie Inflammatoire du Côlon et de l'Intestin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Introduction

Bien qu'elle soit connue depuis longtemps pour son rôle dans la digestion et le transit, la flore intestinale, aujourd'hui nommée microbiote, n'a pas fini de nous étonner. Ses nombreuses fonctions, essentielles à notre bien-être et à notre santé, ont récemment été découvertes, entre autre : support de l'immunité, métabolisme, lutte contre les inflammations et les allergies (1).

Une flore intestinale dite « normale » est constituée de colonies en équilibre et seul cet équilibre assure des fonctions optimales. Pour beaucoup d'auteurs, professionnels de santé ou non, notre mode de vie actuel serait propice à une dysbiose, c'est à dire un déséquilibre de notre flore commensale. Sont le plus souvent pointés du doigt une alimentation inadaptée, la prise de certains médicaments, ou encore les infections intestinales.

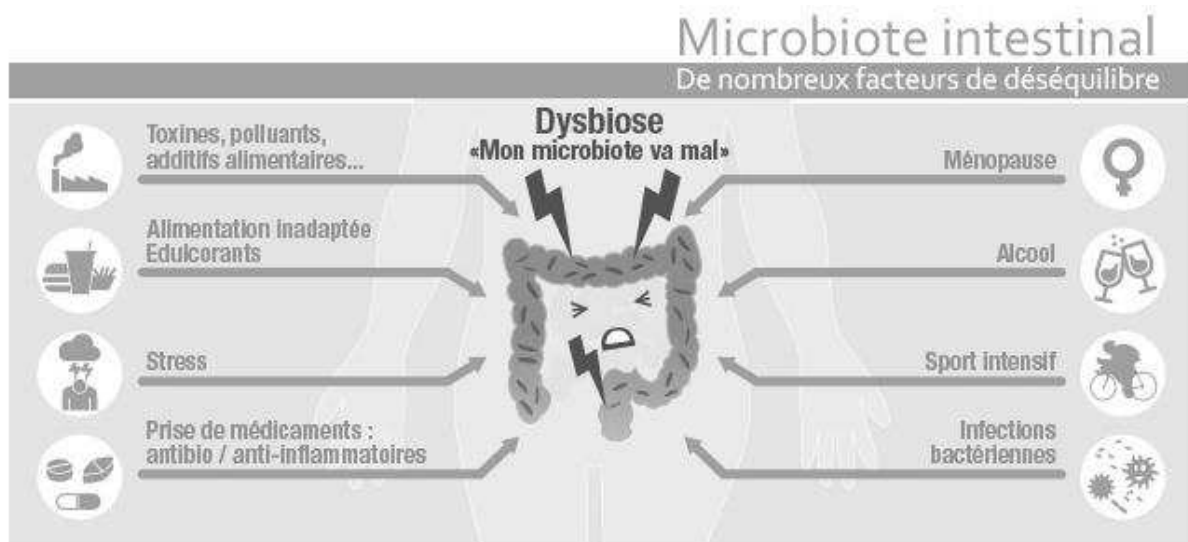


Figure 1 - Exemples de facteurs de dysbiose intestinale, proposés par un site ciblé grand public. Source : www.nutergia.com (1)

Le sujet est prometteur et les foules s'emballent. De la presse spécialisée aux blogs d'anonymes estampillés «santé au naturel», on retrouve souvent l'idée que nombreux sont nos maux qui pourraient être causés par un déséquilibre de notre flore intestinale : des ballonnements jusqu'à l'acné, en passant par la fatigue et le stress, tout y passe, quitte à mélanger les causes et conséquences ou tirer des vérités de faits non démontrés par des études scientifiques rigoureusement menées...

Dans une ère propice au développement personnel, au bien-être «autrement» et aux thérapies alternatives, l'idée que l'on puisse soulager tous nos troubles en jouant sur le

délicat équilibre de notre flore bactérienne germe peu à peu dans les esprits. Et c'est vrai que cela a de quoi séduire.

Petits désagréments : et si cela venait de mon intestin ?

| Mon déséquilibre observé | Pour quelles raisons ? |
|--|---|
| Je suis tout le temps fatigué(e), | Le microbiote permet l'absorption des vitamines et minéraux, surtout magnésium, fer et calcium. Attention donc à d'éventuelles carences. |
| J'ai des inconforts intestinaux (ballonnements, gaz...) | Il y a 2 flores principales: de fermentation (dégradation des sucres) ou de putréfaction (dégradation de protéines). Si l'une ou l'autre domine, il y a production anormale de gaz... |
| Mon transit est anormalement accéléré ou au contraire très ralenti | Le microbiote joue un rôle sur le transit. Il est soit colonisé par un germe pathogène, soit moins diversifié. |
| J'ai des fringales ou je n'ai pas faim | Le microbiote joue un rôle dans la régulation de l'appétit. |
| J'ai un terrain allergique | La flore est en contact direct avec 70% de nos cellules immunitaires et contribue à la régulation de l'allergie. |
| Je suis tout le temps malade | Le microbiote stimule l'immunité générale. |
| J'ai des troubles de la mémoire, de la concentration | La flore équilibrée produit des substances qui favorisent la survie des cellules nerveuses dans les régions du cerveau impliquées dans la mémorisation. |
| Je suis stressé(e), anxieux (se) | Un microbiote "qui va bien" freine la libération des messagers du stress et potentialise l'action des neuromédiateurs favorisant la sérénité (GABA, sérotonine). |
| J'ai une surcharge pondérale, du cholestérol, du diabète... | La flore intervient dans le métabolisme des sucres et des graisses. |

Figure 2 - Exemples de liens de cause à effet entre flore intestinale et troubles du quotidien, proposés par un site ciblé grand public. Source : www.nutergia.com (1)

C'est une porte ouverte pour les laboratoires, qui s'y engouffrent : les gammes de produits destinés à soutenir ou restaurer la flore digestive fleurissent sur le marché.

Au vu de leurs propriétés à la fois antibiotiques, antivirales, antiparasitaires et antifongiques, l'activité large spectre des huiles essentielles en fait des alliées de choix dans la quête de

l'équilibre intestinal à tout prix. Si les études *in vitro* démontrent leur puissance antibiotique sur bon nombre de bactéries, ce qui est moins publié ce sont leurs bienfaits (ou méfaits) sur les bactéries présentes naturellement dans les intestins, et nécessaires à la santé globale de l'individu. En effet, les huiles essentielles sont réputées naturellement « bifidogènes », ce qui veut dire qu'elles soutiennent la flore bénéfique (Bifidobactéries et Lactobacilles). Selon certains auteurs, un traitement à base d'huiles essentielles serait donc une façon de régénérer notre écosystème intestinal (2).

L'intérêt ici est clair : l'utilisation d'huiles essentielles permettrait de s'attaquer directement aux micro-organismes dangereux, mais également de soutenir les forces de défenses naturellement présentes dans notre tube digestif.

Deux situations pour lesquelles les huiles essentielles trouveraient un intérêt sont régulièrement mises en avant :

Premièrement, on mentionne leur utilisation en complément des traitements anti-infectieux. Plusieurs aspects sont ainsi évoqués : pallier le manque d'efficacité des médicaments antibiotiques conventionnels et le nombre de résistances croissant des bactéries à ces molécules, et par ailleurs, limiter la baisse immunitaire générale des sujets sous traitement antibiotique. Cela rentre d'ailleurs dans les missions de Santé Publique lancées par l'OMS en 2014 afin d'encourager la recherche de nouveaux outils contre les résistances bactériennes.

On parle également de l'utilisation d'huiles essentielles en cas de perturbation de la flore intestinale (dysbiose), dont les différents symptômes potentiels ont été évoqués précédemment.

Mais qu'en est-il vraiment ?

J'ai commencé mes recherches avec l'objectif principal de contribuer à l'élaboration d'une information scientifique claire pour une utilisation rationnelle des huiles essentielles en thérapeutique. Il s'agissait donc de faire l'inventaire des huiles essentielles réputées comme bénéfiques à notre flore digestive, et de mettre en évidence le bienfondé ou non de ces recommandations. Un autre axe s'est logiquement imposé, afin de séparer le domaine du fantasme de celui de la médecine : faire le point sur l'état des connaissances actuelles en matière de microbiote intestinal.

En effet, à notre époque où les informations circulent et se répandent très rapidement, les patients ont mille moyens de trouver des réponses à leurs questions sans passer par un

spécialiste de la santé. En tant que pharmacien d'officine, nous sommes en première ligne pour l'accompagnement dans la démarche d'automédication, et dans l'aide au jugement quant à la véracité scientifique des informations récoltées. Il ne faut pas non plus oublier que parmi les personnes cherchant des solutions alternatives à leurs problèmes de santé, certaines sont considérées comme des « laissés pour compte » pour qui l'allopathie ou la prise en charge médicale traditionnelle n'a pas été (ou a été insuffisamment) efficace.

Nous devons également garder notre esprit critique devant les nombreux laboratoires qui nous présentent chaque jour de nouveaux produits, prônés comme bien plus efficaces que ceux de la concurrence, cela va de soi.

PARTIE I : MICROBIOTE INTESTINAL

I. A PROPOS DU MICROBIOTE INTESTINAL - GENERALITES

A. Définition

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus, parasites et champignons commensaux - qui vivent dans un environnement spécifique. En ce qui concerne l'organisme humain, il existe différents microbiotes, retrouvés par exemple au niveau de la peau, de la bouche, du vagin... Le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux, composé de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes chez un adulte, ce qui correspond à un nombre de bactéries deux à dix fois supérieur au nombre de cellules constituant le corps humain. Son poids est estimé aux alentours de deux kilogrammes. Dans cette thèse, le terme « microbiote intestinal » sera limité à la population bactérienne présente.

Le microbiote intestinal est réparti entre la lumière du tube digestif et le mucus intestinal qui tapisse l'épithélium, soit sur une surface d'environ 400m^2 . La densité et la diversité bactérienne augmentent à mesure que l'on se rapproche du côlon (3), comme présenté dans la Figure 3.

Grâce à la mise au point des techniques de séquençage à haut débit du matériel génétique, il devient possible d'identifier les bactéries constituant notre flore digestive.

Le rôle du microbiote intestinal - aujourd'hui considéré comme un organe à part entière - se précise, du fait d'un réel engouement des chercheurs dans ce domaine : il s'agit maintenant de décrire la nature des interactions hôte-microbiote, celles des micro-organismes entre eux, et leur incidence en matière de santé (4).

B. Composition

Les différentes études visant à ériger une carte d'identité du microbiote humain permettent de faire ressortir deux grandes catégories d'espèces : celles qui sont présentes chez tous les individus (noyau central, le *core microbiota*) et celles qui sont propres à chacun d'entre nous et qui représentent notre identité métagénomique (5).

On considère que parmi les plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes retrouvées dans notre tube digestif, plus des deux tiers sont propres à chaque individu. Mais quantitativement, cela ne représente pas plus d'un ou deux pourcents du microbiote total !

En parallèle, la flore dite “dominante” n’est composée que de quelques dizaines d’espèces, représentant jusqu’à 98% du nombre total de bactéries présentes, et retrouvées chez la plupart des individus. Ces espèces font partie des mêmes genres et groupes phylogénétiques communs à l’espèce humaine, dominés par trois phyla majoritaires : les Firmicutes, les Bacteroidetes, et les Actinobacteria, et d’autres plus minoritaires (Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria, Spirochaetes).

Le phylum des Firmicutes (bactéries à Gram positif, anaérobies, capables de former des spores) est en général le phylum le plus représenté, réunissant couramment plus de la moitié des bactéries présentes. Ce phylum regroupe plus de 200 genres différents. Le phylum des Firmicutes est majoritairement composé de bactéries appartenant aux Clostridia du groupe XIVa et du groupe IV tel que par exemple *Ruminococcus* et *Faecalibacterium prausnitzii*. Dans la flore dominante, les genres essentiellement retrouvés sont donc les *Eubacterium*, *Clostridium*, *Butyrivibrio* et *Ruminococcus*. Le genre *Lactobacillus* fait également partie du phylum des Firmicutes, mais représentant en général moins de deux pourcents de la flore totale. Il fait partie de la flore dite “sous dominante”.

Les Bacteroidetes sont également toujours présents et partagent la dominance avec les Firmicutes puisqu’ils représentent 10 à 30 % des bactéries totales. Ce sont des bactéries Gram négatif anaérobies ne pouvant pas former de spores. Parmi les Bacteroidetes, on retrouve par exemple les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*.

Le phylum Actinobacteria est moins systématiquement détecté et représente en général moins de 10 % des bactéries totales. On y trouve, entre autres, les Bifidobactéries.

Malgré la présence quasi-universelle de bactéries de ces principaux phyla dans le microbiote, leur proportion varie considérablement d’un individu à un autre. Une étude de cohorte comprenant 242 volontaires américains sains, dans le cadre du projet de microbiome humain (*human microbiome project*), montre que la proportion des Firmicutes varie de 90 % à moins de 10 % selon l’individu, alors que la proportion des Bacteroidetes varie en sens inverse (6).

De façon intéressante, la composition du microbiote intestinal dans la population générale paraît s’organiser en trois principaux entérotypes se caractérisant chacun par la prédominance d’un groupe de bactéries : *Ruminococcus*, *Bacteroides* ou *Prevotella* (7). Cet aspect sera détaillé dans la partie suivante.

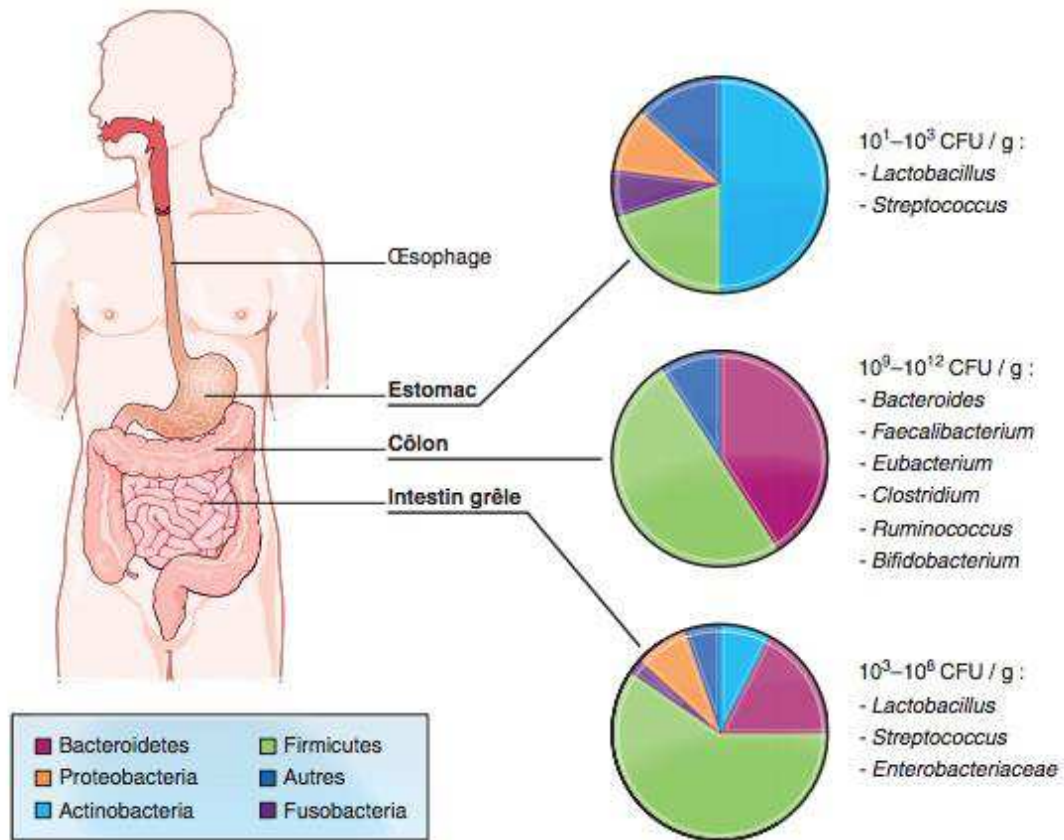


Figure 3 - Composition et densité du microbiote intestinal. Source : CDU-HGE « Microbiote et immunité intestinale » (8)

| | Place dans la phylogénie | Abondance relative | Genres les plus représentés | Métabolisme |
|----------------------|------------------------------|--------------------|---|----------------------|
| Flore dominante | Phylum : FIRMICUTES | 30 - 52% | <i>Eubacterium</i> <i>Clostridium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Butyrivibrio</i> | Anaérobie strict |
| | Phylum : BACTEROIDETES | 9 - 42% | <i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> | |
| | Phylum : ACTINOBACTERIA | 1 - 13% | <i>Bifidobacterium</i> | |
| Flore sous-dominante | Famille : Enterobacteriaceae | 0,4 - 1% | <i>Escherichia</i> | Anaérobie facultatif |
| | Famille : Streptococcaceae | 2% | <i>Streptococcus</i> | |
| | Famille : Lactobacillaceae | 2% | <i>Lactobacillus</i> | Anaérobie strict |

Tableau 1 - Taxonomie des principales espèces bactériennes constitutives du microbiote intestinal humain. D'après Breban et al. 2016 (7)

C. Les principaux entérotypes

L'entérotipe correspond à la carte d'identité de notre microbiote intestinal. Pour connaître le type de flore que chaque individu héberge, il faut savoir quelle famille de bactéries représente la plus grande partie de la population. En l'état actuel des connaissances, 3 entérotypes ont été mis en évidence lors d'une étude portant sur des Asiatiques, des Américains et des Européens, sans distinction d'âge ou de sexe : *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*.

La famille intestinale la plus connue, *Bacteroides*, est plus fréquemment retrouvée chez les gros consommateurs d'aliments carnés et d'acides gras saturés. Ces bactéries ont la capacité de tirer un maximum d'énergie à partir de tout produit pouvant leur être présenté car elles possèdent un arsenal enzymatique très large. Ainsi, le genre *Bacteroides* paraît augmenté chez les personnes obèses ou souffrant de syndrome métabolique (7). Une autre particularité de cet entérotipe, est sa capacité à produire une grande quantité de biotine (vitamine B8), qui intervient dans de nombreux processus métaboliques.

Prevotella est quant à elle plutôt retrouvée chez les végétariens, car corrélée à une alimentation riche en fibres et en glucides complexes. Cet entérotipe est associé à une production importante de soufre, et de thiamine (du grec *theion*, "soufre") ou vitamine B1, qui joue un rôle important au niveau nerveux et dans la production de la gaine de myéline (9) (10).

La dernière famille, *Ruminococcus*, fait débat : la communauté scientifique n'a pas trouvé de consensus sur son existence en tant qu'entérotipe. Ces bactéries dégradent préférentiellement les parois cellulaires des végétaux, et travailleraient en tandem avec les bactéries *Akkermansia*, qui biodégradent les glycoprotéines de mucine protégeant la muqueuse intestinale, et absorbent rapidement le sucre. Les bactéries *Ruminococcus* sont associées à la production d'hème (9) (10).

D. Mise en place et évolution au cours de la vie

1. La venue au monde

D'aucuns estiment que le tube digestif fœtal est dépourvu de germes. Une autre école soutient l'hypothèse que la flore intestinale du fœtus se mettrait en place à partir du troisième trimestre de grossesse, suite à la colonisation du liquide amniotique par des bactéries

provenant du vagin de la mère. Leur présence pourrait même parfois expliquer certaines naissances prématurées (11).

Quelle que soit l'hypothèse, le gros du travail se fait lors de la naissance du bébé. Le mode d'accouchement n'est pas à négliger, car c'est un facteur de variation important de la nature de la flore d'implantation d'un nouveau-né.

Dans le cas d'une naissance par voie basse, la colonisation se fera par des bactéries provenant de la flore maternelle. Le microbiote fécal maternel constitue la source principale de bactéries colonisatrices, mais le microbiote vaginal participe également à la colonisation. Lors de sa première semaine de vie, la flore digestive du bébé sera alors constituée en majorité par des *Bacteroides*.

Pour un bébé né par césarienne, la colonisation sera plutôt faite par des micro-organismes environnementaux. Dans ce cas là, le microbiote intestinal du bébé ne ressemble pas au microbiote vaginal de sa mère, mais se rapproche plutôt de son microbiote cutané. On y retrouvera donc, lors de sa première semaine de vie, une majorité de *Proteobacteria* (11).

Dans tous les cas, la colonisation bactérienne a lieu de façon progressive, dans un ordre bien précis : les premières bactéries colonisant le tractus intestinal ont besoin d'oxygène pour se multiplier. Ce sont des aéro-anaérobies facultatives (en particulier des entérobactéries, des staphylocoques et des entérocoques). Lorsque celles-ci se développent, elles consomment l'oxygène présent dans l'intestin et favorisent, dès le troisième jour de vie, l'implantation de bactéries anaérobies strictes (bifidobactéries, *Clostridium*, *Bacteroides sp* et streptocoques anaérobies) (4).

La flore intestinale primaire chez les nourrissons nés par césarienne peut être perturbée jusqu'à six mois après la naissance, alors qu'il faut un mois aux nourrissons nés par voie basse pour que leur microflore intestinale soit bien établie (12).

2. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal

a) La petite enfance, une période charnière

Lors de la première année de vie de l'enfant, son microbiote intestinal subit de grandes variations : des bactéries provenant de la nourriture, de l'environnement ou du contact avec les parents, entrent ensuite en contact avec bébé et participent à la complexification progressive de sa flore. Ce n'est que vers l'âge de deux, voire quatre ans selon certains

auteurs, que l'on considère que les écosystèmes microbiens convergent vers le profil caractéristique du tractus gastro-intestinal de l'adulte (13)(14)(15).

Mais avant d'en arriver là, la petite enfance est une période cruciale d'implantation et de développement d'une flore bifide dominante. Le microbiote est alors immature, fragile. En raison du rôle de la flore intestinale dans le développement des fonctions immunitaires et dans l'acquisition de tolérance, des modifications durables de celle-ci, notamment en raison d'antibiothérapies répétées, ont forcément un impact (16).

Cette fragilité peut s'expliquer par le fait que lorsque la flore se met en place, les bactéries intestinales se créent un environnement bénéfique qui leur permet de lutter contre la colonisation par d'autres micro-organismes, potentiellement pathogènes. On comprend alors facilement que lorsque le microbiote immature d'un nouveau-né est agressé, cela favorise l'implantation d'autres genres bactériens pouvant entraîner par la suite l'apparition de certaines pathologies (12)(17).

Certains chercheurs ont émis l'hypothèse - qui reste à vérifier - que des modifications du microbiote durant la petite enfance pourraient, entre autres, être à l'origine du développement de maladies métaboliques à l'âge adulte (obésité, troubles cardiovasculaires, diabète non insulino-dépendant) (12).

En 2008, une autre équipe a établi un lien entre antibiothérapie en période néonatale, et l'asthme (18).

Ci-après sont exposés les principaux facteurs de variation du microbiote d'un jeune enfant :

(1) Bébé prématuré

Chez un bébé prématuré, on constate généralement un retard dans l'établissement du microbiote intestinal, avec un déséquilibre entre les bactéries anaérobies strictes (normalement dominantes) et les bactéries aérobies. Les genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* sont particulièrement touchés.

L'hospitalisation et la prématurité ont toujours été associées à une prévalence plus élevée et à des taux importants de portage de *C. difficile*. En effet, on pense généralement que les nourrissons sont colonisés par ce micro-organisme anaérobie sporogène principalement dans l'environnement hospitalier (12).

On note également une colonisation par des entérobactéries autres qu'*Escherichia coli* (en particulier *Enterobacter cloacae* ou *Serratia*), et un développement précoce du genre *Staphylococcus*, avec majoritairement des espèces à coagulase négative.

Les facteurs imputés peuvent être la séparation rapide d'avec la mère pour la mise en soins intensifs en milieu aseptisé, et l'utilisation fréquente d'antibiotiques à large spectre (19)(17)(12).

(2) Allaitement ou préparations industrielles ?

Un nouveau-né allaité par sa mère développe une flore riche en bactéries de type *Bifidobacterium*. Cela s'expliquerait par la présence d'oligosaccharides particuliers dans le lait maternel assimilés à des facteurs de croissance des Bifidobactéries - non maîtrisés par les industriels -, voir même à la présence de Bifidobactéries. La flore des nouveau-nés nourris avec des préparations à base de lait de vache est significativement moins riche en *Bifidobacterium*, mais elle est plus diversifiée, et est plutôt caractérisée par une forte densité en bactéries de type *Clostridium*.

Après l'introduction des aliments solides et du sevrage, la microflore des nourrissons allaités devient semblable à celle des nourrissons nourris au lait maternisé (16)(19)(12).

(3) L'environnement de Bébé

Après la naissance, les bactéries environnementales, buccales et cutanées sont facilement transférées de la mère à l'enfant lors de la tétée, des soins et des caresses prodigués.

D'une façon plus générale, on constate qu'il existe un retard dans l'établissement du microbiote intestinal chez les bébés nés dans les pays industrialisés par rapport aux pays en voie de développement, du fait d'une hygiène périnatale beaucoup plus stricte.

Le lieu de naissance aurait également un impact sur le microbiote : une étude européenne a fait état d'un axe Nord-Sud dans la composition du microbiote des enfants de six ans avec prédominance de *Bifidobacterium* dans les pays du Nord (Écosse, Suède) et de *Bacteroides* dans les pays du Sud (Espagne, Italie) (12)(17)(19).

b) Flore intestinale de la personne âgée

De façon générale, avec l'avancement de l'âge, on constate une diminution globale du nombre d'espèces bactériennes. Passé soixante-dix ans, le nombre de clostridies, d'entérocoques et d'entérobactéries augmente, en parallèle à une diminution du nombre de bactéries anaérobies strictes, telles que les bifidobactéries et *Bacteroides*.

Des études utilisant des organismes modèles indiquent que la dysbiose intestinale liée à l'âge peut contribuer au vieillissement malsain et à la réduction de la longévité. La dysbiose intestinale peut déclencher la réponse immunitaire innée et l'inflammation chronique de bas grade, entraînant de nombreuses pathologies dégénératives liées à l'âge et un vieillissement malsain (20)(17)(21).

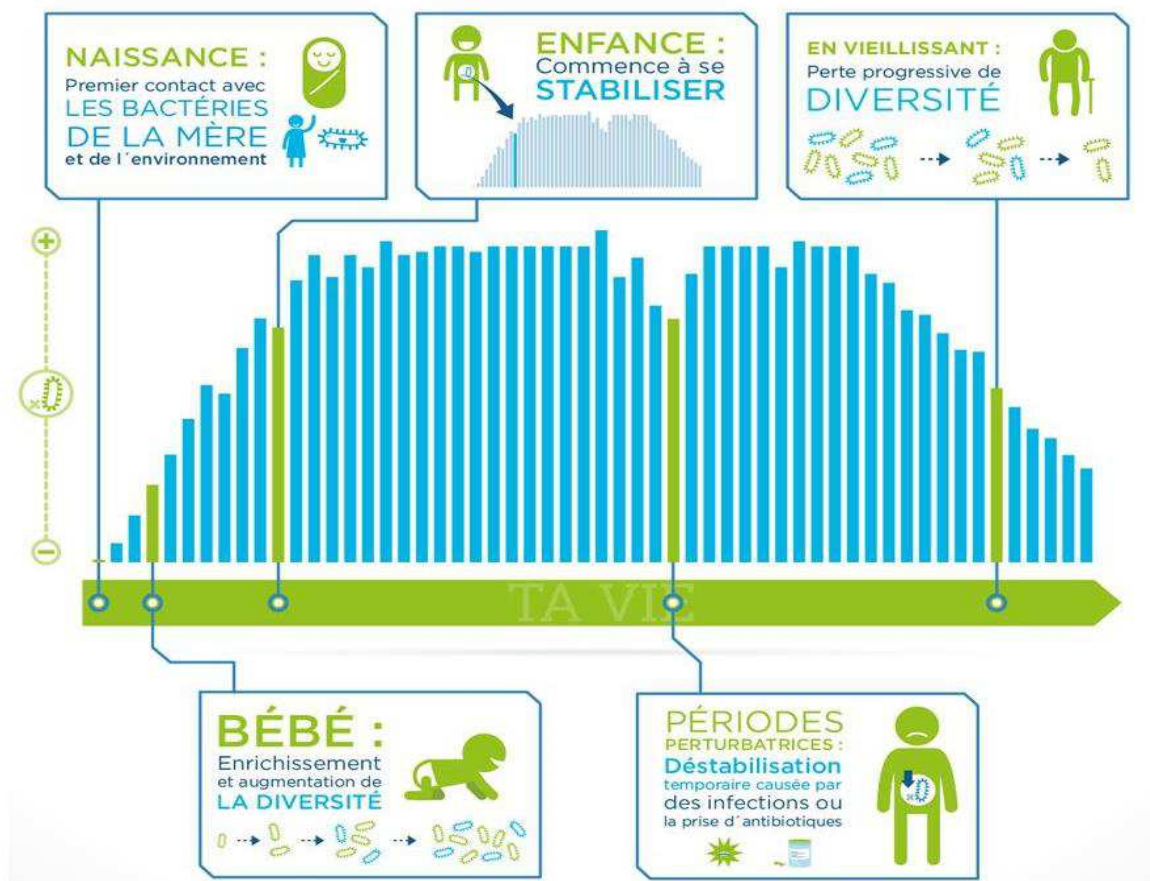


Figure 4 - Evolution du microbiote intestinal au cours de la vie. Source : www.gutmicrobiotaforhealth.com (22)

II. UN « ORGANE » À PART ENTIÈRE - RÔLES

A. Digestion et métabolisme

Les micro-organismes jouent un rôle direct dans la digestion, en assurant plusieurs fonctions essentielles :

- ils assurent la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles
- ils facilitent l'assimilation des nutriments grâce à un ensemble d'enzymes dont l'organisme n'est pas pourvu
- ils assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides...
- ils participent à la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, B12, B8)
- ils régulent plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium...

Des animaux élevés sans microbiote (dits « axéniques ») ont ainsi des besoins énergétiques 20 à 30% fois supérieurs à ceux d'un animal normal (4).

1. Métabolisme des glucides

La quantité de glucides fermentescibles (retrouvés dans les céréales, les fruits et les légumes) arrivant au niveau du côlon varie de 10 à 60 grammes par jour selon les individus et la nature des aliments consommés (23).

La dégradation anaérobie de ces substrats est possible grâce à l'intervention de bactéries dites « fibrinolytiques » produisant des hydrolases, enzymes non synthétisées par l'organisme humain. Les principales espèces concernées appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Suite à l'intervention de ces bactéries, les polymères glucidiques laissent place à des fragments plus petits (oses, oligosides) qui sont ensuite pris en charges par des bactéries glycolytiques qui les transforment par le biais de la glycolyse : on obtient alors du pyruvate, qui est à l'origine d'acides gras à chaînes courtes type acétate, propionate et butyrate. Ces derniers sont rapidement absorbés par l'épithélium colique, et jouent plusieurs rôles clés comme la production d'énergie, l'immunomodulation locale, et le maintien de l'homéostasie intestinale (17)(23).

2. Métabolisme des protéines

Le métabolisme des protéines dans le côlon est quantitativement moins important que celui des glucides, mais il n'en est pas moins fondamental car c'est la principale source d'azote dont les bactéries coliques disposent. On estime qu'une quantité quotidienne de 6 à 18 grammes de protéine parvient jusqu'au côlon (23).

La protéolyse est réalisée par des bactéries à activité protéasique, appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. On obtient alors des peptides qui peuvent ensuite être directement métabolisés par certaines espèces bactériennes, permettant la libération d'acides aminés. Cette protéolyse peut également être à l'origine de la production de métabolites toxiques pour l'organisme de l'hôte, comme des indoles et des phénols qui proviennent de la dégradation des acides aminés aromatiques et qui ont un rôle dans le développement du cancer du colon. Ces molécules sont généralement absorbées et détoxifiées par les cellules coliques, puis excrétées dans les urines (17)(23).

3. Métabolisme des lipides

Les lipides de la lumière colique ont trois origines : l'alimentation, la desquamation des cellules épithéliales du côlon, et les bactéries. On considère que cela représente 5 à 8 grammes par jour (23).

Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés par le microbiote (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation, etc.).

Le cholestérol colique, qui provient en majorité de la bile, est transformé en coprostanol par les bactéries intestinales. Ce dérivé est non absorbé et éliminé dans les fèces, ce qui peut être intéressant en terme de risque cardio-vasculaire. L'efficacité de ce phénomène est cependant très variable d'un individu à l'autre (17)(23).

4. Métabolisme des gaz

Il se forme quotidiennement, par fermentation, une grande quantité de gaz dans le côlon, le principal étant l'hydrogène. Celui-ci peut être excrété sous forme de gaz par voie rectale ou pulmonaire, mais la plus grande partie de l'hydrogène est transformée in situ par des bactéries coliques. On distingue trois principaux types de réactions (23) :

- Une transformation en méthane par des *Archaea* méthanogènes, présentes dans le microbiote colique de 30 à 50 pourcent des adultes
- Une transformation en acétate par des bactéries acétatogènes
- Une transformation en sulfures, délétères pour les côlonocytes, par des bactéries sulfato-réductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*)

B. Développement et maturation du système immunitaire

La grande majorité des cellules du système immunitaire (environ 80 p. 100) est localisée dans la muqueuse intestinale ou à son voisinage. On y retrouve principalement des cellules immunitaires dispersées de façon diffuse sous les épithéliums, mais également des collections particulières de lymphocytes et de cellules présentatrices d'antigènes, organisées de la même manière que les ganglions lymphatiques : les plaques de Peyer.

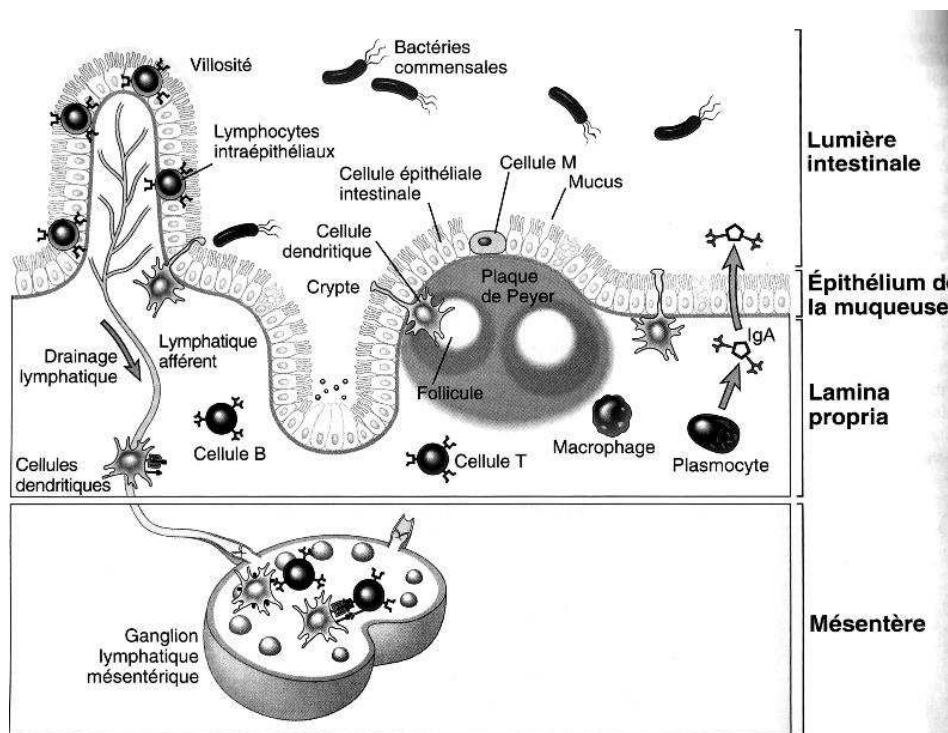


Figure 5 - Système immunitaire de l'intestin grêle. Source : Abul K. Abbas et Andrew H. Lichtman "Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique", 2013 (24)

Du fait de leur localisation, ces cellules sont aux avant-postes de la plus grande interface entre l'organisme et le monde extérieur. Les muqueuses sont donc des sites de réponses immunitaires dirigées contre les antigènes pénétrant dans les épithéliums (25) (24). Le microbiote intestinal joue un rôle prépondérant dans la mise en place de cette immunité : ce

dernier est indispensable au rôle barrière de la paroi intestinale (développé ci-après), soumise dès la naissance à un flot d'antigènes d'origine alimentaire ou microbienne. En parallèle à cela, dès les premières années de vie, le microbiote est nécessaire à la reconnaissance entre les bactéries pathogènes et non-pathogènes afin qu'à l'état normal, on observe une réponse aux pathogènes et une tolérance vis à vis des micro-organismes commensaux (4).

Par ailleurs, des études montrent que le système immunitaire de souris axéniques est immature et incomplet par rapport à celui de souris sauvages : dans l'épithélium intestinal de ces souris, les plaques de Peyer sont immatures et les lymphocytes, effecteurs des réactions immunitaires, sont en nombre réduit. La rate et les ganglions lymphatiques, qui sont des organes immunitaires importants pour l'immunité générale de l'organisme, présentent aussi des anomalies structurelles et fonctionnelles (4).

C. Barrière à la colonisation par des micro-organismes pathogènes

Le microbiote intestinal forme également une barrière physique, protectrice vis à vis des bactéries exogènes pathogènes. Les mécanismes impliqués sont multiples, et on ne peut pas encore préciser quelles en sont les espèces responsables (17). On note entre autre une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre bactéries pathogènes et commensales, ainsi que la production de bactériocines par la flore intestinale, détruisant les bactéries pathogènes (23). Il a été mis en évidence des interactions entre l'épithélium colique et la flore commensale, renforçant cette ligne de défense, qui seront détaillées dans la partie suivante.

D. Interactions avec les cellules épithéliales

1. Développement anatomique

Premier fait, des études menées sur des souris axéniques (dépourvues de germes) montrent une diminution de l'épaisseur de la muqueuse intestinale, de la taille des villosités et des bordures en brosse. Le renouvellement épithélial colique est ralenti, ce qui entraîne un appauvrissement cellulaire des cryptes (14). On note également une motricité digestive ralentie chez ces souris génétiquement modifiées, en comparaison à des animaux normaux.

Ainsi, la différenciation des cellules qui composent l'épithélium est inachevée chez les souris axéniques, et le réseau sanguin qui l'irrigue est moins dense. Or, ce système vasculaire a un rôle déterminant pour le métabolisme nutritionnel et hormonal, ainsi que pour l'arrimage de cellules immunitaires au sein de la paroi intestinale (4). En jouant sur l'angiogénèse au niveau intestinal, le microbiote permet donc de stimuler le développement et la croissance des cellules épithéliales, et même leur différenciation (17).

2. Production de mucus

Autre fait, le microbiote régule la production de mucus par les cellules épithéliales spécialisées de la paroi colique. Ce mucus constitue une barrière physique entre le tissu sous-jacent et les micro-organismes, les toxines qu'ils produisent et les autres substances potentiellement nocives présentes dans la lumière intestinale (26). Cette couche protectrice permet de limiter l'effet pro-inflammatoire de certains composés luminaux, et de limiter la capture d'antigènes, responsable de réactions systémiques (17).

3. Autres

On note également un rôle dans la stimulation de la production d'immunoglobulines A sécrétoires par les cellules immunitaires épithéliales, et dans le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules (23).

III. LES FACTEURS D'AGRESSION DE LA FLORE INTESTINALE

Comme vu précédemment, le microbiote intestinal constitue un écosystème dynamique. Ainsi, sa composition quantitative et qualitative est amenée à évoluer pendant les premières années de la vie. Arrivé à l'âge adulte, un individu bien portant ne verra que peu de variations de la composition de sa flore bactérienne, qui reste assez stable. On note cependant que la fluctuation des hormones sexuelles – testostérone et oestrogènes – pourrait avoir un impact sur le microbiote intestinal. Des traitements médicaux, des modifications de l'hygiène de vie ou autres événements peuvent également modifier le microbiote, de façon plus ou moins durable. Il semble cependant que nous ne soyons pas tous égaux face à ce risque : certains auraient un microbiote plus stable que d'autres, face à un même événement perturbateur (4).

A. Antibiothérapie

Il est actuellement bien établi qu'un traitement antibiotique, administré par voie orale ou intraveineuse, réduit la qualité et la quantité du microbiote sur plusieurs jours à plusieurs semaines. C'est particulièrement vrai lorsque les traitements ont lieu lors des phases cruciales d'implantation et de développement d'une flore bifide dominante, chez le nouveau-né et le nourrisson. Les espèces initialement présentes sont en général capables de se rétablir, mais des différences peuvent être retrouvées. Ainsi, des antibiothérapies répétées au cours de la vie pourraient ainsi induire une évolution progressive et définitive du microbiote, potentiellement délétère. Des travaux récents suggèrent que l'administration précoce d'antibiotiques en période néonatale pourrait être un facteur de causalité de survenue d'asthme ou de maladie de Crohn (4)(16)(18)(27).

B. Utilisation de traitements anti-acide

Largement prescrits dans le cadre du reflux gastro-œsophagien avéré ou, malheureusement, simplement suspecté devant des douleurs abdominales, les traitements anti-acides ont un impact non négligeable sur la population microbienne intestinale. En effet, l'alcalinisation gastrique supprime l'une des principales barrières à la colonisation intestinale par des bactéries de l'environnement, éventuellement pathogènes (16).

Plusieurs études récentes ont mis en évidence un lien entre l'utilisation des IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) et le développement d'une infection intestinale à *Clostridium difficile*. Bien que l'hypochlorhydrie provoquée par les traitement anti-acides augmente la sensibilité aux infections bactériennes entériques, il est aujourd'hui établi que les spores de *C. difficile* ne sont pas affectées par l'acidité gastrique (la cause est donc ailleurs...).

Une étude clinique de 2014, effectuée sur une petite cohorte de neuf volontaires sains prenant des IPP pendant 28 jours à demi-dose (20 mg une fois par jour) ou pleine dose (20 mg deux fois par jour) rapporte une diminution significative du nombre de groupes taxonomiques opérationnels sur les échantillons de selles analysés, et ce, après une semaine et un mois de traitement. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative liée à la dose d'IPP reçue. Ces perturbations étaient réversibles, un mois après l'arrêt du traitement par IPP.

Le microbiote intestinal jouant un rôle important dans la résistance à la colonisation par des agents pathogènes par “effet barrière”, nous pouvons supposer que les altérations du microbiote par les IPP peuvent induire la prolifération de *C. difficile* (28).

Il a également été montré que les traitements anti-acides chez des enfants sans co-morbidité associée augmentent le risque de diarrhée infectieuse et de pneumonie. Les mécanismes responsables des infections respiratoires n’ont pas encore été élucidés, des études supplémentaires sont nécessaires (29).

C. Les autres médicaments

Lorsqu’il s’agit de causer des dégâts dans notre écosystème intestinal, les antibiotiques sont largement pointés du doigt du fait de leur mécanisme d’action, ciblant directement les bactéries. Ce qui est moins connu, c’est l’impact que pourraient avoir les autres médicaments sur notre flore, ceux qui ont exclusivement pour cible des molécules retrouvées dans l’organisme humain. C’est la question que s’est posée une équipe allemande, dont les résultats des travaux ont été publiés dans *Nature* en mars 2018.

Les essais ont été menés *in vitro*, en croisant plus de mille molécules couramment utilisées en médecine humaine avec une quarantaine de souches bactériennes, représentative du microbiote intestinal humain. Les résultats sont les suivants : 24% des médicaments testés ayant des cibles humaines, toutes classes thérapeutiques confondues, inhibaient la croissance d’au moins une souche bactérienne *in vitro*. Certaines classes thérapeutiques, notamment les antipsychotiques, étaient surreprésentées dans ce groupe. Cette observation va d’ailleurs dans le sens de l’existence d’un axe « intestin-cerveau », qui sera décrit dans la partie IV.E.

Si ce changement dans la composition de notre microflore intestinale contribue aux effets secondaires des médicaments, on ignore encore si cela pourrait également faire partie de l’effet bénéfique des médicaments. Ces théories n’en sont qu’à leurs débuts, des études complémentaires, précliniques et cliniques, sont bien sûr nécessaires pour conclure.

Autre aspect intéressant : l’étude met également en évidence le risque, auparavant inaperçu, que la consommation de médicaments non antibiotiques pourrait favoriser l’antibio-résistance (30).

D. Carence en fibres alimentaires

Une alimentation riche en fibres enrichit et stabilise le microbiote intestinal. C'est ce qu'a démontré - entre autres - une équipe de chercheurs de l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), lors d'une étude de 8 semaines sur deux groupes d'étudiants en pleine forme, suivant un régime omnivore fournissant 10 à 40 grammes de fibres par jour. Durant le week-end, les étudiants reprenaient leur alimentation habituelle. Les participants ont dû lister tous les aliments consommés dans les 3 jours précédant le début de l'étude. Sans surprise, la première analyse du microbiote réalisée avant le début du régime a montré que les personnes qui consommaient régulièrement des fibres et avaient une alimentation variée possédaient la flore digestive la plus riche. Au contraire, ceux qui avaient une alimentation pauvre en fibres alimentaires montraient une faible diversité bactérienne. Autre observation intéressante, le microbiote des sujets consommant régulièrement des fibres n'a quasiment pas varié au cours du test, quelle que soit la quantité de fibres apportée (10 ou 40 grammes) ce qui indique que cette richesse s'accompagne d'une plus grande stabilité (16)(31).

E. Gastroentérite aigüe

Les symptômes de la gastroentérite apparaissent souvent soudainement et, dans la plupart des cas, durent d'un à trois jours chez les adultes en bonne santé, mais ils peuvent se prolonger plus longtemps chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes qui ont un système immunitaire affaibli. Bien que l'on s'en remette en général en quelques jours, une gastroentérite aigüe peut parfois avoir des conséquences durables sur le microbiote, en amoindrissant la diversité et la quantité bactérienne de l'intestin avec toutes les conséquences évoquées précédemment que cela peut avoir.

Les causes de gastroentérite aigüe sont multiples, bien qu'elle soit le plus souvent due à un Norovirus. Selon une étude, environ une personne sur cinq infectée par un Norovirus subira des altérations importantes du microbiote, quoiqu'on ignore combien d'entre elles développeront des complications à la suite de ce déséquilibre (32)(16).

IV. RÔLE EN PATHOLOGIE

A. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. L'une comme l'autre sont dues à une activation inappropriée du système immunitaire dans l'intestin. Selon l'Organisation mondiale de la santé, environ 2 millions de personnes sont atteints de MICI en Europe.

Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans le cas des MICI comme dans celui de pathologies intestinales moins sérieuses, dont certains ont été élucidés.

L'inflammation est due à l'interaction entre prédispositions génétiques du sujet et facteurs environnementaux : alimentation, âge, mais également flore intestinale. Un déséquilibre du microbiote en espèces bactériennes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, tout comme la prédominance de certaines familles de bactéries (entérobactéries, fusobactéries), ou la raréfaction d'autres genres (*Clostridia*, *Faecalibacterium*) ont été décrits chez des personnes atteintes de MICI (4).

Comme vu précédemment, on sait que certaines bactéries pathogènes (telles que *Ruminococcus gnavus*) peuvent proliférer à la suite d'un traitement antibiotique prolongé. Elles dégradent alors le mucus qui recouvre et protège l'épithélium intestinal, et sécrètent des toxines qui activent les cellules intestinales de l'immunité non spécifique. L'ensemble de ces actions cause des dommages tissulaires et une réponse inflammatoire (25).

Les prédispositions génétiques à la maladie inflammatoire de l'intestin concerneraient également le microbiote, puisqu'elles impliqueraient des gènes jouant un rôle dans l'inhibition de la réponse inflammatoire et des gènes responsables de la reconnaissance des bactéries par le système immunitaire. Ainsi, une réaction inappropriée de l'intestin vis-à-vis des bactéries commensales de l'intestin peut être associée à l'inflammation intestinale en favorisant la prolifération d'un agent pathogène (25).

Actuellement, nous ne sommes pas en mesure de savoir si les déséquilibres de la flore constatés chez les patients sont une cause ou une conséquence des MICI, ni même si cette dysbiose est innée ou consécutive à un facteur environnemental, comme l'alimentation ou la prise de traitements médicamenteux. Une hypothèse séduisante est avancée : la dysbiose apparaîtrait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, mais jouerait elle-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation (4).

B. Cancers

Dans le domaine de l'oncologie, le microbiote intervient à deux niveaux : celui de la cancérogénèse elle-même, et l'efficacité des thérapies anti-cancéreuses.

1. Cancérogénèse

Plusieurs travaux mettent en évidence un lien possible entre l'apparition de certaines tumeurs et la présence de micro-organismes particuliers, ou encore une dysbiose au niveau intestinal. Ces données et résultats sont à interpréter avec précaution, dans le sens où il est difficile de discriminer le rôle du microbiote, et celui des autres facteurs de risque cancérogènes, tels le tabac et l'alcool, qui favorisent eux-mêmes une dysbiose...

En voici deux exemples :

a) Cancer colorectal

La prise en compte de la composition du microbiote intestinal s'annonce comme étant une nouvelle avancée dans la lutte contre le cancer du colon. En effet, il a été souligné une modification de la composition de la flore bactérienne chez les sujets atteints de cancer colorectal. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés aux espèces bactériennes colonisant les carcinomes et les ont comparées aux espèces retrouvées dans les zones de muqueuse saine adjacentes. Il a ainsi été mis en évidence que les régions du colon atteintes de tumeur présentaient moins de Firmicutes et plus de Bacteroidetes que les zones saines, et que ces mêmes régions représentaient une niche pour les *Coriobacteria* (33). Une autre équipe a mis en évidence le fait que le transfert de microbiote intestinal de souris atteintes de cancer colorectal provoque deux fois plus de tumeurs colorectales chez les animaux receveurs que le transfert de microbiote intestinal entre animaux en bonne santé (25).

En parallèle, des chercheurs de l'INRA de Toulouse, en collaboration avec les universités allemandes de Würzburg et de Göttingen et l'Institut Pasteur à Paris ont mis en évidence l'implication de toxines bactériennes dans la survenue du cancer colorectal. L'exemple étudié était celui de la génotoxicité de souches d'*Escherichia coli*, commensales et pathogènes, produisant de la colibactine (34). Cette toxine bactérienne induit des cassures dans l'ADN des cellules eucaryotes, et perturbe ainsi le cycle cellulaire. En l'absence de réparation, ces cassures sont responsables d'un taux élevé de mutations, cause principale de l'initiation des cancers chez l'homme (35). La colibactine a été montrée comme promotrice de tumeurs colorectales chez la souris (36).

b) Cancer du sein

Des données recueillies chez l'animal montrent une augmentation de l'incidence et de la sévérité des tumeurs mammaires chez des souris soumises à une antibiothérapie régulière. Ces résultats sont mis en parallèles à ceux d'une étude épidémiologique, dans laquelle les jeunes femmes ayant reçu en moyenne plus de deux antibiothérapies par an ont un risque de développer un cancer du sein supérieur aux autres jeunes femmes (4).

2. Efficacité des thérapies anticancéreuses

a) Exemple du cyclophosphamide : synergie d'action entre médicament anticancéreux et flore intestinale

Le cyclophosphamide, commercialisé sous le nom d'ENDOXAN[®], est un agent anticancéreux électrophile de la famille des oxazaphosphorines (moutardes à l'azote). Son mécanisme d'action principal est la formation de liaisons covalentes à l'ADN (acide désoxyribonucléique), responsables de cassures, inhibant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN. En plus de sa cytotoxicité, le cyclophosphamide stimule nos défenses naturelles via la mobilisation de lymphocytes ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses.

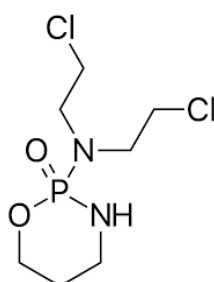


Figure 6 - Structure du cyclophosphamide

Récemment, une étude réalisée sur la souris a permis de montrer que l'activation du système immunitaire par le cyclophosphamide pourrait impliquer certaines bactéries de la flore intestinale : l'un des effets secondaires de cette molécule est la modification de la flore intestinale. Or, une dysbiose favorise la perméabilité intestinale - qui est par ailleurs délétère - et ainsi, la migration de bactéries immunogènes (normalement cantonnées au tube digestif) vers le système immunitaire tumoral (4). Cela entraîne une réaction de l'organisme sous

forme d'une réponse immunitaire dirigée contre les bactéries envahisseuses. Or, les chercheurs ont montré que cette réponse antibactérienne engendre le recrutement de nouvelles cellules immunitaires qui viennent renforcer l'action de celles préalablement mobilisées par la chimiothérapie. Ainsi, l'effet secondaire du cyclophosphamide contribuerait en fait à augmenter son activité antitumorale (37).

On rappelle cependant que ce résultat préliminaire a été obtenu chez la souris, et que des études cliniques doivent encore être réalisées pour juger de l'intérêt de cet effet en thérapie. De telles observations suggèrent malgré tout que la préservation, voire le renforcement du microbiote intestinal des patients pourrait contribuer à améliorer l'efficacité des traitements par cyclophosphamide.

b) Exemple des immunothérapies : le microbiote, biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique ?

Une étude clinique de 2017 démontre l'importance de la composition de la flore intestinale dans la réponse à une immunothérapie destinée à lutter contre les mélanomes métastatiques, l'ipilimumab. Cette molécule, destinée à stimuler l'action antitumorale des lymphocytes qui reconnaissent les cellules cancéreuses, n'est efficace que chez une minorité de patients. Il est donc essentiel d'étudier et de connaître *a priori* les caractères qui permettent aux patients de tirer un bénéfice clinique de ce traitement. Dans l'étude publiée récemment, les équipes ont analysé en détail la composition du microbiote de 26 patients traités par ipilimumab dans le cadre d'un mélanome métastatique. Ils ont ainsi pu montrer que ceux dont le microbiote présentait une importante population de bactéries du genre *Faecalibacterium* ou d'autres bactéries du grand groupe des *Firmicutes* étaient sensibles au traitement alors que d'autres patients, dont le microbiote était caractérisé par la prédominance d'espèces du genre *Bacteroides* étaient plus résistants à l'effet de l'immunothérapie (38).

D'autres thérapeutiques et d'autres cibles oncologiques pourraient répondre aux mêmes mécanismes. Les perspectives thérapeutiques sont nombreuses : l'ambition serait la mise en œuvre de stratégies visant à moduler la composition du microbiote intestinal pour favoriser la réponse aux traitements. L'analyse du microbiote pourrait même devenir un test systématique avant la mise en place d'une thérapie, en tant que biomarqueur prédictif de la réponse au traitement (4).

C. Troubles métaboliques et cardiovasculaires

L'effet des antibiotiques sur la croissance et la prise de poids est connu de longue date chez les animaux d'élevage : ajoutés à l'alimentation, ils les font grossir plus vite, avec un apport de nourriture moindre (39). D'ailleurs, depuis 2006, il est interdit par un règlement européen d'utiliser des additifs antibiotiques à effet facteur de croissance dans les aliments pour animaux (40).

Le diabète et l'obésité ont une origine multifactorielle, à la fois génétique, nutritionnelle et environnementale. La part de responsabilité de chacun de ces facteurs est variable d'une personne à l'autre, et les mécanismes moléculaires incriminant chacun d'eux précisément restent encore méconnus. Cependant, on sait que ces pathologies métaboliques sont caractérisées par une inflammation chronique, dans laquelle le microbiote est impliqué (4).

Des résultats parus dans le journal Nature en 2006 suggèrent que le microbiote intestinal contribue à l'absorption des glucides et des lipides par l'hôte, et régule le stockage des graisses. Ces effets seraient liés à l'induction par le microbiote de la lipogenèse hépatique et du stockage des triglycérides dans les adipocytes. D'autre part, la même équipe a montré que le microbiote de souris obèses (ob/ob), invalidées pour le gène de la leptine, comportait une proportion anormalement élevée de Firmicutes et une proportion anormalement basse de Bacteroidetes. La même observation a été faite dans le microbiote fécal de l'homme obèse comparativement à celui du sujet mince, et la perte de poids semble corrélée avec l'augmentation de la proportion de Bacteroidetes (41).

De même, des transferts de microbiotes de souris obèses à des souris axéniques induisaient une plus forte augmentation de l'extraction énergétique des aliments ingérés (et donc une prise de poids plus importante) que celle induite par des transferts de microbiotes de souris minces (41).

Une alimentation riche en graisse est corrélée à un taux de bactéries à Gram négatif plus important. On a donc une plus forte présence de lipopolysaccharide (LPS) bactérien pro-inflammatoire au niveau local, puis systémique, et organique (foie, tissus adipeux, musculaires). Une inflammation chronique de bas grade s'installe alors, favorisant l'insulinorésistance, préalable au diabète et à l'obésité. Parallèlement, certains métabolites bactériens circulant auraient un rôle déterminant dans le mécanisme de régulation de la pression artérielle par le rein ou dans le développement de la plaque d'athérome (4).

D. Allergies

Comme mentionné précédemment, la flore intestinale est maintenant reconnue comme jouant un rôle primordial dans le développement du système immunitaire intestinal, immature à la naissance. En effet, le microbiote représente un stimulus important, qui est l'un des premiers signaux nécessaire à la maturation du système immunitaire digestif et à l'activation des lymphocytes T. Cette stimulation permet la mise en place de la réponse impliquée dans la protection vis-à-vis des pathogènes, ainsi que le développement de la tolérance, ce qui est directement lié à l'apparition d'hypersensibilités (16)(42). Ainsi, des modifications de l'implantation des bactéries intestinales au cours de la petite enfance, période cruciale dans le développement du système immunitaire, ont été mises en cause dans les dysfonctionnements associés aux allergies (43).

Afin d'évaluer l'impact du microbiote sur l'apparition et la sévérité des allergies, une équipe Suisse a comparé des souris axéniques avec des souris sauvages, naturellement porteuses d'une flore intestinale : il a été montré une exacerbation de l'asthme induit par des allergènes chez les spécimen modifiés, qui disparaissait dès lors qu'une flore bactérienne était réintroduite (44).

Plusieurs études cliniques ont été menées, et des différences quantitatives et qualitatives ont pu être observées entre les microbiotes, après analyse des flores fécales :

- Enfants vivant dans des pays avec une faible incidence de pathologies allergiques *versus* ceux vivant dans des pays avec une forte incidence de ces troubles
- Enfants d'un même pays, présentant ou non des signes d'allergie

Les résultats obtenus montraient notamment que le microbiote intestinal des enfants allergiques était moins riche en bifidobactéries que celui des sujets témoins (43). Ainsi, un retard de colonisation par le genre *Bifidobacterium* - présent dans le lait maternel - et par certaines autres espèces serait un facteur de risque de développer une hypersensibilité (42).

Le rôle de cette flore est conforté par d'autres études, menées chez des enfants nés par césarienne, des grands prématurés, ou dont les mères ont reçu une antibiothérapie pendant la grossesse. Les résultats obtenus mettent en avant un risque plus élevé d'atopie chez ces enfants (42).

Cette relation forte entre flore intestinale et allergies suggère qu'une modulation du microbiote par un apport spécifique de probiotiques pourrait contribuer à prévenir les allergies (43). Pour le moment, les résultats obtenus sont assez hétérogènes : plusieurs

méta-analyses ont mis en lumière un effet bénéfique de l'apport de lactobacilles et de bifidobactéries sur le développement de l'eczéma. Néanmoins, les effets bénéfiques des probiotiques sur d'autres manifestations allergiques n'ont pas été démontrés. Par ailleurs, l'utilisation de prébiotiques (fibres alimentaires non digestibles stimulant la croissance et le maintien de certaines bactéries commensales) s'est avéré efficace pour diminuer l'apparition de dermatites atopiques chez le nouveau-né. Mais l'effet observé s'est révélé transitoire, et l'incidence des dermatites n'a pas été modifiée durablement chez les enfants traités (45).

E. Axe intestin-cerveau

Le système nerveux qui régit l'intestin contient à lui seul plus de 200 millions de neurones, c'est autant que dans notre cerveau. Sa fonction première est d'assurer la motricité intestinale. Cependant, 80 p. 100 de ces cellules nerveuses sont afférentes, c'est à dire qu'elles véhiculent l'information dans le sens intestin-cerveau. L'idée d'une communication privilégiée entre le cerveau et l'intestin n'est pas nouvelle et depuis plus de 50 ans les scientifiques s'intéressent au sujet. Plus récemment, il a été mis en évidence que ce dialogue est en fait bilatéral, que l'intestin peut également envoyer des messages vers le cerveau, et le microbiote intestinal fait partie intégrante de cette relation (46).

Le rôle du microbiote est évoqué dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques comme l'autisme, la schizophrénie, l'anxiété, la dépression ou les troubles bipolaires. Les arguments scientifiques sont encore de faible niveau de preuve dans la plupart des cas, mais des pistes de recherches et résultats préliminaires prometteurs se dégagent malgré tout.

Chez les personnes atteintes de schizophrénie ou de troubles bipolaires, l'équilibre sanguin entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires est perturbé. Or, on sait que les taux de cytokines circulantes sont en partie médiés par le lipopolysaccharide (LPS) bactérien, qui est un composé inflammatoire contenu dans les parois des bactéries Gram négatif, et par d'autres marqueurs de translocation bactérienne (4).

Dans le cas de l'autisme, il a été montré que des souris pouvaient développer un comportement d'anxiété et une automutilation si la composition de leur microbiote était significativement modifiée durant une période précise de leur croissance. Les chercheurs émettent l'hypothèse qu'un phénomène semblable surviendrait chez les enfants et favoriserait le développement de troubles autistiques (4). D'autres études préliminaires ont effectivement montré qu'il existait une forme de dysbiose chez les enfants autistes, par ailleurs souvent atteints en parallèle de troubles gastro-intestinaux (41). Pour renforcer cette idée de l'influence des bactéries intestinales sur le comportement, l'administration de

certaines probiotiques a été étudiée : en 2013, une équipe américaine a mis en évidence le fait que des souris présentant des troubles autistiques avaient une flore moins riche en *Bacteroides fragilis* que les souris témoins de leur étude. L'administration de cette souche bactérienne a permis une amélioration des troubles psychomoteurs liés à l'anxiété et une meilleure communication entre les individus (47).

Dernièrement, des études ont suggéré que le microbiote pourrait également avoir un rôle à jouer dans les pathologies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Ces pistes restent extrêmement précoces, et demandent encore confirmation (4).

V. RETABLIR L'EQUILIBRE AU COMPTOIR

A. Les probiotiques

1. Définition

D'après le comité d'experts FAO/OMS (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la santé) réunis en 2001, les probiotiques sont définis de la manière suivante (48) :

« Microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte au-delà de l'effet nutritionnel premier »

En dépit des consensus scientifiques existants, il n'y a pas de définition légale du terme « probiotique ». Les recommandations à satisfaire pour obtenir l'appellation « probiotiques » selon l'AFSSA (*Agence française de sécurité sanitaire des aliments*) (Février 2005) sont les suivantes (49) :

- Que le probiotique soit identifié par un genre et une souche ;
- Qu'il soit vivant et dosé de façon appropriée (soit un apport de 10^9 à 10^{11} UFC/jour) jusqu'à sa péremption ;
- Qu'il soit inoffensif pour le consommateur et l'environnement ;
- Et qu'il ait montré un effet bénéfique pour l'homme, prouvé par des études scientifiques en lien avec une souche donnée.

Les probiotiques peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris aliments, médicaments et compléments alimentaires. En ce qui concerne les bactéries, les espèces de

Lactobacillus et *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées. On retrouve également quelques espèces de *E.coli*, ainsi que des *Bacillus* (50).

Les bactéries lactiques, y compris des espèces de *Lactobacillus*, sont utilisées pour la conservation de la nourriture par fermentation depuis des milliers d'années, et peuvent jouer un double rôle comme agents de la fermentation alimentaire et comme agents bénéfiques pour la santé (50).

Les probiotiques sont habituellement classés en quatre catégories différentes (17) :

- On retrouve tout d'abord les espèces appartenant au genre *Lactobacillus*, bactéries lactiques parmi les plus utilisées. Le genre *Lactobacillus* comprend plus de 90 espèces différentes ;
- Ensuite, sont retrouvées les espèces appartenant au genre *Bifidobacterium* ;
- La classe suivante regroupe d'autres bactéries lactiques avec des genres tels que *Enterococcus* ou *Streptococcus* ;
- Le dernier groupe comprend des bactéries non lactiques comme certaines souches de *Bacillus cereus* (toutes n'étant pas responsables de toxi-infections alimentaires (51)) ou *Propionibacterium freudenreichii*.

| | Embranchement / Classe / Ordre / Famille | Genre | Production d'acide lactique |
|---|---|---|--|
| Lactobacillus | <i>Firmicutes</i> <i>Bacilli</i> <i>Lactobacillales</i> <i>Lactobacillaceae</i> | <i>Lactobacillus</i> | Oui |
| Bifidobacterium | <i>Actinobacteria</i> <i>Actinobacteridae</i> <i>Bifidobacteriales</i> <i>Bifidobacteriaceae</i> | <i>Bifidobacterium</i> | |
| Autres bactéries lactiques | <i>Firmicutes</i> <i>Bacilli</i> <i>Lactobacillales</i> <i>Streptococcaceae</i> | <i>Streptococcus</i> | |
| | <i>Firmicutes</i> <i>Bacilli</i> <i>Lactobacillales</i> <i>Enterococcaceae</i> | <i>Enterococcus</i> | |
| Autres bactéries non lactiques | <i>Firmicutes</i> <i>Bacilli</i> <i>Bacillales</i> <i>Bacillaceae</i> | <i>Bacillus</i> Ex. : <i>Bacillus cereus</i> | Non |
| | <i>Actinobacteria</i> <i>Actinomycetales</i> <i>Propionibacteriaceae</i> | <i>Propionibacterium</i> Ex. : <i>Propionibacterium freudenreichii</i> | |

Tableau 2 - Les principales classes de probiotiques

Actuellement, la majorité des probiotiques sur le marché ont été isolés de souches retrouvées dans l'alimentation et qui présentaient une activité intéressante. Mais avec l'évolution de la recherche scientifique et les nouvelles découvertes à propos de la flore intestinale, de plus en plus de souches bactériennes sont isolées, et de nouveaux gènes intéressants sont mis en avant ce qui donne de nouvelles perspectives aux industriels (17).

2. Mode d'action

Les probiotiques affectent le microbiote intestinal de l'hôte en stimulant des mécanismes immunitaires muqueux, mais également en stimulant des mécanismes non immunitaires, par antagonismes et compétition avec des pathogènes potentiels. Ces phénomènes provoquent, pour la plupart, des effets positifs décrits ci-dessous :

| | |
|---|--|
| Effets immunologiques bénéfiques | <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'activation des macrophages locaux pour augmenter leur activité de présentation d'antigènes auprès des lymphocytes B et augmenter la production d'IgA ✓ La modification de la sécrétion de cytokines ✓ La réponse aux antigènes alimentaires |
| Effets non immunologiques bénéfiques | <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'amélioration de la digestion. ✓ La modification du pH ✓ La production de toxines antibactériennes ✓ L'élimination de radicaux superoxydes ✓ L'augmentation de la production de mucine par l'épithélium ✓ L'amélioration de la fonction de barrière ✓ La diminution de l'adhésion des pathogènes ✓ La diminution de l'impact des toxines produites par certains pathogènes |

Tableau 3 - Mécanismes des interactions probiotiques/hôte. D'après l'Organisation mondiale de Gastroentérologie, 2011 (50)

3. Utilisation

Le but de ce travail est de traiter les demandes classiques à l'officine, ciblant les troubles « bénins » du sujet adulte. Tout facteur de risque ou signe de gravité nécessitera bien sûr une orientation de la personne vers son médecin traitant ou un professionnel spécialisé.

Il s'agit en général d'une volonté « d'entretenir sa flore » afin de stimuler le système immunitaire, ou bien d'améliorer certains troubles qui peuvent être digestifs ou non.

Une étude menée par l'Université de Pharmacie d'Angers en 2013 a recueilli, grâce à un questionnaire adressé à 50 officines du Maine-et-Loire, les situations pour lesquelles les équipes conseillaient une prise de probiotiques. L'enquête révèle que toutes les pharmacies interrogées conseillent des probiotiques à plus ou moins grande échelle. Ces produits sont le plus souvent délivrés en prévention, en cas de troubles digestifs et urogénitaux (52).

Les résultats étaient les suivants :

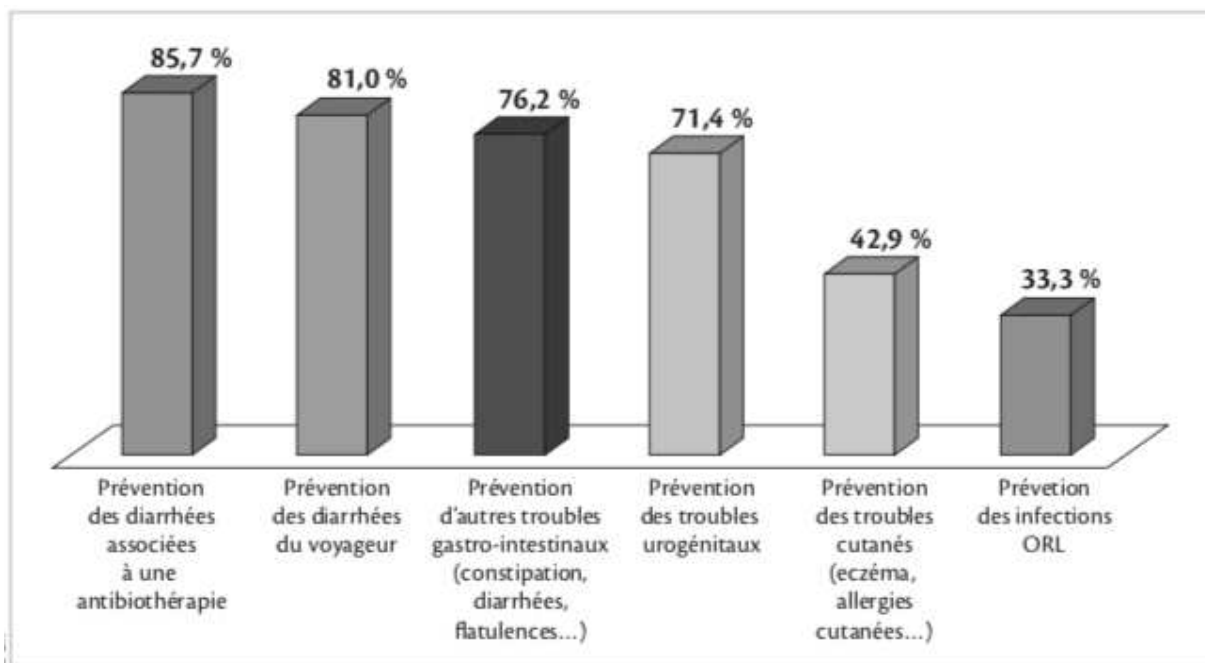


Figure 7 - Situations conduisant à un conseil de probiotiques à l'officine. Source : Faure et al. 2013 (52)

a) Allégations reconnues en santé humaine

Les probiotiques sont utilisés pour renforcer la flore microbienne naturelle de l'intestin. Des études ont donné des résultats positifs sur la prise en charge d'un grand nombre de troubles, gastro-intestinaux mais également extra-intestinaux.

En ce qui concerne les troubles digestifs, les principales demandes au comptoir à ce sujet concernent les diarrhées aiguës associées ou non aux antibiotiques, ou la constipation. On parle également de leur rôle dans le soulagement des symptômes causés par les MICI, le syndrome de l'intestin irritable, ou la malabsorption du lactose.

Quelques probiotiques ont montré un effet positif sur la survie des nouveaux-nés prématurés.

Les chercheurs tentent également d'établir un lien avec une amélioration de l'eczéma atopique et autres allergies, ainsi que dans les complications liées à la cirrhose du foie. Il existe également quelques études cliniques menées sur le rôle des probiotiques sur la diminution du taux de cholestérol, mais cela reste encore discuté.

Actuellement, les meilleurs niveaux de preuve clinique en faveur des probiotiques concernent leur utilisation pour améliorer la « santé intestinale » et stimuler la fonction immunitaire (50).

b) Utilisation chez le sujet adulte sain

De nombreux produits probiotiques sont utilisés par les consommateurs qui, par ailleurs, se considèrent en bonne santé. En général, le message retenu par les populations est que les probiotiques peuvent maintenir leur état de santé et leur bien-être, et réduire les risques à long terme de pathologies intestinales, rénales, respiratoires ou cardiaques.

Plusieurs points sont à préciser : premièrement, il n'y a pas de définition précise de ce qu'est la « santé », le terme est employé de façon totalement subjective. Deuxièmement, aucune étude publiée pour le moment ne confirme le fait que l'ingestion de probiotiques régulièrement contribuerait ou non à maintenir en bonne santé sur le long terme, indépendamment des données concernant le mode de vie des personnes (alimentation, activité physique, ect.). Une étude réalisée en Finlande en 2001 a montré que l'utilisation de probiotiques réduit la fréquence des infections respiratoires et des jours d'absences pour maladie. Plus d'études crédibles et bien menées sont nécessaires pour confirmer ou non le bien fondé d'une utilisation à long terme de probiotiques.

De plus, l'impact de la prise régulière de probiotiques sur la flore intestinale n'a pas encore été élucidé. Le concept de rétablissement d'un « équilibre normal » suppose que l'on sache à quoi correspond la normalité dans tous les tubes digestifs ...

Jusque ici, les études menées sur l'ingestion de probiotiques n'ont pas permis de conclure à une colonisation à long terme mesurable, ni à la survie de l'hôte. A chaque fois, les microorganismes utilisés sont retrouvés dans les selles pendant quelques jours à quelques semaines, mais jamais plus longtemps. Ainsi, l'utilisation des probiotiques produit probablement plus d'effets transitoires que d'effet à long terme, ce qui pose la question d'une ingestion continue (48).

4. Limites

a) Contrôles et réglementation

Il est important d'avoir à l'esprit qu'il n'existe pas de réglementation sur le marketing et les noms commerciaux, ainsi, les laboratoires peuvent donner l'appellation « probiotique » à leurs produits comme ils l'entendent (50). Il convient donc de faire preuve de prudence et d'esprit critique à ce propos.

De plus, les résultats préliminaires d'une étude de 2011 réalisée à Rennes sur plusieurs compléments alimentaires à base de probiotiques ont montré plusieurs faiblesses (53) :

- Les quantités de probiotiques sont parfois exprimées en mg (cette expression n'est pas une unité reconnue pour dénombrer les germes), parfois non retrouvées ;
- Les probiotiques identifiés et annoncés ne sont pas en adéquation ;
- Les noms ne respectent pas toujours la nomenclature ;
- L'identité de la souche n'est pas toujours mentionnée.

b) Effets indésirables et précautions d'emploi

(1) Populations à risque

Bien que, jusqu'à présent, aucun effet indésirable majeur ne soit survenu, certains risques viennent assez facilement à l'esprit, en particulier le risque infectieux que peut présenter l'ingestion de probiotiques. En effet, malgré le fait qu'ils soient censés avoir prouvé leur innocuité chez l'homme, il ne faut pas négliger certaines populations à risque car il a déjà été décrit des cas de septicémies ou d'endocardites suite à leur utilisation. Ces cas, évidemment très rares, ont été répertoriés chez des patients affaiblis, présentant des facteurs prédisposant. On ne conseillera donc pas de complémentation en probiotiques aux patients avec une anomalie valvulaire, immunodéprimés ou porteurs de cathéters centraux (17). Un avis médical sera nécessaire avant toute prise de probiotique en cas de fièvre, nausées, vomissements, diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales importantes dont les causes sont inconnues (54).

(2) Interactions médicamenteuses

Enfin, il ne faut pas négliger les potentielles interactions médicamenteuses, par exemple avec les antibiotiques ou les traitements anticoagulants types anti-vitamine K (AVK).

En ce qui concerne les antibiotiques, le mécanisme apparaît logiquement du fait de leur mécanisme d'action : en cas de prise concomitante, les antibiotiques risquent de détruire une partie des probiotiques administrés et donc de réduire leurs effets. On recommande donc de respecter un intervalle de prise d'au moins deux heures entre les deux produits.

A propos des AVK, il faut se rappeler qu'une partie de la vitamine K contenue dans notre organisme provient d'une production endogène de la flore microbienne colique. Il paraît donc logique de penser qu'une modification de la flore par la prise de probiotiques puisse être à l'origine d'un déséquilibre de l'INR (*International Normalized Ratio*) et puisse avoir des conséquences grave pour le patient, en augmentant le risque hémorragique ou thrombotique (17).

B. Les prébiotiques et symbiotiques

1. Définition

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la santé de l'hôte (49). Ils stimulent ainsi la croissance des anaérobies bénéfiques, aux dépens des microorganismes potentiellement pathogènes. Ce sont des polysaccharides ou des fibres non digestes, mais capable d'être fermentés (17). Les prébiotiques les plus communément retrouvés sont les fructo-oligosaccharides (FOS), l'inuline, les galacto-oligosaccharides (GOS), le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel.

Le lactulose est un disaccharide de synthèse, utilisé comme médicament dans le traitement de la constipation et de l'encéphalopathie hépatique.

Les FOS se trouvent naturellement dans de nombreux aliments, tels que le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux. Ils peuvent également être isolés à partir de la racine de la chicorée, ou être synthétisés à partir du sucrose. Leur fermentation dans le colon est à l'origine de plusieurs effets physiologiques bénéfiques (50) :

- Une augmentation du nombre de bifidobactéries dans le côlon
- Une meilleure absorption du calcium

- Une augmentation du poids des selles
- Un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal
- Une diminution du taux de lipides sanguins

Un symbiotique est défini comme un produit qui contient à la fois des prébiotiques et des probiotiques. La présence de prébiotiques exerce un effet bénéfique sur la stabilité des probiotiques dans le produit, ainsi que sur leur survie et leur bonne implantation dans le tractus gastro-intestinal (55).

2. Mode d'action

Les mécanismes d'action des prébiotiques ne sont pas tous bien compris. La recherche suggère deux modes d'action (56) :

- Certains prébiotiques favoriseraient la multiplication et l'activité des microorganismes bénéfiques pour l'hôte, ce qui permet d'augmenter la production de certains acides gras organiques et volatils.
- D'autres prébiotiques, tels que les mannane-oligosaccharides, modifieraient l'écosystème microbien intestinal en neutralisant les récepteurs des bactéries pathogènes présents sur l'épithélium intestinal.

3. Effets indésirables

Tant qu'ils ne sont pas métabolisés, les prébiotiques ont un effet osmotique et vont de ce fait augmenter le débit d'eau dans l'intestin, ce qui se traduit par des douleurs abdominales voire des diarrhées. Lors de leur fermentation, ils peuvent également être à l'origine d'une production de gaz.

Sur le long terme, les prébiotiques sont capables de modifier l'activité métabolique du microbiote intestinal, ce dernier devenant plus efficace en terme de fermentation des prébiotiques. Cela permet à terme une diminution des effets incommodes cités précédemment, dans le cas d'une consommation régulière.

Enfin, au vu de leur impact potentiel sur la composition du microbiote intestinal, on peut extrapoler les effets indésirables des probiotiques mentionnés précédemment à ceux des probiotiques (17).

PARTIE II : AROMATHÉRAPIE

I. INTRODUCTION

A. Généralités

Les huiles essentielles sont aujourd'hui bien connues pour être de formidables concentrés de molécules aromatiques aux nombreuses propriétés thérapeutiques. Pour donner un ordre d'idée de la puissance de feu de ces petits flacons teintés, nous pouvons approximer qu'une goutte d'huile essentielle équivaut à l'activité de 75 bols de tisane (57) ! Ce ne sont donc pas des produits d'utilisation anodine, et on comprend aisément la nécessité de maîtriser quelques points importants avant de se lancer sans parachute en aromathérapie.

Les huiles essentielles exigent une qualité irréprochable. L'espèce, le climat, le mode de culture ou encore la période de récolte de la plante productrice influencent la qualité et la quantité de molécules actives présentes dans une huile essentielle.

B. Etude de marché

Le marché de l'aromathérapie français a vu une augmentation de 8% en 2016 : il représente plus de 180 millions d'euros. Actuellement, un français sur trois achète de l'aromathérapie. 88% des acheteurs sont des femmes, et 52% d'entre eux ont moins de 40 ans. Les sphères ciblées prioritairement lors d'un achat d'une huile essentielle unitaire sont le bien-être (39%), la respiration (36%), le stress (32%) et le sommeil (32%) (58).

Cette évolution du marché est notamment liée aux nouvelles tendances de consommation, les médecines naturelles ayant le vent en poupe. Il faut cependant garder en tête que les huiles essentielles ne sont pas toutes réservées au monopole pharmaceutique. En effet, quel supermarché ou boutique bio n'en présente pas dans ses rayons ? Quel site internet orienté "bien-être au naturel" n'en propose pas aux intéressés connectés ? Les résultats de l'étude Norm pour Omega Pharma réalisée sur un échantillon de 952 personnes entre mars et mai 2015 (58) révèlent, malgré un marché fortement concurrentiel, que la pharmacie reste le premier lieu d'achat d'aromathérapie. Les raisons citées par les personnes interrogées étaient les suivantes : ils trouvent dans nos officines conseil, caution médicale, et proximité. C'est là toute la valeur ajoutée que nous pouvons revendiquer. Pour pouvoir continuer à nous démarquer et conserver notre place de leader, il est donc important que les pharmaciens d'officines soient formés à une aromathérapie scientifique, capables de délivrer

un conseil pertinent et personnalisé tout en sensibilisant les patients à l'extrême puissance et la délicatesse d'utilisation de ces petites bombes végétales. Car qui dit naturel ne dit pas inoffensif, ce qui est malheureusement trop souvent oublié...

C. Définition de l'aromathérapie

Le mot "aromathérapie" vient du grec *Therapeia* signifiant le soin ou la cure, et du latin *Aroma*, signifiant une odeur agréable extraite des plantes. L'aromathérapie est donc une thérapie naturelle qui utilise les huiles essentielles pour traiter des pathologies humaines, ou vétérinaires.

Il existe plusieurs définitions de la notion d'huile essentielle. Celle que nous allons retenir est celle adoptée par la Commission de la Pharmacopée Européenne, très proche de celle de la norme ISO 9235 :

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

(59)

Toutes les définitions retrouvées convergent sur le fait que les huiles essentielles sont des produits de composition généralement assez complexe, renfermant les principes odorants volatils contenus dans les végétaux. Elles diffèrent des huiles fixes (huile d'olive,...) et des graisses végétales par leur caractère volatil ainsi que leur composition chimique.

D. Origines

Les grands berceaux géographiques de la civilisation aromatique sont l'Inde, la Chine et le bassin méditerranéen. Ces territoires ont légué à l'humanité des procédés et des connaissances dans le domaine des huiles essentielles dont la validité est toujours d'actualité.

Les huiles essentielles étaient déjà connues dans l'Égypte antique : les Égyptiens les utilisaient pour conserver leurs morts grâce à l'embaumement, mais également en fumigation lors de rituels religieux, pour se parfumer ou encore pour leur pouvoir curatif (60). Au moyen âge, c'est le célèbre médecin Avicenne qui met au point l'alambic afin d'en extraire une huile essentielle pure : la rose.

Les Croisés ramènent l'art de la distillation en Occident et l'aromathérapie y devient la première source de médicaments en officine (61).

A la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle, de nouvelles recherches mettent en évidence les propriétés antiseptiques des huiles essentielles. C'est d'ailleurs un lyonnais, René-Maurice Gattefossé, qui est reconnu comme le père fondateur de l'aromathérapie. Issu d'une famille de parfumeurs, il commence sa carrière de chimiste dans l'entreprise familiale. Le 25 juillet 1930, Gattefossé est victime d'une explosion dans son laboratoire. Il est alors grièvement brûlé au visage et sur les bras. Non soigné par les thérapies classiques, il développe une gangrène gazeuse. Il réussit à guérir grâce à l'application de pansements désinfectants élaborés avec de l'huile essentielle purifiée de lavande. Gattefossé se rapproche ensuite de praticiens hospitaliers en vue d'expérimenter et d'évaluer le juste impact de l'huile essentielle de lavande sur différentes pathologies (62).

Ses travaux ont été une piste pour l'aromathérapie, mais ce chimiste de génie n'était pas médecin et ne pouvait par conséquent expérimenter cliniquement ou prescrire lui-même des huiles essentielles à des malades (63).

Il fallut attendre la deuxième moitié du xx^e siècle que ses recherches soient reprises, développées, systématisées et commercialisées par le docteur Jean Valnet. Considéré comme le père de la phyto-aromathérapie moderne, ce médecin militaire, chirurgien, humaniste convaincu et amoureux de la Nature, consacra sa vie à ce qu'il appelait la «médecine de l'homme total». Convaincu des bienfaits des plantes médicinales, il fut le premier à étudier cliniquement les vertus thérapeutiques des huiles essentielles et développa une connaissance sans précédent de l'aromathérapie (64).

Dans les années 30, l'arrivée massive de médicaments de synthèse (moins chers et parfaitement reproductibles) ralentit considérablement le développement de l'aromathérapie (61).

Actuellement, les huiles essentielles connaissent un renouveau important. Le retour vers une médecine plus naturelle suit les nouvelles tendances de consommation des français, l'industrie des plantes médicinales est devenue, en peu de temps, le secteur de l'industrie pharmaceutique connaissant la plus forte croissance annuelle. Cet engouement est peut-être en partie du fait d'une déception de la population par l'allopathie moderne, qui ne trouve pas de remède efficace à tous les maux ? On constate surtout que la valeur médicinale des plantes est de plus en plus prouvée scientifiquement (c'est ce qui constitue d'ailleurs un argument de taille pour leur usage en médecine), bien que l'ampleur des travaux de recherche qu'il reste à mener est énorme.

II. DE LA PLANTE A L'HUILE ESSENTIELLE - CRITÈRES QUALITÉ À L'OFFICINE

A. Matière première végétale

1. Répartition

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

Les HE peuvent être accumulées dans tous les types d'organes végétaux, par exemple des fleurs (oranger, rose, lavande) mais aussi des feuilles (citronnelle, eucalyptus, laurier noble) et, bien que cela soit moins habituel, dans des écorces (cannelier), des bois (bois de rose, camphrier, santal), des racines (vétiver), des rhizomes (curcuma, gingembre), des fruits secs (anis, badiane, persil), des graines (muscade). Si tous les organes d'une même espèce peuvent renfermer une huile essentielle, la composition de cette dernière (qualitative et quantitative) peut varier selon sa localisation dans la plante. La biosynthèse et l'accumulation des molécules aromatiques sont généralement associées à la présence de structures histologiques spécialisées (cellules à essence, poches sécrétrices, canaux sécréteurs, ect.), souvent localisées sur ou à proximité de la surface de la plante (65)(66).

2. Identification botanique

L'origine végétale du produit doit être définie avec précision par la dénomination scientifique botanique selon les règles linnéennes. La précision de cette dénomination est importante et des différences au niveau de la composition chimique peuvent apparaître en fonction de l'origine botanique.

Le nom international d'une plante, exprimé en latin, comprend le nom de genre, suivi du nom d'espèce, ainsi que de l'initiale ou de l'abréviation du botaniste qui, le premier, a décrit la plante en question. Eventuellement, il est complété par celui de la sous-espèce ou de la variété. La famille botanique est généralement précisée (65).

Exemples :

- Au niveau du genre : genre *Lavandula* ou *Mentha*.
- Au niveau de l'espèce et des sous-espèces : Deux espèces ou sous-espèces très voisines, appartenant au même genre, peuvent donner des HE de composition chimique différente.
 - ❑ Exemple d'espèces : lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Mill.) et lavande aspic (*Lavandula latifolia* Medik.).
 - ❑ Exemple de sous-espèces : bergamote (*Citrus aurantium* L. ssp *bergamia*) et orange amère (*Citrus aurantium* ssp *aurantium* L.).

Dans la majorité des cas, chaque espèce présente un profil chimique original mais il arrive aussi que deux espèces soient sources d'HE de compositions très proches. Exemple : anis vert (*Pimpinella anisum* L.) et badiane de Chine (*Illicium verum* L.).

- Au niveau de la variété : au sein d'une même espèce, il peut exister des variétés donnant des HE de compositions différentes.
 - ❑ Exemple : l'espèce basilic (*Ocimum basilicum*) est morphologiquement et chimiquement très hétérogène et se subdivise en de nombreuses variétés difficiles à différencier (*O. basilicum* var. *basilicum*, *O. basilicum* var. *difforme* Benth., *O. basilicum* var. *glabratum* Benth....)

En raison des confusions possibles dues à l'existence et/ou l'usage courant de nombreux synonymes, il est nécessaire de se référer à la norme ISO 4720 (67) qui donne une liste de nomenclature botanique de plantes utilisées pour la production des HE, avec les noms communs des HE en anglais et en français. Cette norme comprend en outre un index alphabétique des noms communs des HE en anglais et en français.

3. Caractéristiques des plantes

Les matières premières végétales sont, dans la mesure du possible, exemptes d'impuretés telles que la terre, la poussière, les souillures, ainsi que les infections fongiques ou une contamination animale. Elles ne présentent pas de signe de pourriture ou d'endommagement.

Pour assurer une bonne conservation, c'est-à-dire favoriser l'inhibition de toute activité enzymatique après la récolte, il faut éviter la dégradation de certains constituants ainsi que la

prolifération microbienne, la distillation immédiate ou un séchage soigneux étant les deux procédés utilisés. Dans le cas où des traitements additionnels ont été utilisés, il est nécessaire de montrer qu'ils n'altèrent pas les constituants de la plante et qu'ils ne laissent pas de résidus nocifs (65).

4. Influence du mode de culture sur la qualité de l'HE

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

Une huile essentielle issue de plantes sauvages est gage de la meilleure qualité car la plante a poussé dans son milieu naturel sans intervention de l'Homme et offre l'huile la plus intacte possible.

Une huile essentielle issue de culture biologique, contrairement à une culture conventionnelle, garantit une culture de la plante sur un sol équilibré, avec des conditions naturelles de culture, sans apport d'engrais chimiques ni de pesticides ou autres substances chimiques. Cette culture "BIO" doit répondre à un cahier des charges strict, précis et est contrôlée et certifiée par un organisme indépendant.

Une culture écologique signifie simplement qu'il n'y a pas eu d'apport de produits chimiques lors de la culture (68).

L'état sauvage ou les conditions de culture, ainsi que les facteurs environnementaux jouent un rôle non négligeable, à la fois sur les aspects qualitatifs mais aussi quantitatifs des constituants élaborés par la plante. Ainsi, faudra-t-il veiller à ce que le maximum de renseignements concernant l'origine géographique et les conditions environnementales d'obtention et de production (utilisation de pesticides par exemple) soient disponibles.

D'autres paramètres comme le lieu exact de la culture, l'altitude, la nature et le degré de fertilisation du sol, le caractère sauvage ou cultivé de la plante, son stade de végétation sont à prendre en compte. Les poussées de biosynthèse engendrent au cours du temps (saisons, mois, voire journées) une accumulation plus ou moins importante de certains métabolites. Ainsi, la notion de chronobiologie peut ici être appliquée à la plante et explique en partie les modalités traditionnelles en matière de cueillette liées à certaines époques, voire à certaines périodes du calendrier (65).

B. L'Huile Essentielle

1. Mode d'obtention

On peut obtenir les huiles essentielles de différentes façons, selon la partie du végétal exploitée :

- par simple expression (pour les citrus) ;
- par incision (laurier de la Guyane) ;
- par séparation d'un autre produit par un solvant ou la chaleur (térébenthine) ;
- par enfleurage (jasmin) ;
- par distillation à la vapeur (concerne la grande majorité des huiles essentielles).

Le rendement, généralement très bas (il faut parfois plus de 200 kg de plantes pour obtenir 1 kg d'H.E.), suffit à expliquer l'extrême puissance de l'aromathérapie (69).

Nous détaillerons ici seulement les modes d'obtentions acceptés par la Pharmacopée Européenne.

a) Distillation (ou entraînement) à la vapeur d'eau

L'entraînement à la vapeur d'eau correspond à la vaporisation en présence de vapeur d'eau d'une substance peu ou pas miscible à l'eau. Ce principe s'effectue en plusieurs étapes :

- La matière première est mise en présence d'eau portée à ébullition ou de vapeur d'eau dans un alambic ;
- La vapeur d'eau passe à travers les plantes et se charge de leurs molécules aromatiques ;
- La vapeur d'huile essentielle est ensuite refroidie dans un serpentín réfrigérant, et se condense en gouttelettes ;
- L'huile essentielle est ensuite récupérée en phase liquide dans un vase florentin (ou essencier), puis séparée de l'eau par décantation : la densité de l'huile essentielle étant en général inférieure à celle de l'eau, elle est récupérée en surface (65).

On appelle « eau aromatique » (à ne pas confondre avec eau aromatisée) ou « hydrolat » ou « eau distillée florale » le distillat aqueux qui subsiste après l'entraînement à la vapeur d'eau,

une fois la séparation de l'huile essentielle effectuée. Considérés comme les versions « homéopathiques » des huiles essentielles, les hydrolats ont pourtant une composition biochimique qui leur est propre. En effet, lors de la distillation, la vapeur d'eau extrait et entraîne non seulement les composés aromatiques, mais aussi d'autres molécules de faible poids moléculaire de la plante, comme les minéraux, les oligo-éléments, et autres principes actifs identiques à ceux retrouvés dans les infusions. Au niveau des composés aromatiques, les hydrolats en contiennent une faible proportion (entre 0,05% et 1%), représentée principalement par les molécules les plus volatiles et les plus hydrosolubles. Nous pouvons notamment citer celles de la famille des alcools monoterpéniques (linalol, geraniol, alpha terpineol...), des phénols (eugénol, thymol, carvacrol), des oxydes, (1,8 cinéole) et des aldéhydes aromatiques (70).

Procédé d'extraction des huiles essentielles

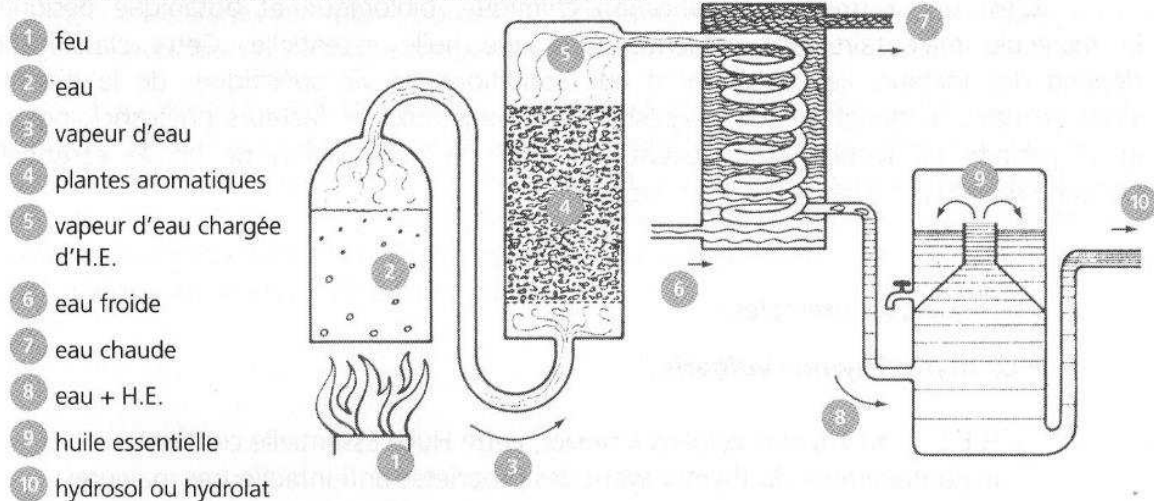


Figure 8 - Extraction par entraînement à la vapeur d'eau. Source : www.bivea.fr (71)

b) Expression à froid

Ce mode d'obtention ne s'applique qu'aux fruits des *Rutaceae* (*Citrus* spp.). C'est un procédé mécanique réalisé à température ambiante. Les zestes sont dilacérés, et le contenu des poches sécrétrices qui ont été rompues est récupéré par un procédé physique. La méthode classique consiste à exercer sous un courant d'eau une action abrasive sur toute la surface du fruit. Après élimination des déchets solides, l'huile essentielle est séparée de la phase aqueuse par centrifugation (65).

2. Caractéristiques physico-chimiques

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes de constituants hétérocytes en concentration variable. Ces constituants appartiennent principalement (mais pas exclusivement !) à deux groupes, caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : les terpénoïdes et les substances biosynthétisées à partir de l'acide shikimique (donnant naissance aux dérivés du phénylpropane). Ce sont en général des molécules à squelette carboné, dont le nombre d'atomes de carbone est compris entre 5 et 22 (le plus souvent 10 ou 15). Voici les principales caractéristiques physico-chimiques qui en découlent (65) :

- Elles sont habituellement liquides à température ambiante, et volatiles (ce qui les différencie des huiles dites "fixes") ;
- Elles sont plus ou moins colorées ;
- Leur densité est en général inférieure à celle de l'eau ;
- Elles ont un indice de réfraction élevé et la plupart dévient la lumière polarisée ;
- Elles sont liposolubles et solubles dans les solvants organiques usuels, entraînaibles à la vapeur d'eau, très peu solubles dans l'eau.

3. Analyses chromatographiques : identifications de l'HE - notion de chémotype / HEBBD

Il est important de savoir reconnaître une huile essentielle, car deux huiles en apparence similaires peuvent avoir des propriétés complètement différentes. Chaque huile essentielle possède une composition chimique spécifique, permettant de la distinguer d'une autre.

a) Le chémotype (ou chimiotype)

Le chémotype permet de définir le profil chimique de l'huile, ses prédominances moléculaires, et par conséquent, d'en connaître les caractéristiques thérapeutiques. Il est déterminé par analyse chromatographique en phase gazeuse. Ce profil chimique dépend de l'endroit où la plante a été cultivée, du climat, de l'altitude, ... C'est pourquoi il peut exister, pour une même espèce de plante, plusieurs chémotypes différents.

b) HEBBD

La dénomination botanique associée au chémotype donne le terme très employé HEBBD, qui signifie Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie. Toutes les huiles essentielles en pharmacie d'officine française sont HEBBD, qu'elles soient de bonne ou de mauvaise qualité, puisque leurs étiquettes mentionnent toutes un nom latin et un profil chimique ! Ce terme n'est donc pas un gage de qualité, c'est uniquement un pré-requis en pharmacie.

4. Critères de qualité à l'officine

Au vu des points précédents, nous pouvons donc conclure que pour assurer une bonne qualité, l'HE doit être :

- **Pure** : la distillation doit durer suffisamment longtemps pour inclure la fraction de tête (composés aromatiques les plus volatils) et la fraction de queue (molécules plus lourdes et moins volatiles, pouvant être entraînées après plusieurs heures de distillation) ;
- **Naturelle** : sans ajout de molécules de synthèse et non reconstituée, car elle risque d'être plus agressive qu'une HE naturelle. Par ailleurs, l'HE ne doit pas être déterpénée ou désesquiterpénée (pouvant entraîner un déséquilibre chimique), colorée...
- **Intégrale** : exempte d'autres HE aux caractéristiques proches mais à moindre prix.

Il est recommandé de vérifier la qualité de l'HE fournie en s'appuyant sur les monographies de contrôle de la *Pharmacopée* (européenne ou française) et/ou en demandant au fabricant le chromatogramme du lot fourni (72).

5. Conservation / Stockage

La relative instabilité des molécules constitutives des huiles essentielles rend leur conservation difficile. Les possibilités de dégradation sont multiples, et facilement mises en évidence par les méthodes actuelles d'analyse : photoisomérisation, photocyclisation, coupure oxydative de propényphénols, peroxydation des carbures et décomposition des phénols en alcools, thermoisomérisation, etc. Ces dégradations pouvant modifier les propriétés, ou mettre en cause l'innocuité du produit, il convient de les éviter.

Les huiles essentielles seront donc conditionnées dans des flacons propres et secs, en aluminium, acier inoxydable ou verre teinté anti-actinique. Ces flacons devront être entièrement remplis, bien étanches, et stockés à l'abri de la chaleur et de la lumière (66).

La durée de conservation d'une huile essentielle est distincte de la date limite d'utilisation optimale (D.L.U.O) qui figure sur l'étiquette du flacon. Si la réglementation impose que figure une D.L.U.O., le délai qu'elle détermine est laissé à l'appréciation du fournisseur. Gardée pure les conditions décrites ci-dessus, elle se conserve parfaitement 5 ans.

Les essences d'agrumes se conservent moins longtemps, car elles sont plus sensibles à l'oxydation : on considère qu'il ne faut plus les utiliser pour la thérapie 3 ans après la pression mécanique des zestes (73).

6. Aspect réglementaire

De l'usage purement aromatique à l'usage thérapeutique, en passant par l'usage cosmétique, une même huile essentielle peut trouver des utilisations diverses et variées. Leur polyvalence explique qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de réglementation unique applicable à l'ensemble des huiles essentielles en France, mais une multitude de réglementations selon l'usage auquel elles sont destinées.

Les huiles essentielles destinées à parfumer l'air ambiant doivent comporter un étiquetage conforme aux dispositions relatives aux substances dangereuses, et les huiles essentielles utilisées en gastronomie doivent respecter les règles édictées pour les produits alimentaires.

Les huiles essentielles présentées avec des allégations thérapeutiques sont considérées comme des médicaments à base de plante, et suivent donc la réglementation en vigueur.

Quinze HE entrent dans le monopole pharmaceutique en raison de leurs propriétés neurotoxique (absinthe, thuya, sauge officinale), irritante (sabine, moutarde), phototoxique (rue) ou cancérigène (sassafras). Elles sont retrouvées dans l'Annexe 1.

Lorsqu'une huile essentielle est destinée à plusieurs usages, l'étiquetage du produit doit faire mention de chacun de ces usages. Si la commercialisation des HE hors monopole pharmaceutique est libre, l'encadrement de ces produits, concernant leur étiquetage et l'information fournie aux utilisateurs, a été pointé du doigt à plusieurs reprises, notamment par la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) : on relevait en 2014 un taux d'infraction à hauteur de 81 % (74)(75).

III. UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES EN THÉRAPIE HUMAINE

A. Activité des huiles essentielles

Il ne faut pas confondre activité de l'huile essentielle et celle de la plante dont elle est issue. D'ailleurs, la superposition phytothérapie/aromathérapie est rarement possible.

De plus, si les propriétés pharmacologiques et biologiques de molécules pures isolées - tels les monoterpènes - ont été largement étudiées, il est impossible de parler de pharmacocinétique, pharmacodynamique ou bien de métabolisme pour une huile essentielle, qui est par définition un mélange complexe de molécules.

Enfin, l'éventail des propriétés imputées aux plantes à huiles essentielles et aux huiles essentielles est bien trop large pour permettre une généralisation sans être réductionniste (66).

B. Introduction sur les différentes voies d'utilisation

Il existe quatre voies principales d'administration : orale, cutanée, respiratoire et rectale. Leur choix dépend de l'HE, de l'objectif thérapeutique, de l'âge et de la sensibilité du patient. Chaque huile essentielle peut avoir un ou plusieurs modes d'utilisation plus adaptés selon sa composition et ses propriétés. Nous allons ici nous focaliser sur la voie orale, interne, qui sera utilisée pour cibler le tube digestif.

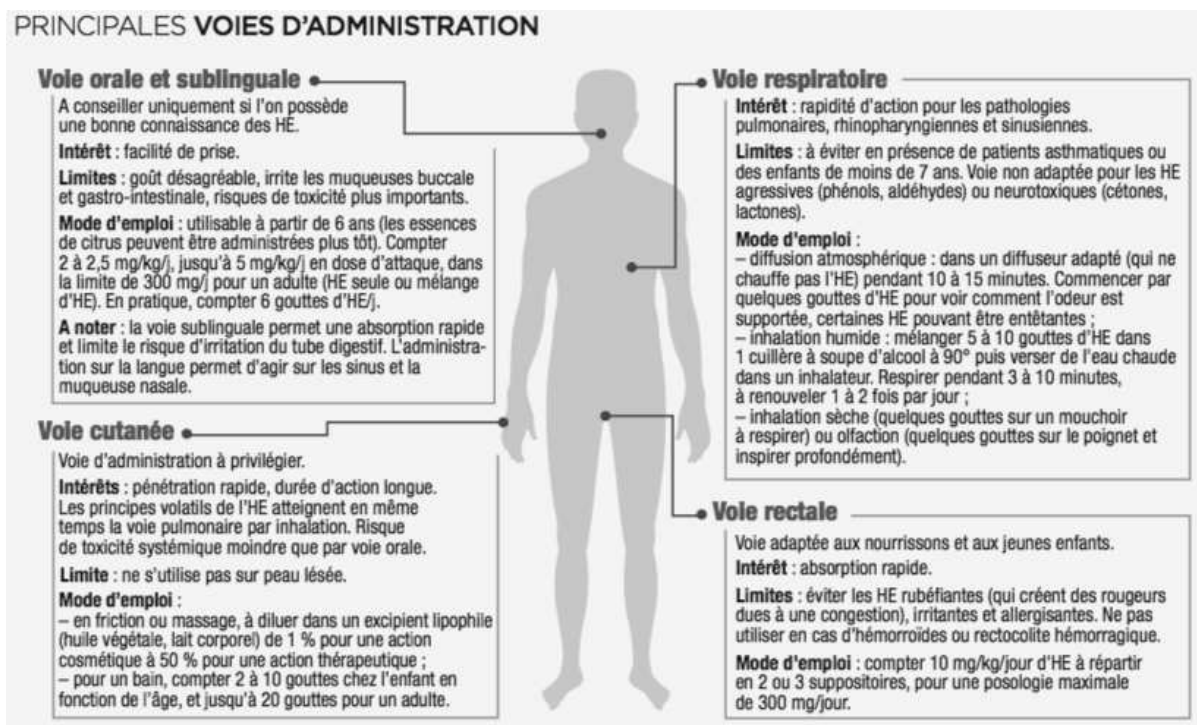


Figure 9 - Principales voies d'utilisation des huiles essentielles en thérapeutique. Source : *Moniteur des pharmacies n°3104 du 21/11/15 (72)*

C. La voie interne en aromathérapie

1. Présentation

La voie orale est utilisée pour un passage systémique, ou dans notre cas, pour avoir une action locale au niveau du tube digestif. La posologie adulte est de 2 gouttes d'HE 3 fois par jour, soit 6 gouttes par jour quel que soit le nombre d'HE utilisé. Elle peut être augmentée jusqu'à 12 gouttes par jour sur avis d'un thérapeute.

Les HE par voie peuvent s'administrer sous forme solide, par exemple dans des gélules après adsorption sur une poudre inerte, ou dans des capsules molles après dilution dans une huile végétale, mais également sous forme liquide : deux gouttes mélangées à une cuillère à café de miel, d'huile végétale, ou déposées sur un sucre ou un comprimé neutre ; on peut également envisager de mélanger ces deux gouttes à une teinture mère ou un macérat glycéринée au vu de leur solubilité en milieu hydroalcoolique ; de même, la dose à administrer peut être préparée en solubilisant les HE dans un dispersant spécifique (proportion 1/4) avant de verser le nombre de gouttes nécessaires dans un verre d'eau, où elles forment une émulsion (76).

2. Toxicité, précautions d'emploi

a) Généralités

Il est important de rappeler que l'aromathérapie est une science médicale à part entière et que l'utilisation d'huiles essentielles n'est pas anodine. Il convient donc de respecter les modes d'utilisation, posologies et précautions d'emploi afin d'éviter tout risque.

Il est impératif de diluer les HE avant ingestion. Leur degré de causticité variable expose à un risque de brûlure des muqueuses oropharyngées. En cas d'ingestion accidentelle, il est préconisé d'ingérer du charbon végétal ou une huile végétale pour absorber et diluer l'huile essentielle. Ne pas hésiter à contacter le centre antipoison.

De façon générale, on ne recommandera pas l'utilisation d'huiles essentielles (sauf exceptions) chez les femmes enceintes ou allaitantes, et les enfants selon leur âge (de moins de 3 ans en pour toutes les voies, et de moins de 7 ans *per os*) (76).

Au comptoir, il faudra toujours s'enquérir de l'état de santé du patient demandeur d'aromathérapie, afin de cibler notre conseil en fonction de la toxicité spécifique de certaines familles chimiques (77) :

- Les HE à oxydes sont déconseillées chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie ou d'asthme
- Les HE à phénols sont déconseillées chez les personnes souffrant de pathologies hépatiques
- Les HE à monoterpènes sont déconseillées chez les personnes souffrant de pathologies rénales
- Les personnes atteintes d'un ulcère gastroduodéal ou traitées par des anticoagulants ne doivent pas utiliser les huiles riches en coumarines ou en esters (HE à salicylate de...) sous peine d'augmenter le risque hémorragique.
- Les sesquiterpénols et les éthers sont à éviter chez les patients cancéreux.

b) Toxicité aiguë

La toxicité aiguë par voie orale est considérée comme faible ou très faible. En effet, la plus grande partie des huiles essentielles couramment utilisées en aromathérapie ont une DL50 comprise entre 2 et 5 g/kg (anis, eucalyptus, girofle), ou, dans la majorité des cas, supérieure à 5 g/kg. Les plus toxiques sont l'huile essentielle de boldo (DL50 de 0,13 g/kg) et de chénopode (DL50 de 0,25 g/kg).

Mais ces données sont issues d'études précliniques réalisées sur des modèles animaux, et ne donnent que des indications relatives. En effet, les observations cliniques montrent que des intoxications aiguës sont possibles, même si l'huile essentielle a une DL50 élevée (exemple de crises épileptiques provoquées par le camphre) . Les accidents les plus graves (rares heureusement) sont surtout répertoriés chez les jeunes enfants, suite à une ingestion massive (66).

c) Toxicité chronique

La toxicité chronique des huiles essentielles reste mal connue, quelle que soit la voie d'utilisation. En effet, les éventuels effets indésirables (encore faut-il qu'ils soient reconnus comme tel) sont rarement signalés. On ne connaît que peu les interactions avec les traitements médicamenteux conventionnels.

Les informations que nous avons aujourd'hui sont issues de données expérimentales accumulées en vue d'évaluer le risque que présente l'emploi des huiles essentielles en tant qu'arôme dans l'industrie agro-alimentaire : cela concerne de faibles doses journalières ingérées, dont l'innocuité est généralement bien établie (66).

PARTIE III : ETUDES DE CAS

I. AROMATHERAPIE ET FLORE INTESTINALE – PRESENTATION DU TRAVAIL DE RECHERCHE

Pour la seconde partie de ce travail, j'ai entrepris de rechercher les huiles essentielles dont l'utilisation par voie orale est recommandée pour apporter un soutien à notre flore digestive. Mon but étant de répondre à la demande de patients sains au comptoir, je me suis concentrée sur l'effet « bifidogène » des huiles essentielles, c'est à dire leur rôle dans le soutien et la prolifération de la flore bénéfique type lactobacilles et bifidobactéries. J'ai choisi de ne pas étudier l'effet « antibiotique » des huiles essentielles vis à vis de germes digestifs potentiellement pathogènes, car ces situations spécifiques s'éloignent du champ du conseil officinal.

Après avoir ouvert quelques sites, blogs et magazines spécialisés, la problématique était toujours la même : très peu d'auteurs sont des professionnels, et pourtant, l'aromathérapie ne s'invente pas... Les références bibliographiques ne sont que très rarement citées, et les sources vers lesquelles nous sommes renvoyé sont en général peu fiables. J'ai également constaté, sans trop de surprise, que beaucoup de sites internet proposant des solutions aromathérapeutiques sont des sites marchands, ce qui pose un problème de conflit d'intérêt.

Suite à ces observations, j'ai tenté de contacter quelques administrateurs de sites paraissant sérieux afin d'avoir des informations sur les sources qu'ils utilisent pour affirmer le bienfondé de l'utilisation des huiles essentielles pour renforcer notre flore digestive. Aucune réponse ne m'a été faite.

Suite à mes recherches dans des sources grand public (sites internet, blogs, forums, presse spécialisée, livrets de laboratoires...) j'ai pu recenser une quarantaine d'huiles essentielles revendiquée comme ayant une action bénéfique pour la flore (liste non exhaustive). Ces dernières sont retrouvées en annexe 3 et 4. Les mots clés utilisés lors de ces recherches étaient les suivants : microbiote intestinal – flore intestinale – dysbiose – trouble de la flore – huiles essentielles – aromathérapie.

J'ai ensuite croisé les noms latins et anglais de chaque huile essentielle sur différents moteurs de recherche scientifiques, tels que Google Scholar, PubMed et Wiley. Google Scholar est un moteur de recherche sur les publications académiques où lorsque l'université est abonnée aux revues ou aux ouvrages, les documents sont directement accessibles.

PubMed est l'interface de recherche de Medline qui recense et redirige vers les textes originaux dans les domaines de la médecine, de la pharmacie ou des sciences médicales fondamentales. Enfin, Wiley donne accès à une vaste collection multidisciplinaire de ressources en ligne sur les sciences de la vie, la santé, les sciences physiques, sociales et humaines. Les mots-clés utilisés ici étaient les suivants : volatile, oils – aromatherapy – gastrointestinal microbiome – dysbiosis – Lactobacillus – Bifidobacterium.

Le premier constat que j'ai pu faire est qu'aucune étude clinique reliant les huiles essentielles à la flore intestinale n'est disponible à ce jour.

Quelques études *in vitro* ont été répertoriées, certaines traitant des bactéries intestinales, mais la majorité portant sur les bactéries de la flore buccale ou vaginale (plus facilement accessibles et évaluables !). J'ai choisi de ne pas développer l'axe « *in vitro* » dans ce travail : pour atteindre la flore, les huiles essentielles sont administrées par voie orale, et il est difficile d'anticiper le métabolisme ou la dégradation possible des composés actifs avec des expérimentations *in vitro* seulement.

Les études *in vivo* retrouvées ont été réalisées pour la grande majorité par des équipes de recherche en agronomie. En effet, les recherches se multiplient afin de trouver des alternatives aux traitements antibiotiques chez les animaux d'élevage, notamment suite à l'interdiction de l'utilisation d'additifs antibiotiques à effet facteur de croissance dans les aliments pour animaux depuis 2006. Ainsi, dans la plupart de ces études, si des analyses de la microflore des animaux sont faites, l'effet potentiellement positif des huiles essentielles sur celle-ci est rarement mis en avant sur les papiers les plus anciens. On constate en revanche une attention plus particulière de certaines équipes - notamment dans les études les plus récentes - de l'impact bénéfique d'une flore bactérienne équilibrée sur le bon développement des animaux d'élevage.

Je n'ai recensé aucune étude me permettant de comparer l'effet d'une huile essentielle à un probiotique, ce qui aurait pu être intéressant.

J'ai classé les études *in vivo* retrouvées en plusieurs catégories, selon que l'objet de la recherche concerne une huile essentielle unitaire, un mélange de molécules chimiques isolées ou bien des mélanges plus ou moins complexes de différentes huiles essentielles.

Le diagramme suivant récapitule la démarche de recherche qui a été faite pour cette thèse (Figure 10), d'après les annexes 3 et 4.

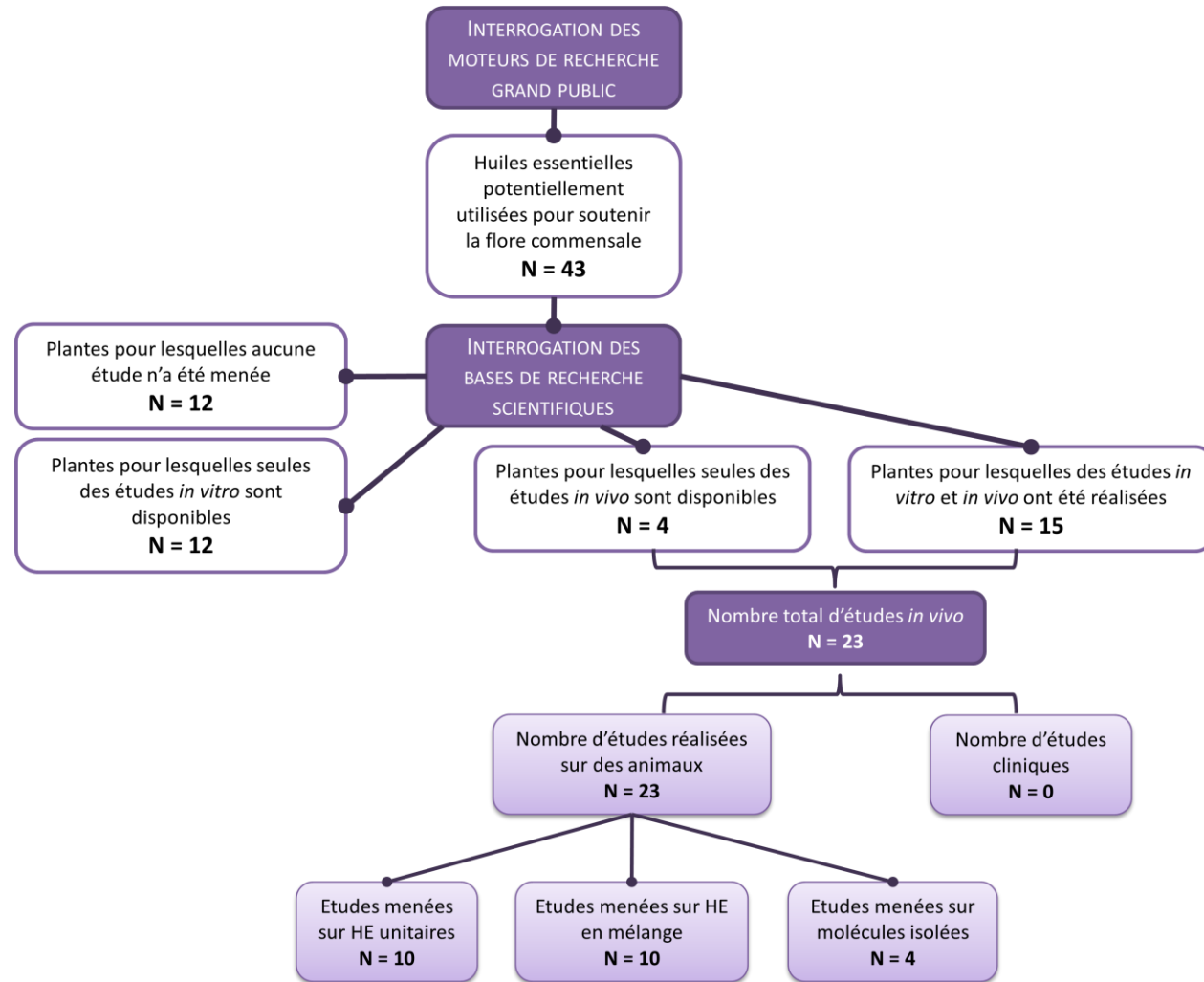


Figure 10 - Schéma récapitulatif du nombre d'huiles essentielles répertoriées et des études associées

II. LES HUILES ESSENTIELLES UNITAIRES

Parmi les vingt-trois études précliniques recensées, dix d'entre elles concernent des huiles essentielles unitaires. Les plantes présentées par la suite, par ordre alphabétique, sont celles dont l'huile essentielle a fait l'objet d'une ou plusieurs étude(s) *in vivo*. Seuls les composés principaux (dont la concentration est généralement supérieure ou égale à 10 %) seront mentionnés. Après une brève description de l'huile essentielle, les études disponibles seront résumées sous forme de tableau. La conclusion sera tirée après analyse de l'effet de l'huile essentielle sur les bifidobactéries et/ou les lactobacilles.

A. Ail

1. Présentation (78)(79)(80)(81)

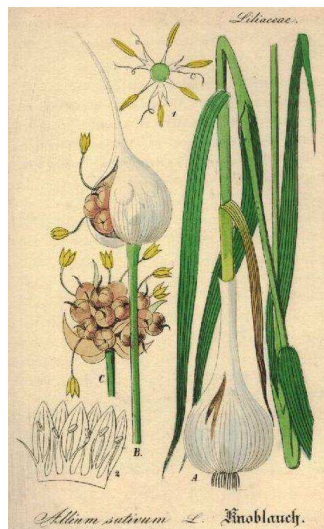


Figure 11 - Planche botanique *Allium sativum* L. via www.pinterest.fr

Nom latin : *Allium sativum* L.

Famille botanique : *Liliaceae*

Origine géographique : Chine

Description botanique : Plante vivace de 20-40 cm, glabre, à odeur très forte. Le bulbe est recouvert d'une tunique membraneuse. La tige est cylindrique, feuillée jusqu'au milieu, enroulée en cercle avant la floraison. Les feuilles sont linéaires élargies, planes et lisses. On

distingue un spathe caduque, univalve, terminée en pointe très longue dépassant l'ombelle. Les fleurs sont blanches ou rougeâtres, en ombelle pauciflore et bulbifère.

Organe distillé : Bulbe

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide mobile limpide
Couleur : jaune pâle
Odeur : caractéristique de l'ail frais

Principaux constituants :

Diallyl disulfide 25,2 - 46,8%
Diallyl trisulfide 18,0 - 48,8%
Methyl allyl trisulfide 8,3 - 18,2%
Methyl allyl disulfide 3,9 - 12,2%
(Diallyl sulfide)

Propriétés principales et exemples d'utilisation :

Prévention des troubles cardio-vasculaires : des études montrent que les composés organosoufrés de l'ail peuvent aider à diminuer les taux de LDL cholestérol. On note également une action antiagrégante plaquettaire, et elle permettrait lutter contre l'hypertension.

Vers et parasites intestinaux : ascaris, oxyures, tænia

Anti-infectieuse puissante : antibactérienne, antifongique, antiparasitaire

Antiseptique digestif

Anti-oxydante

Anticarcinogénique

Protection du foie en cas de surdosage de paracétamol

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité :

Contres-indications à la voie orale : prise de traitements anticoagulants, intervention chirurgicale majeure, ulcère gastrique, hémophilie, et tout autre troubles de la coagulation, ou présence de plaie susceptible de saigner.

2. Etude *in vivo*

Tableau 4 - Effects of oregano and garlic essential oils on performance, carcass, organ and blood characteristics and intestinal microflora of broilers. Kirkpinar et al. 2011 (82)

| HUILES ESSENTIELLES TESTEES | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|---|--|--|---|
| <p>HE d'ail <i>Alium sativum</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2-propenyl thioacétonitrile 43,25% - Trisulfide méthyl-2-propenyl 23,40% - Disulfide di-2-propenyl 20,87% <p>HE d'origan <i>Origanum onites</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carvacrol 77,33% - Thymol 9,64% | <p>Poulets de chair</p> <p>360 poussins âgés d'1 jour, mâles et femelles, répartis dans 24 enclos contenant chacun 15 individus.</p> | <p>L'expérimentation dure 42 jours, pendant lesquels les poussins ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture. Les 360 individus sont répartis dans 4 groupes, composés de 24 réplicats de 15 poulets chacun. Quatre régimes de démarrage et de croissance ont été formulés pour fournir un profil nutritionnel similaire, à l'exception de l'utilisation des HE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le groupe contrôle recevant le régime de base (RB) - Le groupe recevant le RB + HE d'Ail à 300 mg/kg - Le groupe recevant l'HE d'Origan à 300 mg/kg - Le groupe recevant le RB + HE d'Ail (150 mg/kg) + HE d'Origan (150 mg/kg) <p>Tous les poussins ont été nourris avec des régimes de démarrage de 1 à 21 jours et des régimes expérimentaux de croissance de 21 à 42 jours.</p> <p>A J42, 48 individus (6 mâles et 6 femelles de chaque groupe) sont sélectionnés au hasard et sacrifiés. L'iléon de chaque poussin est récupéré pour dénombrement des populations microbiennes. Ont été mesurés : le nombre total de microorganismes, de streptocoques, de lactobacilles, de coliformes et de clostridies.</p> | <p>Le traitement n'impacte pas le nombre total de micro-organismes, le nombre de <i>Streptococcus</i>, de <i>Lactobacillus spp.</i> ni de coliformes dans l'iléon.</p> <p>On note une diminution significative du nombre de <i>Clostridium</i> dans les groupes traités par rapport au groupe contrôle.</p> <p><u>Conclusion : pas d'effet sur les lactobacilles et les bifidobactéries.</u></p> |

3. Analyse

Cette étude a été menée pour déterminer les effets individuels et combinés des huiles essentielles d'origan et d'ail sur différents paramètres intéressants dans l'élevage des poulets de chair. Les analyses ont porté sur le poids, la croissance, les caractéristiques des carcasses, des organes et du sang, ainsi que sur la microflore intestinale des poulets.

En ce qui concerne l'analyse du microbiote intestinal, on ne note aucune différence significative sur les proportions de Lactobacilles ou de Bifidobactéries entre les groupes traités et le groupe contrôle.

En revanche, on peut noter une réduction significative du nombre de *Clostridium* dans l'iléon des poulets recevant la complémentation d'huiles essentielles par rapport au groupe contrôle.

Cette étude ne met donc pas en évidence d'effet « bifidogène » de l'HE d'Ail.

Limites de l'étude :

- Les auteurs parlent d'*Origanum vulgare* L. mais font leurs expérimentations avec de l'huile essentielle d'*Origanum onites* L. ;
- La composition de l'HE d'Ail utilisée ne correspond pas à celle de référence : le composant majoritaire (2-propenyl thioacétonitrile) n'est pas une molécule rencontrée dans l'HE d'Ail ;
- Pas d'informations sur la façon dont les HE sont incorporées dans l'alimentation ;
- La composition exacte des différents groupes et la façon dont les sujets ont été répartis ne sont pas expliqués (randomisation ?) ;
- Pas d'indications quant à la façon dont l'HE est incorporée à la nourriture ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- Etude réalisée chez l'animal, et non chez l'homme ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu.

B. Coriandre

1. Présentation (77)(78)(83)(84)(81)

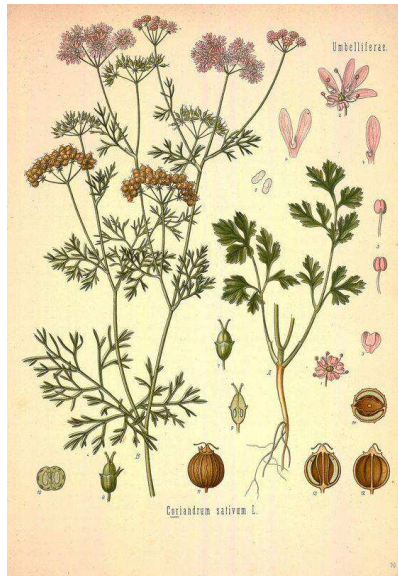


Figure 12 - Planche botanique *Coriandrum sativum* L. via www.pinterest.fr

Nom latin : *Coriandrum sativum* L.

Famille botanique : *Apiaceae*

Origine : Zones méditerranéennes

Description botanique : Plante herbacée annuelle de 30 à 60 cm de haut en moyenne. Le feuillage et la tige sont verts ou vert clair tirant parfois sur le rouge ou le violet pendant la floraison, glabres, luisants (notamment les faces inférieures des feuilles). L'inflorescence, blanche ou rose-mauve très pâle, est typique des Apiacées : petites fleurs pentamères disposées en ombelles composées. L'odeur de la plante est souvent décrite comme fétide surtout en floraison ou début de fructification.

Organe distillé : Semences

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide mobile

Couleur : jaune à jaune pâle

Odeur : aromatique, épicée et douce, très agréable, caractéristique

Principaux constituants :

Linalol 59 - 87,5%

α -Pinène 0,1 - 10,5%

γ -Terpinène 0,1 - 9,1%

Propriétés et exemples d'indications :

Tonique digestif, stomachique, carminatif : ballonnement, dyspepsie

Antibactérien, antiviral, antiparasitaire, antifongique : infections des voies respiratoires, mycose

Anti-inflammatoire : arthrose, rhumatisme, douleur musculaire

Tonique cérébral, euphorisant : Fatigue physique ou psychique (à faible dose)

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicités :

Par voie orale : pas d'interaction médicamenteuse, ni de contre-indication connues

Autres : huile essentielle néphrotoxique, et stupéfiante à forte dose (risque d'excitation, d'ivresse, suivi de dépression)

2. Etude *in vivo*

Tableau 5 - Effects of Coriander Essential Oil on the Performance, Blood Characteristics, Intestinal Microbiota and Histological of Broilers. Ghazanfari et al. 2015 (85)

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|--|--|--|
| <p>HE de <i>Coriandrum sativum</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linalol 67,6% - Alpha-pinène 7,1% - camphre 4,4% - Gamma terpinène 7,2% | <p>Poulets de chair 200 poussins âgés d'un jour, mâles et femelles</p> | <p>L'expérimentation dure 42 jours, pendant lesquels les poussins ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture. Les 200 individus sont répartis au hasard dans 5 groupes, chacun composés de 4 répliqués de 10 oiseaux (5 mâles et 5 femelles). 5 régimes de démarrage, de croissance et de finition ont été formulés pour fournir un profil nutritionnel similaire, à l'exception de l'utilisation des suppléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + 100 mg/kg d'HE de Coriandre - Un groupe recevant le RB + 200 mg/kg d'HE de Coriandre - Un groupe recevant le RB + 300 mg/kg d'HE de Coriandre - Un groupe recevant le RB + 600 mg/kg d'un antibiotique promoteur de croissance (flavophospholipol) <p>L'HE de Coriandre a été mélangée à de l'huile de soja avant d'être incorporée dans la ration.</p> <p>Tous les poussins ont été nourris avec les régimes de démarrage de J1 à J10, avec les régimes de croissance de J11 à J24, et avec les régimes de finition de J25 à J42 de vie.</p> <p>A J42, 4 mâles de chaque groupe de traitement sont sacrifiés. 1g de contenu caecal est prélevé, et préparé pour permettre le dénombrement des Lactobacilles et <i>Escherichia coli</i>.</p> | <p>Pas d'impact des traitements sur les populations de Lactobacilles.</p> <p>Diminution significatives des <i>E.coli</i> dans le caecum des oiseaux nourris avec une dose d'HE>200 mg/kg et l'antibiotique par rapport au groupe contrôle.</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : pas d'effet sur les lactobacilles.</u></p> |

3. Analyse

Cette étude a été menée pour étudier l'impact de la consommation d'HE de *Corandrum sativum* L. à différentes doses sur plusieurs critères intéressants chez le poulet de chair, comparativement à un régime standard ou à la prise d'un antibiotique à effet facteur de croissance. Les analyses portaient sur la croissance, la biochimie sanguine, la morphologie du tube digestif, et la microflore caecale.

En ce qui concerne le microbiote intestinal, on ne note aucune différence significative sur les populations de Lactobacilles entre les groupes recevant l'HE, l'antibiotique et le groupe contrôle.

En revanche, on constate une diminution significative des taux d'*E.coli* dans les groupes traités par antibiotiques et HE à dose supérieure ou égale à 200 mg/kg par rapport au groupe contrôle.

Cette étude ne met donc pas en évidence d'effet « bifidogène » de l'HE de Coriandre.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu.

C. Fenouil commun

1. Présentation (86)(87)(88)(78)



Figure 13 - Planche botanique *Foeniculum vulgare* L. via www.viagallica.com

Nom latin : *Foeniculum vulgare* Mill. (syn. *Foeniculum officinale*)

Autre nom : Fenouil doux

Famille botanique : *Apiaceae*

Origine géographique : Zones méditerranéennes

Description botanique : variété de fenouil généralement vivace, parfois bisannuelle, cultivée pour le renflement bulbeux et charnu de ses feuilles imbriquées les unes dans les autres utilisée en alimentation. La plante peut atteindre 1,50 à 2,50 m de haut. Grosse racine fusiforme, presque toujours bifide. Son port est léger, son feuillage bleuté fin. Les tiges sont cannelées et brillantes. Elles conservent leurs propriétés et persistent parfois dressées d'une année sur l'autre. Les fleurs jaunes sont réunies en ombelles plates de 7 à 10 cm, et sont constituées de 5 pétales à lobe arrondi, enroulés, sans sépales. Elles apparaissent généralement en août / septembre. Leur parfum est très anisé. Le fruit est formé de 2 akènes, il est rainuré par 5 côtes de forme ovoïde.

Organe distillé : Graine

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide limpide et fluide

Couleur : incolore à jaune clair

Odeur : anisée, caractéristique

Principaux constituants :

Anethole 58.1 – 92.5%

Limonène 0.2 – 21.0%

Fenchone 0.2 – 8.0%

Estragole 1.1 – 4.8%

Propriétés principales et exemples d'utilisation :

Antispasmodique neuromusculaire : toux spastique, colite spasmodique, hoquet

Mimétique des oestrogènes, emménagogue, galactogène : troubles du cycle menstruel, ménopause et pré ménopause

Apéritive, digestive, laxative, diurétique, carminative : indigestion, aérophagie, flatulences...

Tonique générale (*à faible dose*)

Amincissante, dépurative

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité :

Contres-indications : femmes enceintes et allaitantes ; endométriose, cancer hormono-dépendant ; enfants < 5ans

Précautions d'emploi par voie orale : patients diabétiques sous traitement (l'HE de fenouil diminue significativement le taux de glucose sanguin), prise d'anticoagulants (effet antiagrégant plaquettaire de l'HE), intervention chirurgicale majeure, ulcère gastrique, hémophilie, et tout autre troubles de la coagulation, ou présence de plaie susceptible de saigner.

Présence d'estragole (1.1 – 4.8%) : potentiellement cancérigène à forte dose. Utilisation sur une courte durée seulement.

Dose maximale journalière par voie orale pour un adulte : 73mg

2. Etude *in vivo*

The effect of volatile oil mixtures on the performance and ilio-caecal microflora of broiler chickens. Cetin et al. 2016 (89) : Confère II.F.2, Tableau 11

3. Analyse

Confère II.F.3 : **Cette étude ne met pas en évidence d'effet potentiellement « bifidogène » de l'HE de Fenouil.**

D. Laurier noble

1. Présentation (78)(90)(91)(92)(81)



Figure 14 - Planche botanique *Laurus nobilis* L. via www.soin-et-nature.com

Nom latin : *Laurus nobilis* L.

Autres noms : Laurier sauce, Laurier vrai, Laurier commun, Laurier d'Apollon

Famille botanique : *Lauraceae*

Origine géographique : Bassin méditerranéen (Maroc, Turquie, Portugal, Balkans)

Description botanique : Arbre de 2 à 10 mètres, aromatique, glabre, vert, très rameux, à rameaux dressés. Les feuilles de forme lancéolée, alternes, coriaces, à bord ondulé, sont vert foncé sur leur face supérieure et plus claires à la face inférieure. Elles dégagent une odeur aromatique quand on les froisse. Les fleurs, blanchâtres, groupées par 4 à 5 en petites ombelles, apparaissent en mars-avril. C'est une plante dioïque : les fleurs mâles et femelles sont sur des pieds séparés. Le fruit est une petite drupe ovoïde, noir violacé et nue.

Organe distillé : Feuilles fraîches

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide mobile limpide

Couleur : jaune très pâle à jaune

Odeur : fraîche, puissante, aromatique, aux notes épicées

Principaux constituants :

1,8-cinéole 38,1 - 43,5%
α-pinène 7,1 - 15,9%
Acétate d' α-terpinyle 4,5 - 7,0%
Linalol 6,2 - 6,5%
Sabinène 4,5 - 6,5%

Propriétés principales et exemples d'utilisation :

Action antalgique, anti-inflammatoire : douleurs, rhumatismes, arthrite en local
Antibactérien, antifongique, antiviral : traitement de certaines affections cutanées
Équilibrant nerveux
Mucolytique et expectorant
Spasmolytique

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité :

Présence de 1,8-cinéole : ne pas diffuser ou faire d'inhalation en cas d'asthme ou de dessèchement de la cornée.

Présence de méthyleugénol (1,4 - 3,8%) : potentiellement cancérigène, limiter l'utilisation à 14 jours maximum. Huile essentielle déconseillée pour les enfants avant 6 ans, les grands fumeurs et les personnes ayant des troubles hépatiques.

Dose maximale journalière par voie orale pour un adulte : 18 mg

2. Etude *in vivo*

Tableau 6 - The effectiveness of the use of oregano and laurel essential oils in chicken feeding. Giannenas et al. 2016 (93)

| HUILES ESSENTIELLES TESTEES | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|--|---|--|
| <p>HE de Laurier <i>Laurus nobilis</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.8 cinéole 47,04% - α terpinyl acétate 9,93% - Sabinène 7,08% - Linalol 5,75% <p>HE d'origan <i>Origanum vulgare</i> L. subsp. <i>hirtum</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carvacrol 77,95% - p-cymene 5,43% - γ-terpinene 4,65% - Thymol 3,02% | <p>Poulets de chair</p> <p>256 poussins âgés d'1 jour, mâles et femelles</p> | <p>L'expérimentation dure 42 jours, pendant lesquels les poussins ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture. Les 256 individus sont répartis de façon aléatoire dans 4 groupes, contenant chacun 4 réplicats de 16 poussins (8 mâles et 8 femelles). 4 régimes alimentaires de base sont préparés, formulés pour fournir un profil nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation des suppléments.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + 25 mg/kg d'HE d'Origan - Un groupe recevant le RB + 2,5 mg/kg d'HE de Laurier - Un groupe recevant le RB + 25 mg/kg d'HE d'Origan + 2,5 mg/kg d'HE de Laurier <p>Les HE sont ajoutées sous forme de poudre à la nourriture, qui est elle sous forme de purée afin de favoriser le mélange.</p> <p>Au bout de 42 jours d'expérimentation, 4 poulets de chaque sous-groupe (soit 16 en tout) sont sacrifiés. Le digesta contenu dans l'ileum et dans le caecum est récupéré et préparé, afin de procéder au dénombrement des aérobies totaux, anaérobies totaux, <i>Lactobacilli</i> spp. , <i>Bifidobacteria</i> spp. et coliformes totaux.</p> | <p>Diminution significative du nombre de coliformes au niveau du caecum, et augmentation significative des bifidobactéries et lactobacilles dans l'iléum et le caecum chez les groupes traités par rapport au groupe contrôle.</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : effet bénéfique sur les bifidobactéries et les lactobacilles.</u></p> |

3. Analyse

Cette étude avait pour but l'évaluation de l'efficacité d'une supplémentation en HE d'Origan et/ou de Laurier noble chez des poulets de chair. Plusieurs paramètres ont été étudiés : l'effet sur la croissance de l'animal, son microbiote intestinal et la structure des ses intestins.

En ce qui concerne le microbiote, l'analyse du contenu caecal et iléal des poulets met en évidence une augmentation significative des bifidobactéries et lactobacilles chez les groupes traités par rapport au groupe contrôle.

Cette étude met donc en évidence un effet potentiellement « bifidogène » de l'HE de Laurier.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu, sachant qu'il y a une dose limite journalière chez l'homme de 18 mg par voie orale.

On remarquera de plus que cette étude, faite dans le but de trouver des alternatives aux antibiotiques anciennement utilisés comme promoteurs de croissance, ne compare pas les résultats obtenus par le groupe contrôle ou ceux recevant des HE à un antibiotique de référence, ce qui aurait pu être intéressant pour les auteurs.

E. Lavande vraie

1. Présentation (94)(95)(78)(81)



Figure 15 - Planche botanique *Lavandula angustifolia* L. via www.pinterest.com

Nom latin : *Lavandula vera* DC, *Lavandula officinalis* Chaix in Villars, *Lavandula angustifolia* Mill.

Autres dénominations : Lavande officinale, Lavande fine, Lavande à feuilles étroites

Famille botanique : *Lamiaceae*

Origine : Sud de la France, sur les terrains calcaires entre 700 et 1800 mètres

Description botanique : Sous-arbrisseau en touffe de 20 à 60 cm de haut à rameaux dressés et non ramifiés. Les feuilles sont opposées, allongées et étroites, d'un vert cendré duveteux. Les fleurs, bleues et aromatiques (odeur fine), se détachent très facilement et forment des épis lâches.

Organe distillé : Sommités fleuries

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide mobile

Couleur : jaune pâle

Odeur : suave, aromatique, herbacée, fraîche, aux notes fleuries

Principaux constituants :

Linalool 30 – 45 %

Acétate de linalyle 33 – 46 %

Propriétés principales et exemples d'utilisation :

Antispasmodique puissante, décontractante musculaire : spasmes digestifs et musculaires, crampes, contractures ;

Cicatrisante et régénératrice cutanée puissante : eczéma, psoriasis, prurit, escarres, ulcères, vergetures, cicatrices ;

Apaisante, anti-inflammatoire, antalgique

Hypotensive, calmante puissante et équilibrante du système nerveux : asthme, nausées, migraines, maux de tête, Hypertension artérielle, palpitations, tachycardie ;

Antiseptique général et pulmonaire

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité : pas de contres-indications ni de risques spécifiques connus. Huile essentielle avec une excellente sécurité d'emploi.

2. Etude *in vivo*

Tableau 7 - The effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil as a drinking water supplement on the production performance, blood biochemical parameters, and ileal microflora in broiler chickens. Adaszyńska-Skwirzyńska et al. 2018 (96)

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|--|--|--|
| HE de Lavande <i>Lavandula angustifolia</i> L. : - Linalool 35,17 % - Acétate de Linalyle 46,25 % | Poulets de chair 300 poussins asexués âgés d'1 jour | <p>L'expérimentation se déroule sur 42 jours pendant lesquels les poussins ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture. Les conditions d'éclairage et de température ont varié au cours de l'expérience.</p> <p>Les 300 poulets sont répartis au hasard dans 3 groupes de 100 individus (composés chacun de 5 réplicats de 20 poulets) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle - Un groupe recevant 2 ml d'HE de Lavande dans 5 litres d'eau de boisson, de J1 à J42 - Un groupe recevant 2 ml d'HE de Lavande dans 5 litres d'eau de boisson, de J22 à J42 <p>L'HE est ajoutée directement à l'eau de boisson des poulets.</p> <p>Au 42^{ème} jour, 5 poulets de chaque groupe (soit 1 poulet par réplicat) sont abattus, et des échantillons de contenu iléal sont prélevés pour les analyses microbiologiques. Sont mesurés : <i>Clostridium</i> spp., <i>Escherichia coli</i>, Coliformes, aérobies totaux, anaérobies totaux et bactéries produisant de l'acide lactique.</p> | <p>Le nombre de microorganismes pathogènes a diminué (<i>Escherichia coli</i> et coliformes) tandis que le nombre de bactéries lactiques bénéfiques a augmenté significativement.</p> <p><u>Conclusion : effet bénéfique sur les bactéries lactiques.</u></p> |

3. Analyse

Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'impact de la prise d'HE de Lavande sur la croissance, la biochimie sanguine et le microbiote iléal des poulets de chair.

En ce qui concerne le microbiote, l'analyse du contenu iléal des poulets met en évidence une augmentation significative du nombre de bactéries lactiques, dites « probiotiques », dans les groupes traités par l'HE de Lavande par rapport au groupe contrôle.

Cette étude met donc en évidence un effet potentiellement « bifidogène » de l'HE de Lavande fine.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- Le terme « bactéries lactiques » est peu précis ;
- On ne sait pas si, et comment l'HE a été dispersée dans l'eau de boisson ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu.

F. Origan

1. Présentation (81)(78)(97)

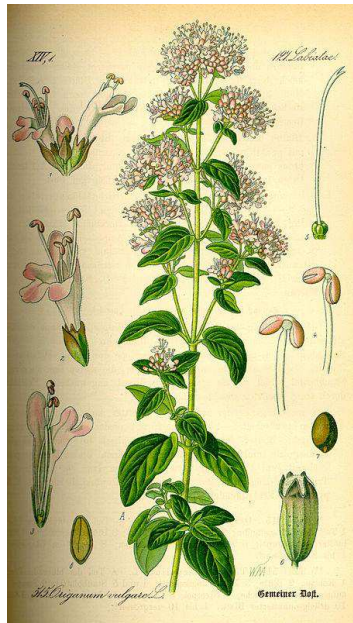


Figure 16 - Planche botanique *Origanum vulgare* L. via www.wikipedia.org

Nom latin : *Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link) (synonyme : *Origanum compactum*, *Origanum hirtum* Link)

Famille botanique : *Lamiaceae*

Origine géographique : Grèce, Turquie

Description botanique : Plante vivace de 30-80 cm, aromatique. Les tiges sont velues, rouges, à section carrée, dressées et rameuses. Les feuilles sont pétiolées, ovales ou elliptiques, légèrement dentées ou entières. Les fleurs sont roses ou pourpres, subsessiles, agglomérées en épis au sommet des rameaux et formant une panicule. Les bractées sont larges, ovales-lancéolées, d'un rouge violet, dépassant le calice.

Organe distillé : Sommités fleuries séchées

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide mobile, très légèrement visqueux

Couleur : orangé à brun clair

Odeur : puissante, aromatique, herbacée, aux notes épicées et amères

Principaux constituants :

Carvacrol 61,6 - 83,4%
 p-Cymène 4,9 - 9,7%
 γ-Terpinène 3,8 - 8,2%
 Thymol 0 - 4,4%
 β-Caryophyllène 1,4 - 2,5%

Propriétés principales et exemples d'utilisation :

Infections aiguës et chroniques, bactériennes ou virales des voies respiratoires
 : bronchites, angines, gripes, sinusites, laryngites, trachéites

Infections intestinales, bactériennes, virales et parasitaires : dysenteries,
 amibiase, entérocolite

Infections des voies urinaires : néphrites, cystites

Dermatoses infectieuses et parasitaires : gale, mycoses, teigne, abcès

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité :

Précautions d'emploi de la voie orale : patients diabétiques sous traitement (le carvacrol en haute concentration diminue significativement le taux de glucose sanguin), prise d'anticoagulants (antiagrégant plaquettaire), intervention chirurgicale majeure, ulcère gastrique, hémophilie, et tout autre troubles de la coagulation, ou présence de plaie susceptible de saigner.

Autres : contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes

2. Etudes *in vivo*

The effectiveness of the use of oregano and laurel essential oils in chicken feeding.

Giannenas et al. 2016 (93) : Confère II.D.2, Tableau 6

Effects of oregano and garlic essential oils on performance, carcass, organ and blood characteristics and intestinal microflora of broilers. *Kirkpinar et al. 2011 (82)* :

Confère II.A.2, Tableau 4

Tableau 8 - Effect of dietary oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil on growth performance, caecal microflora and serum antioxidant activity of broiler chickens. Roofchae et al. 2011 (98)

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|---|--|--|--|
| <p>HE d'Origan <i>Origanum vulgare</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carvacrol 86.1% - Thymol 3.3% - p-cymene 1.3% - γ-terpinene 1.3% | <p>Poulets de chair 180 poussins mâles âgés d'1 jour</p> | <p>L'expérimentation se déroule sur 42 jours pendant lesquels les poussins ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture.</p> <p>Les 180 poulets sont répartis au hasard dans 4 groupes de 45 individus (composés chacun de 3 réplicats de 15 poulets). Les 4 groupes suivent un régime alimentaire en deux phase : régime de démarrage de J1 à J21 ; régime de croissance de J22 à J42.</p> <p>L'alimentation de base est formulée pour fournir un profil nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation des suppléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + 300 mg/kg d'HE d'Origan - Un groupe recevant le RB + 600 mg/kg d'HE d'Origan - Un groupe recevant le RB + 1200 mg/kg d'HE d'Origan <p>L'HE est mélangée à une huile végétale entrant dans la composition de l'alimentation de base des poulets, avant d'être ajoutée à la nourriture.</p> <p>Au 42^{ème} jour, 6 poulets de chaque groupe (soit 2 poulets par réplicat) sont abattus, et le contenu caecal est prélevé pour les analyses microbiologiques. Sont mesurés les taux d'<i>Escherichia coli</i> et de bactéries produisant de l'acide lactique.</p> | <p>Pas de différence significative des taux de bactéries lactiques entre le groupe contrôle et les groupes traités, peu importe la dose.</p> <p>On note cependant une diminution significative du nombre d'<i>E.coli</i> dans les groupes traités par 300 mg/kg et 600 mg/kg d'HE d'Origan par rapport au groupe contrôle et au groupe recevant 1200 mg/kg d'HE d'Origan.</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : pas d'effet sur les bactéries lactiques.</u></p> |

Tableau 9 - Influences of Phytoncide Supplementation on Growth Performance, Nutrient Digestibility, Blood Profiles, Diarrhea Scores and Fecal Microflora Shedding in Weaning Pigs. Zhang et al. 2012 (99)

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|---|---|--|
| HE d'Origan : - Carvacrol - Thymol - Cymene | Porcelets en sevrage 180 porcs de 21 jours en moyenne, mâles et femelles | <p>L'expérimentation se déroule sur 5 semaines, pendant lesquelles les porcelets ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture.</p> <p>Les 180 porcelets sont répartis au hasard dans 5 groupes de 28 individus (composés chacun de 7 réplicats de 4 individus).</p> <p>L'alimentation de base est formulée pour fournir un profil nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation des suppléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + 500 mg/kg d'un antibiotique (la tylosine) - Un groupe recevant le RB + 600 mg/kg d'HE d'Origan - Un groupe recevant le RB + 2000 mg/kg de phytocide + acide citrique - Un groupe recevant le RB + 2000 mg/kg de phytocide <p>L'HE est mélangée à de la dextrine, en proportions 1,5 : 1, avant d'être ajoutée à l'alimentation.</p> <p>La numération bactérienne est faite sur prélèvement d'échantillons de matières fécales fraîches. Sont évalués le nombre total de bactéries, et les taux de <i>E.coli</i> et <i>Lactobacillus</i>.</p> | <p>Augmentation significative du nombre de <i>Lactobacillus</i> dans les tous les groupes traités par rapport au groupe contrôle.</p> <p>Pas d'effet des traitements sur le nombre d'<i>E.coli</i>.</p> <p><u>Conclusion : effet bénéfique sur les lactobacilles.</u></p> |

Tableau 10 - *Oregano essential oil decreased susceptibility to oxidative stress-induced dysfunction of intestinal epithelial barrier in rats. Wei et al. 2015 (100)*

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|---------------------------------------|---|---|
| <p>HE d'Origan <i>Origanum vulgare</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carvacrol (81.92%) - γ-terpinene (4.49%) - thymol (3.5%) - p-cymene (3.07%) - β-caryophyllene (1.41%) | <p>Rats</p> <p>50 individus mâles</p> | <p>L'expérimentation se déroule sur 15 jours (après une semaine d'acclimatation), pendant lesquels les rats ont eut accès <i>ad libitum</i> à l'eau et à la nourriture.</p> <p>Les 50 individus sont répartis de façon aléatoire dans 5 groupes de traitement comportant 10 sujets chaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe CT : témoin - Groupe NC : contrôle négatif - Groupe LO : recevant 5 mg/kg de poids corporel d'HE d'Origan - Groupe HO : recevant 20 mg/kg de poids corporel d'HE d'Origan - Groupe VE : recevant 20 mg/kg de poids corporel d'HE d'Origan + vitamine E <p>A J15, tous les individus (sauf ceux du groupe CT) reçoivent une injection intra-péritonéale de diquat, un herbicide, à 1mmol/kg de poids corporel. Cette injection est réalisée afin d'augmenter le niveau de stress-oxydant dans le tube digestif des rats. 6h après l'injection, les rats sont anesthésiés et des extraits de digesta de jéjunum sont prélevés pour comptabiliser les populations d'<i>E.coli</i>, d'<i>Enterococcus faecalis</i> et de <i>Lactobacillus</i>.</p> | <p>Il n'y avait pas de différence de population d'<i>Enterococcus faecalis</i> entre 5 traitements.</p> <p>Les populations de <i>Lactobacillus</i> étaient significativement plus élevées chez les rats des groupes LO et HO par rapport aux groupes CT et NC.</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : effet bénéfique sur les lactobacilles.</u></p> |

Tableau 11 - The effect of volatile oil mixtures on the performance and ilio-caecal microflora of broiler chickens. Cetin et al. 2016 (89)

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|---|--|--|---|
| <p>HE d'Origan <i>Origanum vulgare</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carvacrol (74.09%) - β-ocimène (5.54%) - o-ocimène (4.14%) - γ-terpinène (3.08%) <p>HE de Romarin <i>Rosmarinus officinalis</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.8-cinéole (26.20%) - α-pinène (20.03%) - camphrène (11.36%) - terpinène (10.20%) <p>HE de Fenouil <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - trans-anethole (70.58%) - fenchone (10.50%) - estragole (5.01%) | <p>Poulets de chair</p> <p>800 individus mâles</p> | <p>L'expérimentation se déroule sur 42 jours pendant lesquels les poulets ont eut accès <i>ad libitum</i> à l'eau et à la nourriture.</p> <p>Les 800 individus sont répartis dans 8 groupes de traitement comportant 100 sujets chaque. Les 8 groupes suivent un régime alimentaire en trois phase : régime de démarrage de J0 à J10 ; régime de croissance de J11 à J21 ; régime de finition de J22 à J42. L'alimentation de base est formulée pour fournir un profil nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation des suppléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe NC : contrôle négatif, régime de base (RB) - Groupe PC : contrôle positif, RB + 200mg/kg de vitamine E - Groupe OVO : RB + 100 mg/kg d'HE d'Origan - Groupe RVO : RB + 100 mg/kg d'HE de Romarin - Groupe FVO : RB + 100 mg/kg d'HE de Fenouil - Groupe VOM1 : RB + 100 mg/kg mélange d'HE d'Origan, de Romarin et de Fenouil en concentration égale - Groupe VOM2 : RB + 200 mg/kg mélange d'HE d'Origan, de Romarin et de Fenouil en concentration égale - Groupe VOM3 : RB + 400 mg/kg mélange d'HE d'Origan, de Romarin et de Fenouil en concentration égale <p>A J42, 80 échantillons de fèces (soit 10 par groupe de traitement) sont prélevés pour les analyses microbiologiques. Les coliformes, <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coli</i> et <i>Lactobacillus</i> ont été dénombrés.</p> | <p>Les résultats de cette étude ont montré que l'origan et le romarin à une concentration de 100 mg/kg dans le régime de base manifestaient une activité antibactérienne plus forte contre les bactéries coliformes par rapport aux autres groupes de traitement.</p> <p>On ne note aucune différence significative des taux de lactobacilles entre les groupes OVO, RVO, FVO, NC et PC.¹</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : aucun effet sur les lactobacilles.</u></p> |

¹ Les résultats obtenus pour les groupes VOM1, VOM2 et VOM3 sont retrouvés dans le Tableau 18 qui reprend les études portant sur les mélanges d'HE.

3. Analyses

Article 1 – Giannenas *et al.* 2016 (93) : Confère II.D.3

Cette étude met en évidence un effet potentiellement « bifidogène » de l'HE d'Origan.

Article 2 – Kirkpınar *et al.* 2011 (82) : Confère II.A.3

Cette étude ne met pas en évidence d'effet potentiellement « bifidogène » de l'HE d'Origan.

Article 3 – Roofchae *et al.* 2011 (98) :

Cette étude avait pour but l'évaluation de l'efficacité d'une supplémentation en HE d'Origan à plusieurs doses chez des poulets de chair. Plusieurs paramètres ont été étudiés : l'effet sur la croissance de l'animal, sur le potentiel antioxydant de son sérum, ainsi que sur son microbiote intestinal.

Concernant le microbiote, aucune différence significative n'a été observée entre les taux de bactéries probiotiques des groupes traités et du groupe contrôle.

Cette étude ne met donc pas en évidence d'effet potentiellement « bifidogène » de l'HE d'Origan.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- Le terme « bactéries lactiques » est peu précis ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu.

On remarquera de plus que cette étude, faite dans le but de trouver des alternatives aux antibiotiques anciennement utilisés comme promoteurs de croissance, ne compare pas les résultats obtenus à un antibiotique de référence, ce qui aurait pu être intéressant pour les auteurs.

Article 4 – Zhang et al. 2012 (99) :

Cette étude a été réalisée pour évaluer l'impact de la prise de produits alternatifs (huile essentielle d'origan et phytoncide) chez les porcelets en sevrage, par rapport à un antibiotique promoteur de croissance. Ont été étudiés la croissance, les paramètres sanguins, la qualité de la digestion, l'incidence des diarrhées et la microflore fécale.

Concernant la flore fécale les auteurs mettent ici en évidence une augmentation significative du nombre de *Lactobacillus* dans les groupes traités par rapport au groupe contrôle.

Cette étude met donc en évidence un effet potentiellement « bifidogène » de l'HE d'Origan.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu ;
- La composition exacte de l'huile essentielle n'est pas connue
- La flore fécale n'est pas exactement assimilable à la flore intestinale ;
- Pas de précisions sur la façon dont les échantillons de fèces ont été choisis pour l'analyse, combien d'individus concernés ?

Article 5 – Wei et al. 2015 (100)

Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer le rôle d'une supplémentation en HE d'Origan afin de lutter contre le stress-oxydatif intestinal, induit par un insecticide (le diquat), et le dysfonctionnement de la barrière épithéliale intestinale associé chez le rat. Ont été étudiés l'état d'oxydo-réduction du jéjunum, sa morphologie, le microbiote, et certains marqueurs de l'inflammation (IL-1 β , TNF- α et IL-6).

Concernant la flore jéjunale, les auteurs mettent ici en évidence une augmentation significative du nombre de *Lactobacillus* dans les groupes recevant les huiles essentielles par rapport à ceux n'en recevant pas.

Cette étude met donc en évidence un effet potentiellement « bifidogène » de l'HE d'Origan.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- Pas d'indications quant à la façon dont l'HE est incorporée à la nourriture.

Article 6 – Cetin et al. 2016 (89)

Le but de cette étude était d'étudier les effets individuels et combinés de la supplémentation en huile essentielle de romarin, d'origan et d'huile de fenouil sur la croissance et la flore microbienne ilio-cæcale des poulets de chair.

Les analyses bactériologiques ont été réalisées sur des échantillons de fèces. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence significative entre les numérations de lactobacilles entre les groupes recevant les huiles essentielles individuellement et les groupes n'en recevant pas. Les résultats obtenus avec les mélanges d'huiles essentielles sont présentés dans le Tableau 18.

Cette étude ne met donc pas en évidence d'effet potentiellement « bifidogène » de l'HE d'Origan.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- Pas d'indications quant à la façon dont l'HE est incorporée à la nourriture ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu ;
- Les doses d'HE testées sont inférieures à celles retrouvées dans les autres études ;
- La flore fécale n'est pas directement assimilable à la flore intestinale.

On remarquera de plus que cette étude, faite dans le but de trouver des alternatives aux antibiotiques anciennement utilisés comme promoteurs de croissance, ne compare pas les résultats obtenus à un antibiotique de référence, ce qui aurait pu être intéressant pour les auteurs.

4. Confrontation des résultats

L'HE d'Origan est celle ayant donné lieu au plus grand nombre d'études *in vivo*. Concernant celles portant sur l'HE unitaire, bien que les protocoles ne soient pas tout à fait comparables, nous observons néanmoins ceci : sur les 6 études répertoriées ici, 3 donnent un effet positif sur les lactobacilles et/ou bifidobactéries. Ceci est vrai pour une seule des 4 études réalisées sur le poulet de chair (93), ainsi que sur celle portant sur le porcelet (99) et le rat (100). La disparité des modes opératoires et des résultats observés ne permet pas de tirer une conclusion quant au bienfondé ou non de l'utilisation de l'HE d'Origan comme substance « bifidogène ».

G. Romarin à cinéole

1. Présentation (101)(102)(103)(81)(78)



Figure 17 - Planche botanique *Rosmarinus officinalis* L. via www.aromabio.fr

Nom latin : *Rosmarinus officinalis* L. (synonyme : *Rosmarinus angustifolius* Mill.)

Famille botanique : *Lamiaceae*

Origine géographique : tout le bassin méditerranéen

Description botanique : Arbrisseau de 50 cm à 1 mètre et plus, toujours vert, très aromatique (odeur camphrée puissante), rameux et feuillé. Ses feuilles sont persistantes, sans pétiole, coriaces, beaucoup plus longues que larges, aux bords légèrement enroulés, vert sombre luisant sur le dessus et blanchâtres en dessous. La floraison commence dès le mois de février, parfois en janvier, et se poursuit jusqu'en avril-mai. La couleur des fleurs, qui se présentent en grappes, varie du bleu pâle au violet. Leur calice est velu, à dents bordées de blanc. Elles portent deux étamines ayant une petite dent vers leur base. Comme pour la plupart des Lamiacées, le fruit est un tétrakène. Ce dernier est de couleur brune.

Organe distillé : Rameaux

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide limpide très fluide

Couleur : incolore à jaune pâle

Odeur : fraîche, aromatique, puissante, notes camphrées

Principaux constituants :

1.8 cinéole : 39.0 – 57.7%

Camphre : 7.4 – 14.9%

α -pinène : 9.6 – 12.7%

β -pinène : 5.7 – 7.8%

Propriétés principales et exemples d'utilisation :

Mucolytique, anti-catarrhale, expectorante : rhumes, bronchites, otites, sinusites...

Antibactérienne puissante : cystites

Antifongique : candidoses

Stimulante, tonique musculaire : fatigue, surmenage

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité :

Neurotoxicité due à la présence de camphre : diminue le seuil épiléptogène, contre-indiqué chez les enfants de moins de 6ans. Déconseillé chez les épiléptiques.

Présence de 1.8 cinéole : ne pas diffuser ou faire d'inhalation en cas d'asthme ou de dessèchement de la cornée.

2. Etude *in vivo*

The effect of volatile oil mixtures on the performance and ilio-caecal microflora of broiler chickens. Cetin et al. 2016 (89) : Confère II.F.2, Tableau 11

3. Analyse des résultats

Confère II.F.3 : **Cette étude ne met pas en évidence d'effet potentiellement « bifidogène » de l'HE de Romarin.**

H. Thym à thymol

1. Présentation (81)(104)(78)(90)



Figure 18 - Planche botanique *Thymus vulgaris* L. via www.wikipedia.org

Nom latin : *Thymus vulgaris* L. , *Thymus zygis* L.

Famille botanique : *Lamiaceae*

Origine géographique : France, Espagne

Description botanique : Sous-arbrisseau de 10-30 cm, d'un vert blanchâtre ou grisâtre, très aromatique. Les tiges sont ligneuses, dressées ou ascendantes, non radicales, tortueuses, et forment un petit buisson très serré. Les feuilles sont petites, lancéolées, rhomboïdales ou linéaires, obtuses, enroulées par les bords, non ciliées à la base. Leur face inférieure est recouverte de poils denses et courts. Les fleurs sont rosées ou blanchâtres, globuleuses. Le calice est velu, en tube et un peu bossu en avant à la base.

Organe distillé : sommités fleuries

Caractères organoleptiques :

Aspect : liquide mobile limpide

Couleur : jaune clair

Odeur : puissante, typique de l'herbe aromatique

Principaux constituants :

Thymol 48,3 - 62,5%

p-Cymène 7,2 - 18,9%

Carvacrol 5,5 - 16,3%

γ-Terpinène 5,2 - 6,4%

Propriétés principales et exemples d'utilisation :

Anti-infectieux à large spectre

Digestive : carminative, apéritive

Infections intestinales

Stimulant immunitaire

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité :

Précautions d'emploi de la voie orale : anticoagulants (inhibe la coagulation sanguine), intervention chirurgicale majeure, ulcère gastrique, hémophilie, et tout autre troubles de la coagulation, ou présence de plaie susceptible de saigner.

2. Etudes *in vivo*

Tableau 12 - Effect of thyme essential oil and selenium on intestine integrity and antioxidant status of broilers. Placha et al. 2014 (105)

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|---|---|--|
| <p><i>Thymus zygis</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - p-cymène 0,01 mg/kg - Thymol 0,08 mg/kg | <p>Poulets de chair</p> <p>192 poussins d'1 jour, mâles et femelles</p> | <p>Les 192 poussins sont répartis au hasard dans 4 groupes de 48 individus (composés chacun de 6 réplicats de 8 poulets).</p> <p>L'expérimentation se déroule sur 5 semaines. Les poulets vont suivre différents régimes (de démarrage de J1 à J7 ; de croissance de J8 à J21 ; de finition de J22 à J35), qui sont formulés pour fournir un régime nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation de suppléments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + 500 mg/kg d'HE de thym - Un groupe recevant le RB + 400 mg/kg de Sélénium - Un groupe recevant le RB + 500 mg/kg d'HE de thym + 400 mg/kg de Sélénium <p>A la fin de l'expérience, 4 poulets de chaque réplicat (soit 24 individus en tout) sont sélectionnés parmi ceux ayant le meilleur état physique et de santé, et sacrifiés. Des échantillons de caecum et de gros intestin sont prélevés, afin d'évaluer les groupes bactériens suivants : <i>Enterococcus</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp. , coliformes, <i>Enterobacteriaceae</i>, et bactéries lactiques.</p> | <p>Diminution significative des taux de Staphylocoques à coagulase négative et des bactéries lactiques au niveau du caecum dans le groupe recevant l'HE de thym + le sélénium par rapport au groupe contrôle.</p> <p>Diminution significative des taux d'<i>Enterobacteriaceae</i> au niveau du gros intestin dans le groupe recevant l'HE de thym + le sélénium par rapport au groupe contrôle.</p> <p><u>Conclusion : pas d'effet de l'HE seule, mais devient potentiellement délétère pour les bactéries lactiques caecales quand elle est associée au sélénium.</u></p> |

Tableau 13 - Effect of thyme oil on small intestine integrity and antioxidant status, phagocytic activity and gastrointestinal microbiota in rabbits. Placha et al. 2013 (106)

| HUILE ESSENTIELLE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|--|---|---|
| <p><i>Thymus zygis</i> L. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - p-cymène 0,01 mg/kg - Thymol 0,08 mg/kg - Carvacrol 0,01 mg/kg | <p>Lapins 24 individus mâles âgés de 35 jours.</p> | <p>L'expérimentation se déroule sur 42 jours, pendant lesquels les lapins ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture.</p> <p>Les 24 lapins sont répartis au hasard dans 2 groupes de 12 individus chaque.</p> <p>L'alimentation de base est formulée pour fournir un profil nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation de l'huile essentielle de Thym :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + 500 mg/kg d'HE de Thym <p>Des échantillons fécaux (mélange, n = 5 dans chaque groupe) ont été prélevés aux jours 21 et 42 de l'expérience. De plus, 3 animaux de chaque groupe ont été sacrifiés les mêmes jours et des échantillons de caecaux ont été prélevés pour évaluer certaines populations microbiennes choisies : <i>Enterococcus</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp., coliformes, <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Clostridium</i>-like sp., et bactéries lactiques.</p> | <p>En général, les numérations bactériennes dans le <i>caecum</i> étaient inférieures à celles des échantillons fécaux.</p> <p>Les divergences observées ne sont pas significatives.</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : pas d'effet sur les bactéries lactiques.</u></p> |

3. Analyse

Ces deux études ont été réalisées par la même équipe, sur deux espèces différentes : le poulet et le lapin.

Article 1 – Placha *et al.* 2014 (105)

Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'impact de l'ajout de Sélénium et/ou d'huile essentielle de thym au régime de base de poulets de chair. Les auteurs ont évalué l'intégrité de la paroi duodénale, le statut antioxydant ainsi que certains paramètres immunologiques des poulets, dont l'état de leur flore intestinale.

Au niveau du microbiote intestinal, on note une diminution significative du nombre de bactéries lactiques probiotiques caecales dans le groupe recevant le mélange HE + sélénium, mais aucun impact de la prise de l'HE seule. Au niveau du gros intestin, la prise d'HE seule ou en mélange n'impacte pas le nombre de bactéries lactiques.

Cette étude ne permet donc pas de mettre en évidence un potentiel effet « bifidogène » de l'HE de thym, celle-ci devenant possiblement délétère pour la flore bénéfique lorsqu'associée à une prise de sélénium.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée sur l'animal et non sur l'homme ;
- La composition exacte de l'HE de *Thymus zygis* L. n'est pas connue, mais les proportions données pour le p-cymène et le thymol ne correspondent pas à celles de référence ;
- Pas de comparaison à la prise d'un probiotique ;
- La quantité exacte d'HE consommée par chaque individu n'est pas connue ;
- Pas d'indication quant à la manière dont l'HE est incorporée dans l'alimentation ;
- Les poulets abattus à la fin de l'étude sont sélectionnés selon leur état de santé : pas de randomisation ;
- Le dénombrement bactérien concerne un nombre très restreint de genres, et ne permet pas l'identification des espèces ; le terme « bactéries lactiques » est vague.

On remarquera de plus que cette étude, faite dans le but de trouver des alternatives aux antibiotiques anciennement utilisés comme promoteurs de croissance, ne compare pas les résultats obtenus à un antibiotique de référence, ce qui aurait pu être intéressant pour les auteurs.

Article 2 – Placha et al. 2013 (106)

Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'impact de la consommation d'HE de thym chez des lapins, en se basant sur plusieurs critères : l'intégrité de la paroi duodénale, la mesure du statut antioxydant, l'activité de phagocytose, ainsi que l'état du microbiote fécal et caecal.

En ce qui concerne l'analyse du microbiote, **les résultats obtenus ne sont pas significatifs et ne permettent donc pas de mettre en évidence un effet potentiellement « bifidogène » de l'HE de thym.**

Limites de l'étude :

- Etude réalisée sur l'animal et non sur l'homme
- La composition exacte de l'HE de *Thymus zygis* L. n'est pas connue, mais les proportions données pour le p-cymène, le thymol et le carvacrol ne correspondent pas à celles de référence
- Pas de comparaison à la prise d'un probiotique
- La quantité exacte d'HE consommée par chaque individu n'est pas connue
- Pas d'indication quant à la manière dont l'HE est incorporée dans l'alimentation
- Le dénombrement bactérien concerne un nombre très restreint de genres, et ne permet pas l'identification des espèces ; le terme « bactéries lactiques » est vague

III. LES MOLÉCULES ISOLÉES

Parmi les vingt-trois études précliniques retrouvées, quatre d'entre-elles concernent des molécules isolées retrouvées en plus ou moins forte concentration dans les huiles essentielles. Après une brève présentation de la molécule ainsi que de ses sources principale (en lien avec les HE potentiellement bénéfiques pour la flore répertoriées dans mes recherches préliminaires), les études seront présentés sous forme de tableau puis analysées afin de conclure sur un effet « bifidogène » ou non de ces constituants.

A. Mélange thymol + cinnamaldéhyde

1. Profil des molécules

a) Thymol (78)

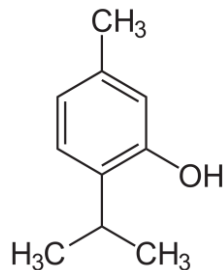


Figure 19 - Structure du thymol

Synonymes : 2-Isopropyl-5-methylphénol ; 2-(1-Méthylethyl)-5-methylphénol ; ρ -Cymène-3-ol ; camphre de thym

Dénomination systématique : 1-Hydroxy-2-méthylethyl-5-methylbenzène

Classe : Phénol

Sources d'intérêt majoritaires et concentration (>10%) :

HE de *Thymus* :

Thymus zygis L. (thymol CT) : 30,9 – 74%

Thymus zygis L. (thymol/carvacrol CT) : 25,5%

Thymus vulgaris L. (thymol CT) : 48,3 – 62,5%

Thymus serpyllum L. : 16,7 – 25,9%

HE d'Ajowan *Trachyspermum ammi* L. : 36,9 – 53,8%

Remarques : le thymol est un phénol substitué, ce qui en fait un acide faible potentiellement corrosif pour les tissus biologiques. Il est un isomère du carvacrol.

Pharmacocinétique : le pic plasmatique de thymol (retrouvé sous forme sulfatée) est obtenu 2 heures après l'administration par voie orale. La demi-vie est de 10,2 heures. Le thymol est excrété dans les urines sous forme de glucuro- et sulfo-conjugués principalement, mais on retrouve également des traces de thymoquinol sulfate et de thymol libre.

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité : Cf. celles de l'HE de Thym

b) Cinnamaldéhyde (78)

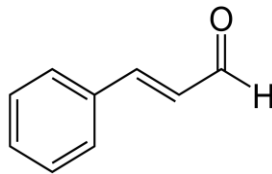


Figure 20 - Structure du cinnamaldéhyde

Synonymes : Cinnamal ; Aldéhyde cinnamique ; β -phénylacroléine

Dénomination systématique : 3-phényl-2-propenal

Classe : Phénylpropénoïde aldéhyde

Sources d'intérêt majoritaires et concentration (>10%) :

HE de Cannelle de Ceylan (écorce)

Cinnamomum verum J. Presl (syn. *C. zeylanicum* Blume) écorce : 63.1 – 75.7%

HE de Cannelle de Chine (écorce et feuille)

Cinnamomum cassia (syn. *C. aromaticum* L.)

Ecorce : 73.2 – 89.4%

Feuille : 54.6 – 90.1%

Pharmacocinétique : le cinnamaldéhyde se distribue principalement dans le tractus gastro-intestinal (75 – 85%) après administration orale à des rats. Après 30 à 60 minutes, on en retrouve également de petites quantités dans le sang (env. 2%), les muscles (env. 2%), le foie (env. 1%), les reins (env. 0,3%) et le tissu adipeux (env. 0,2%). La voie de métabolisation principale est la beta oxydation en acide benzoïque. L'acide benzoïque est

ensuite conjugué à un acide glucuronique ou à une glycine, pour donner de l'acide hippurique. Les métabolites excrétés dans les urines sont l'acide hippurique (81,6 – 84,8%), l'acide benzoïque (3,4 – 5,1%) et l'acide cinnamique (1,0 – 1,6%).

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité de l'HE de Cannelle de Ceylan :

Précautions d'emploi de la voie orale : patients diabétiques sous traitement (le cinnamaldéhyde fait diminuer la concentration sanguine de glucose de façon dose-dépendante chez les rats, et une prise de 20mg/kg/j augmente l'insulinémie) ; prise d'anticoagulants (antiagrégant plaquettaire *in vitro* et *in vivo*), intervention chirurgicale majeure, ulcère gastrique, hémophilie, et tout autre trouble de la coagulation, ou présence de plaie susceptible de saigner.

Autres : contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes

Dose maximum journalière par voie orale pour un adulte : 200mg

2. Etudes *in vivo*

Tableau 14 - The effect of essential oils on performance, immunity and gut microbial population in weaner pigs. Li et al. 2012 (107)

| MOLECULES TESTEES | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Thymol - Cinnamaldéhyde | <p>Porcelets sevrés 240 individus, mâles castrés et femelles, âgés de 36 jours</p> | <p>L'expérience se déroule sur 35 jours, pendant lesquels les porcelets ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture.</p> <p>Les 240 sujets sont répartis au hasard dans 4 groupes, composés de 6 réplicats de 10 individus chaque.</p> <p>L'alimentation de base est formulée pour fournir un profil nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation du mélange commercial à base d'huiles essentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + 50 mg/kg du mélange commercial - Un groupe recevant le RB + 100 mg/kg du mélange commercial - Un groupe recevant le RB + 150 mg/kg du mélange commercial <p>Le mélange commercial est constitué de 18% de molécules actives, les principales étant le thymol et le cinnamaldéhyde, encapsulées dans une matrice de maltodextrine afin de les stabiliser.</p> <p>A la fin de l'expérience, des échantillons fécaux issus de 3 porcelets ayant un poids corporel similaire par réplicats (soit 18 porcelets par groupe de traitement) sont prélevés pour déterminer le nombre d'<i>E.coli</i> et de <i>Lactobacillus</i>.</p> | <p>Augmentation significative du nombre de lactobacilles dans les fèces par rapport au groupe contrôle, à partir d'une dose de complément reçue de 100mg/kg.</p> <p>Diminution significative du nombre d'<i>E.coli</i> dans les fèces par rapport au contrôle dès 50mg/kg de complément.</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : effet bénéfique sur les lactobacilles.</u></p> |

Tableau 15 - The effect of feeding essential oils on broiler performance and gut microbiota. Tiihonen et al. 2010 (108)

| MOLECULES TESTEES | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Thymol (15mg/kg) - Cinnamaldéhyde (5mg/kg) | Poulets de chair 720 individus mâles | <p>L'expérimentation dure 42 jours, pendant lesquels les poussins ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture. Les 720 individus sont répartis de façon aléatoire dans 2 groupes, contenant chacun 12 réplicats de 30 poussins. 2 régimes de démarrage (de J1 à J21) et de finition (de J22 à J42) sont préparés, formulés pour fournir un profil nutritionnel similaire à chaque groupe, à l'exception de l'utilisation du mélange de molécules :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle recevant le régime de base (RB) - Un groupe recevant le RB + thymol et cinnamaldéhyde aux doses respectives de 14,0 mg/kg et 3,7 mg/kg pour le régime de démarrage ; 14,3 mg/kg et 4,9 mg/kg pour le régime de finition. <p>Les molécules actives sont incorporées à une matrice de maltodextrine. Le mélange est introduit directement à l'alimentation de base.</p> <p>A J20 et J41, 1 oiseau de chaque réplicat (soit 12 oiseaux par groupe de traitement) est sacrifié, et le contenu caecal et iléal est récupéré. Sur les 12 échantillons recueillis, le digesta d'un poussin sur deux a été regroupé en un seul échantillon, ce qui a donné 6 échantillons de digesta répliqués, par traitement et par jour d'analyse.</p> <p>Sur ces échantillons ont été dénombrés les bactéries totales, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Clostridium perfringens</i>, <i>E.coli</i>, les bifidobactéries et lactobacilles.</p> | <p>Aucune variation significative du nombre de bactéries entre le groupe contrôle et le groupe traité, au 20^{ème} et 41^{ème} jour d'expérimentation.</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : pas d'effet sur les lactobacilles et bifidobactéries.</u></p> |

Tableau 16 - Effects of essential oil supplementation of a low-energy diet on performance, intestinal morphology and microflora, immune properties and antioxidant activities in weaned pigs. Zeng et al. 2015 (109)

| MOLECULES TESTEES | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|---|---|--|--|
| <p>Mélange commercial contenant au moins 4,5% de cinnamaldéhyde et 13,5% de thymol.</p> | <p>Cochons sevrés 144 individus, sevrés à 28 jours de vie</p> | <p>L'expérimentation dure 28 jours, pendant lesquels les porcelets ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et à la nourriture. Les 144 individus sont répartis de façon aléatoire dans 3 groupes, contenant chacun 12 réplicats de 4 porcelets (soit 48 porcelets par groupe de traitement).</p> <ul style="list-style-type: none"> - PC : groupe contrôle (+) recevant un régime de base (3400 kcal/kg) - NC : groupe contrôle (-) recevant un régime basses calories (3250 kcal/kg) - HE : groupe recevant le régime basse calorie + mélange commercial à hauteur de 0,025% (soit 25000 mg/kg) <p>A J29, les 18 porcs (1 porc choisi au hasard dans 6 des 12 enclos de chaque groupe de traitement) sont sacrifiés pour collecte du digesta contenu dans le caecum, le côlon et le rectum.</p> <p>Sur ces échantillons ont été dénombrés les aérobies et anaérobies totaux, les lactobacilles et <i>E.coli</i>.</p> | <p>Aucune différence significative observée entre les différents traitements dans le caecum.</p> <p>Dans le côlon, tendance à la diminution du nombre d'E.coli et à l'augmentation du nombre de lactobacilles dans le groupe HE par rapport aux groupes PC et NC.</p> <p>Dans le rectum, diminution significative du taux d'E. Coli et d'anaérobies totaux ainsi qu'une tendance à l'augmentation des lactobacilles, dans le groupe HE par rapport aux groupes PC et NC.</p> <p><u>Conclusion : pas d'effet significatif sur les lactobacilles.</u></p> |

3. Analyses

Article 1 – Li et al. 2012 (107)

Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'impact de la prise d'un complément alimentaire à base de molécules dérivées d'huiles essentielles sur la croissance, les paramètres immunitaires et le microbiote de porcelets sevrés.

En ce qui concerne le microbiote, les auteurs montrent une augmentation significative du nombre de lactobacilles dans les fèces pour une dose de complément apportée supérieure ou égale à 100mg par kilo de nourriture.

Cette étude met donc en évidence un effet potentiellement « bifidogène » du thymol et du cinnamaldéhyde en association.

Il est intéressant de noter ici que les molécules actives sont encapsulées afin de les protéger, ce qui est susceptible de modifier la pharmacocinétique et donc d'influer sur les résultats.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu, le cinnamaldéhyde ayant une dose maximale journalière par voie orale à respecter ;
- La composition exacte du mélange commercial n'est pas connue ;
- La flore fécale n'est pas exactement assimilable à la flore intestinale.

On remarquera de plus que cette étude, faite dans le but de trouver des alternatives aux antibiotiques anciennement utilisés comme promoteurs de croissance, ne compare pas les résultats obtenus à un antibiotique de référence, ce qui aurait pu être intéressant pour les auteurs.

Article 2 – Tiihonen et al. 2010 (108)

Le but de la présente étude était d'étudier l'effet d'un mélange spécifique d'huiles essentielles, comprenant du thymol et du cinnamaldéhyde dans une matrice de maltodextrine, sur la croissance, l'immunité, ainsi que sur le microbiote intestinal de poussins de chair à deux instants différents.

Concernant le microbiote, les résultats de la numération bactérienne ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative entre le groupe contrôle et le groupe traité, bien que les auteurs annoncent une augmentation des taux de *Lactobacillus* et d'*E.coli* au 41^{ème} jour.

Ainsi, cette étude ne met pas en évidence d'effet potentiellement « bifidogène » du thymol et du cinnamaldéhyde en association.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu, le cinnamaldéhyde ayant une dose maximale journalière par voie orale à respecter.

Comme pour l'étude précédente, on peut regretter que les auteurs n'aient pas comparé l'efficacité de leur complément à base d'huiles essentielle à celle d'un antibiotique de référence.

Article 3 – Zeng et al. 2015 (109)

Cette expérience visait à évaluer les effets de la supplémentation en huiles essentielles d'un régime alimentaire pauvre en calories sur les performances, la digestibilité apparente des nutriments, le potentiel antioxydant, les propriétés immunitaires, la morphologie de l'intestin grêle et la microflore intestinale chez des porcelets sevrés.

Concernant le microbiote, les résultats de la numération bactérienne effectuée sur les contenus du caecum, du côlon et du rectum montrent une tendance à l'augmentation des populations de lactobacilles dans le groupe recevant les molécules actives par rapport aux deux groupes contrôle. Les différences observées entre les groupes ne sont cependant pas significatives.

Ainsi, cette étude ne met pas en évidence d'effet potentiellement « bifidogène » du thymol et du cinnamaldéhyde en association.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu, le cinnamaldéhyde ayant une dose maximale journalière par voie orale à respecter ;
- La composition exacte du mélange commercial n'est pas connue.

Comme pour les études précédentes, on peut regretter que les auteurs n'aient pas comparé l'efficacité de leur complément à base d'huiles essentielle à celle d'un antibiotique de référence.

B. Mélange carvacrol + thymol

1. Profil des molécules

a) Carvacrol (78)

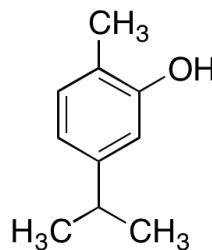


Figure 21 - Structure du carvacrol

Synonymes : Antioxine ; ρ -Cymen-2-ol ; 2-Hydroxy- ρ -Cymène ; Isothymol

Dénomination systématique : 2-Methyl-5-(1-methylethyl)phénol

Classe : phénol monoterpénoïde

Sources d'intérêt principales et concentration (>10%) :

HE d'Origan *Origanum vulgare* L. : 61,6 – 83,4%

HE de Marjolaine à coquilles *Origanum marjorana* L. :

CT carvacrol : 76,4 – 81,0%

CT linalool : 23,3%

HE de Sarriette des Montagnes *Satureja Montana* L. : 46,5 – 75,0%

HE de Thymus :

Thymus vulgaris L. (carvacrol CT) : 41,8%

Thymus vulgaris L. (thymol CT) : 5,5 – 16,3%

Thymus zygis L. (carvacrol CT) : 43,9%

Thymus serpyllum L. : 15,6 – 27,8%

HE d'Ajowan *Trachyspermum ammi* L. : 1,0 – 16,4%

Remarques: le carvacrol est un phénol substitué, ce qui en fait un acide faible potentiellement corrosif pour les tissus biologiques. Il est un isomère du thymol.

Pharmacocinétique: le carvacrol est rapidement excrété dans les urines sous forme d'un alcool tertiaire obtenu par oxydation du groupe isopropyl.

Précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité: cf. celles de l'HE d'Origan

b) Thymol (confère III.A.1.a))

2. Etude *in vivo*

Tableau 17 - A carvacrol–thymol blend decreased intestinal oxidative stress and influenced selected microbes without changing the messenger RNA levels of tight junction proteins in jejunal mucosa of weaning piglets. Wei et al. 2017 (110)

| MOLECULE TESTEE | SUJETS | PROTOCOLE ET PARAMETRES D'EVALUATION | RESULTATS |
|--|---|---|--|
| <p>Mélange thymol – carvacrol en proportions 1 : 1</p> | <p>Porcelets en sevrage 120 cochons des deux sexes</p> | <p>L'expérimentation se déroule jusqu'au 28^{ème} jour de vie des porcelets. Pendant toute la durée de l'expérience, ils ont accès <i>ad libitum</i> à l'eau et la nourriture. Le sevrage est fait au 21^{ème} jour de vie. La supplémentation en complément se fait pendant 14 jours.</p> <p>Les 120 individus sont répartis en 2 groupes, composés chacun de 6 réplicats de 10 cochons.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un groupe contrôle recevant le régime basal (RB) - Un groupe recevant le RB + un mélange de 50 mg/kg de nourriture de carvacrol et de 50 mg/kg de nourriture de thymol <p>Les molécules actives sont ajoutées à l'alimentation sous forme encapsulée.</p> <p>Juste avant la séparation d'avec leur mère (21^{ème} jour de vie), 6 porcelets du groupe contrôle (donc 1 par réplicat) sont sacrifiés. Le jéjunum et son contenu sont prélevés pour les analyses pré-sevrage.</p> <p>La même procédure est réalisée au 28^{ème} jour de vie, dans les deux groupes de traitement (6 porcelets de chaque groupe sont sacrifiés).</p> <p>Sont dénombrées les populations d'<i>E.coli</i>, d'<i>Enterococcus faecalis</i> et de <i>Lactobacillus</i>.</p> | <p>Le taux de lactobacilles dans le groupe sevré ayant reçu les molécules actives est significativement supérieur à celui du groupe contrôle sevré.</p> <p>De plus, le taux de lactobacilles retrouvé dans le groupe sevré traité est comparable à celui retrouvé chez les porcelets non-sevrés (n'ayant pas eut de supplémentation en composés aromatiques).</p> <p style="text-align: center;"><u>Conclusion : effet bénéfique du mélange thymol-carvacrol sur les lactobacilles.</u></p> |

3. Analyse

Le but de cette étude était d'étudier l'effet d'un mélange d'aliments contenant du carvacrol et du thymol sur l'état redox intestinal, certaines populations microbiennes et l'état de la barrière intestinale chez des porcelets en sevrage. En effet, le sevrage est un traumatisme qui provoque un stress social, environnemental et alimentaire chez les cochons, et contribue à diminuer leur performance.

En ce qui concerne la flore jéjunale, le taux de lactobacilles dans le groupe sevré ayant reçu les molécules actives est significativement supérieur à celui du groupe contrôle sevré.

De plus, il est intéressant de constater que le taux de lactobacilles retrouvé dans le groupe sevré traité est comparable à celui retrouvé chez les porcelets non-sevrés (n'ayant pas eut de supplémentation en composés aromatiques).

Ainsi, cette étude met en évidence un potentiel effet « bifidogène » du thymol et du carvacrol en association.

Limites de l'étude :

- Etude réalisée chez l'animal et non chez l'homme ;
- Pas de comparaison à l'administration d'un probiotique ;
- On ne connaît pas la dose exacte d'HE reçue par chaque individu ;
- La composition exacte du mélange commercial n'est pas connue.

IV. LES MÉLANGES D'HUILES ESSENTIELLES ET/OU DE MOLÉCULES ACTIVES

A. Présentation

Enfin, parmi les vingt-trois études précliniques retrouvées lors de mon travail de recherche, dix d'entre-elles concernaient des mélanges – plus ou moins complexes – d'huiles essentielles et/ou de molécules actives. Il est ici impossible de tirer des conclusions quand à l'efficacité d'une huile par rapport à une autre. Les études seront donc présentées succinctement et leurs résultats donnés sous forme d'un tableau récapitulatif global (Tableau 18) présenté ci-après. Les études ont été classées par ordre chronologique, en fonction de l'espèce étudiée (soit : le poulet de chair, le cochon puis le rat). Les études donnant des résultats positifs (même partiellement) sont présentées grisées dans le Tableau 18.

B. Analyse

Sur les 10 études répertoriées :

- 6 portaient sur les poulets de chair, dont 2 ont donné des résultats au moins partiellement positifs ;
- 3 portaient sur les porcelets (sevrés ou en sevrage), les 3 ayant donné des résultats au moins partiellement positifs ;
- 1 portait sur des ratons, et a donné des résultats au moins partiellement positifs.

Nous pouvons constater que :

- Toutes les études répertoriées sur le cochon et le raton montrent un bénéfice à l'utilisation des HE en soutien de la flore (contre 1/3 seulement des études faites sur les poulets) ;
- L'HE d'Origan est utilisé dans 6 études au total, dont 3 sont positives.

Il n'est pas possible de tirer une conclusion générale de ces résultats, ou de comparer entre elles les études, celles-ci étant trop disparates que ce soit au niveau des modes opératoires, des espèces étudiées, ou de la composition des compléments alimentaires utilisés.

Tableau 18 - Tableau récapitulatif des études in vivo recensées sur les mélanges d'huiles essentielles et/ou de molécules actives

| COMPOSITION DU COMPLEMENT ALIMENTAIRE | DOSE APPORTEE AU REGIME DE BASE EN MG/KG | SUJETS ETUDIES - PROTOCOLE | MODE D'ADMINISTRATION DES COMPLEMENTS | REPOSE MESUREE SUR LES LACTOBACILLES ET/OU BIFIDOBACTERIES | REFERENCE |
|--|--|--|---------------------------------------|--|-------------------------------|
| Mélange contenant au moins 29% d'ingrédients actifs, dont du thymol en majorité. | 25/50 | <p>Poulets de chair</p> <p>Etude de 35 jours, sur 168 individus</p> <p>6 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antibiotique (ATB) - Acide lactique (AL) - 25ppm du mélange (MHE25) - 25ppm du mélange + acide lactique (MHE25+AL) - 50ppm du mélange (MHE50) - 50ppm du mélange + acide lactique (MHE50+AL) <p>Analyses microbiologiques faites sur le contenu iléal.</p> | Non précisé | Aucun effet des traitements sur les populations de lactobacilles iléales. | Jang <i>et al.</i> 2004 (111) |
| Mélange commercial composé d'HE de Thym (carvacrol et thymol), Origan, Ail, Anis et Fenouil. | 1000 | <p>Poulets de chair</p> <p>Etude de 42 jours, sur 200 individus</p> <p>5 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle négatif (NC) - Antibiotique (ATB) - Mélange d'HE (MHE) - Acide humique (H) - Mélange d'HE + acide humique (MHE+H) <p>Analyses microbiologiques réalisées sur des échantillons d'iléum et de caecum.</p> | Non précisé | Aucune différence significative des taux de lactobacilles entre les groupes MHE et MHE+H par rapport au groupe NC. | Aksu <i>et al.</i> 2009 (112) |
| HE d'Origan, HE d'Anis et poudre de zestes d'agrumes | 125 | <p>Poulets de chair</p> <p>Etude de 42 jours, sur 240 individus</p> <p>3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle négatif (NC) - Antibiotique (ATB) - Mélange d'HE (MHE) <p>Analyses microbiologiques faites sur le contenu jéjunal.</p> | Non précisé | Aucune différence significative entre les taux de lactobacilles du groupe MHE et ceux des autres groupes. | Hong <i>et al.</i> 2012 (113) |

| | | | | | |
|---|-------------|--|---|--|---|
| <p>Mélange contenant au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10% thymol - 0.5% eugénol - 0.05% pipérine | 30 | <p>Poulets de chair</p> <p>Etude de 56 jours, sur 180 individus</p> <p>3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle négatif (NC) - Thymol (T) - Mélange d'HE (MHE) <p>Analyses microbiologiques faites sur le contenu jéjunal et caecal.</p> | Non précisé | <p>Augmentation significative du nombre de bactéries lactiques (LAB) caecales dans le groupe MHE par rapport aux groupes NC et T.</p> <p>Aucun effet des traitements sur les LAB iléales.</p> | Giannenas <i>et al.</i> 2014 (114) |
| <ul style="list-style-type: none"> - 56,25% HE d'origan (<i>Origanum onites</i> L.), - 28,75% HE de girofle (<i>Syzygium aromaticum</i> L.) - 15,0% HE de cumin (<i>Cuminum cyminum</i> L.) | 300 | <p>Poulets de chair</p> <p>Etude de 42 jours, sur 480 individus</p> <p>4 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle négatif (NC) - Acides organiques (AO) - Mélange d'HE (MHE) - Acides organiques + mélange d'HE (AO+MHE) <p>Analyses microbiologiques réalisées sur le contenu iléal.</p> | Le mélange d'HE a été ajouté à une quantité d'huile de soja et homogénéisé, puis pulvérisé dans du son de blé avant d'être incorporé au régime de base des poulets. | Aucun impact des traitements sur les populations de lactobacilles iléales. | Basmacioğlu -Malayoğlu <i>et al.</i> 2016 (115) |
| <p>Mélange en concentration égale d'HE de Fenouil, de Romarin et d'Origan</p> | 100/200/400 | <p>Poulets de chair</p> <p><i>(analyse complète et description de l'étude retrouvées dans le Tableau 11)</i></p> | Non précisé | Augmentation significative du nombre de lactobacilles dans les fèces du groupe VOM3 recevant 400 mg/kg du mélange. Aucun effet des concentrations inférieures. | Cetin <i>et al.</i> 2016 (89) |
| <p>Mélange composé de 5% (masse/masse) de carvacrol (<i>Origanum</i> spp.), 3% de cinnamaldéhyde (<i>Cinnamomum</i> spp.) et 2% d'oléorésine de Capsicum (<i>Capsicum annum</i> L.) dans un véhicule gras inerte représentant les 90% restants.</p> | 300 | <p>Cochons sevrés précocement</p> <p>Etude de 21 jours, sur 32 individus</p> <p>4 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle négatif (NC) - Antibiotique (ATB) - Butyrate de sodium (BS) - Mélange d'HE (MHE) <p>Analyses microbiologiques réalisées sur des prélèvements de digesta jéjunal et caecal.</p> | Non précisé | <p>Aucune différence significative entre les 4 groupes de traitement au niveau de la flore jéjunale.</p> <p>Augmentation significative des taux de lactobacilles et du rapport lactobacilles/entérobactéries dans le caecum du groupe MHE par rapport aux groupes NC et ATB.</p> | Castillo <i>et al.</i> 2006 (116) |

| | | | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| <p>Mélange composé entre autre de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 27,8g d'HE d'Anis vert <i>Pimpinella anisum</i> L. - 12,5g d'HE de Girofle <i>Syzygium aromaticum</i> L. - 46g d'HE de menthe <i>Mentha arvensis</i> L. | <p>300</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 mg/kg trans-anethole - 1,39 mg/kg eugénol - 7,73 mg/kg menthol | <p>Cochons sevrés</p> <p>Etude de 42 jours, sur 300 individus</p> <p>2 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle négatif (NC) - Mélange d'HE (MHE) <p>Analyses microbiologiques réalisées sur le contenu de l'intestin grêle (iléum) et du colon.</p> | <p>Ajouté sous forme pulvérisée au régime de base.</p> | <p>Augmentation significative du nombre de lactobacilles coliques dans le groupe MHE par rapport au groupe NC.</p> | <p>Maenner <i>et al.</i> 2011 (117)</p> |
| <p>Mélange composé d'HE d'origan (<i>Origanum vulgare</i> L.), d'anis (<i>Pimpinella anisum</i> L.), d'écorces d'orange (<i>Citrus sinensis</i> L.) et de chicorée (<i>Cichorium intybus</i> L.).</p> <p>Principaux actifs : monoterpènes phénoliques, carvacrol, anéthol flavonoïdes.</p> | <p>12 500</p> | <p>Cochons sevrés</p> <p>Etude de 28 jours, sur 48 individus</p> <p>4 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle négatif (NC) - Antibiotique (ATB) - Resvératrol (R) - Mélange d'HE (MHE) <p>Analyses microbiologiques réalisées sur les fèces à J7, J14, J21 et J28</p> | <p>Non précisé</p> | <p>Augmentation significative des taux de lactobacilles fécaux dans le groupe MHE par rapport aux autres groupes, aux analyses de J28 seulement.</p> <p>Pour les autres essais de J7, J14 et J21, aucune différence mise en évidence.</p> | <p>Ahmed <i>et al.</i> 2012 (118)</p> |
| <p>Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.) et Carvi (<i>Carum carvi</i> L.)</p> <p>Proportions 1,8 : 1</p> | <p>75 (doses en mg/kg de poids corporel)</p> | <p>Ratons</p> <p>Etude de 7 jours, sur 54 individus</p> <p>3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rats séparés de leur mère, contrôle négatif (NC) - Rats séparés de leur mère recevant le mélange (MHEA) - Rats non séparés de leur mère recevant le mélange (MHEB) <p>Analyses microbiologiques réalisées sur des échantillons fécaux, prélevés à J1 (avant le début du traitement expérimental) et J8 (après le traitement expérimental).</p> | <p>HE mélangées avec des triglycérides extraits de l'huile de palme.</p> <p>Gavage quotidien des ratons.</p> | <p>Création d'une dysbiose chez les ratons séparés de leur mère.</p> <p>On note une augmentation significative de l'abondance relative du genre <i>Bifidobacterium</i> chez les ratons séparés de leur mère ayant reçu le mélange d'HE (MHEA).</p> <p>En revanche, les ratons non manipulés voient une diminution significative de l'abondance des bidfidobactéries après traitement par le mélange (MHEB).</p> | <p>Botschuijver <i>et al.</i> 2018 (119)</p> |

Discussion

Les résultats observés dans les études précédentes sont difficiles à interpréter, car les protocoles sont plus ou moins variables selon les auteurs, et les analyses de la flore commensale ne sont pas standardisées. Ainsi, les résultats ne sont pas les mêmes en fonction que l'on s'intéresse à la flore iléale, jéjunale, caecale ou fécale.

Le métabolisme digestif des huiles essentielles, comme mis en évidence *in vivo* et *in vitro* par Michiels *et al.* en 2008 (120) n'est pas toujours pris en compte. Cette étude portait sur le carvacrol, le thymol, l'eugénol et le trans-cinnamaldéhyde. Les auteurs ont montré que les HE étaient principalement et presque complètement absorbées dans l'estomac et l'intestin grêle proximal du cochon. Cela fait qu'en pratique, il n'en resterait qu'une faible proportion à atteindre le côlon, là où la population bactérienne est la plus dense. Les simulations de digestion réalisées *in vitro* montrent de plus que l'on peut s'attendre à une forte dégradation des composés actifs restant dans les segments digestifs distaux (caecum). Cette observation pourrait expliquer le fait que dans certaines des études analysées, on ne note aucun effet des HE ajoutées telles quelles à l'alimentation. Des études complémentaires *in vivo* sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Cela pourrait justifier le fait de développer des formes encapsulées gastrorésistantes pour délivrer les HE au niveau intestinal distal.

Pour les études montrant un impact positif des HE sur la flore commensale bifide, nous ne savons pas encore dire si ce résultat est du à un effet direct des HE stimulant la croissance des lactobacilles et/ou bifidobactéries, ou bien à une modulation d'autres germes (bactériens ou fongiques) qui favoriserait le développement des bactéries probiotiques (119).

Plusieurs des études analysées portaient sur des molécules actives isolées issues de l'aromathérapie. Il ne faut pas oublier que l'action d'une HE est obtenue par la synergie d'action entre les différents constituants. Ainsi, les résultats obtenus à partir de ces molécules prises individuellement ne sont pas extrapolables à ceux qu'on aurait pu observer en utilisant des HE intégrales.

De plus, Thapa *et al.* en 2012 (121) ont montré que, *in vitro*, les huiles essentielles testées (Girofle, Coriandre, Curcuma et un mélange commercial composé de plusieurs molécules actives isolées) inhibaient généralement plus fortement la croissance des bactéries pathogènes que des commensales, ce qui est bénéfique. En revanche, ils ont également mis en évidence une forte toxicité, et à une dose moindre par rapport à la dose toxique pour les bactéries pathogènes, de tous les produits testés pour *Faecalibacterium prausnitzii*. Cette

bactérie intestinale bénéfique intéresse particulièrement les chercheurs depuis près d'une dizaine d'années. Elle possède des propriétés anti-inflammatoires intéressantes, et contribue à lutter contre la douleur viscérale. Ainsi, il a été démontré cette bactérie est bien représentée chez tous les individus en bonne santé, mais diminuée chez les personnes souffrant de certaines pathologies, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou les troubles fonctionnels intestinaux (122). Il serait donc intéressant de réaliser des études *in vivo* pour étudier l'impact de la prise d'HE par voie orale sur *Faecalibacterium prausnitzii*, et peut-être conclure à une contre-indication systématique de la voie interne aromathérapeutique chez les patients à risque.

Conclusion

En matière de flore intestinale, tout n'est qu'une question d'équilibre variant sensiblement de façon interindividuelle. Il est difficile de prévoir les effets que pourraient avoir la prise de produits susceptibles de faire varier cet équilibre (tels des antibiotiques ou huiles essentielles).

Le tableau ci-dessous regroupe les HE (unitaires ou en mélange) et les molécules actives ayant montré un bénéfice au moins partiel pour soutenir la flore commensale, ainsi que les études qui s'y rapportent :

Tableau 19 - Huiles essentielles, molécules actives ou mélanges ayant au moins une étude montrant un impact bénéfique de la supplémentation sur la flore intestinale

| | |
|---|--|
| HE unitaires potentiellement « bifidogènes » | <ul style="list-style-type: none"> - Laurier noble (93) - Lavande fine (96) - Origan (93) (99) (100) |
| Principes actifs potentiellement « bifidogènes » | <ul style="list-style-type: none"> - Thymol + cinnamaldéhyde (107) - Thymol + carvacrol (110) |
| Mélanges d'HE et/ou de molécules actives potentiellement « bifidogènes » | <ul style="list-style-type: none"> - Thymol + eugénol + pipérine (114) - Fenouil + origan + romarin (89) - Carvacrol + cinnamaldéhyde + oléorésine de capsicum (116) - Anis + girofle + menthe des champs (117) - Origan + anis (118) - Menthe poivrée + carvi (119) |

L'HE d'Origan est celle qui a donné lieu au plus grand nombre d'études portant sur la flore digestive, *in vivo* et *in vitro*. Cela ne veut pas forcément dire que ce sera la plus efficace, les résultats observés étant tout à fait divergents selon les protocoles. En revanche, nous pouvons constater que c'est la seule HE dont l'effet potentiellement bénéfique sur la flore commensale a été mis en évidence plusieurs fois.

De plus, aucune étude clinique n'a à ce jour été réalisée à propos du métabolisme digestif des HE ou de leur impact sur la flore intestinale (surement pour l'aspect éthique), ce qui rend difficile l'interprétation des résultats et ne nous permet pas l'élaboration de recommandations scientifiquement recevables quant à l'utilisation des HE dans cette indication.

Des études complémentaires sont nécessaires, ainsi qu'une standardisation des protocoles d'analyse, afin d'avoir des résultats reproductibles et fiables.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, l'utilisation des huiles essentielles chez un patient sain afin d'apporter un soutien à sa flore bifide n'est pas recommandé.

Au vu de l'engouement actuel et des belles perspectives annoncées dans le domaine des microbiotes et leur impact en santé humaine, il y est nécessaire – et certain – que des études cliniques se développent dans les années à venir, donnant plus de poids et de légitimité à notre conseil officinal !

Annexes

Annexe 1 : Liste des huiles essentielles réservées aux pharmacies (décret no 2007-1198 du 3 août 2007)

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

Annexe 2 : Toxicité des huiles essentielles en fonction des familles chimiques. D'après le Moniteur des Pharmacie du 21/02/2009 (76) et le Moniteur des Pharmacie du 21/11/2015 (72)

| Famille chimique | Principaux composés | Exemples d'HE | Propriétés générales | Précautions d'emploi - Contre-indications |
|------------------|---------------------|---|--|--|
| Monoterpènes | Pinènes | Pin sylvestre, genévrier commun, épinette noire | Toniques et stimulants généraux; Antiseptiques atmosphériques, décongestionnants respiratoires et expectorants; révulsifs et antalgiques; lymphotoniques; Immunostimulants; Cortisone-like | Irritation cutanée (dilution à 30% minimum); Néphrotoxicité à doses élevées et au long cours (HE de genévrier surtout) |
| | Paracymène | Sarriette des montagnes | | |
| | Limonène | Citron, orange, mandarine | | |
| | Delta-3-carène | Cyprés toujours vert | | |
| Sesquitérpènes | B-caryophyllène | Mélisse, verveine odorante, giroflier | Anti-inflammatoires; Antiallergiques, Antalgiques; Hypotenseurs; Antiprurigineux; Décongestionnants veineux et lymphatiques | Pas de toxicité aux doses usuelles |
| | Chamazulène | Camomille allemande (matricaire) | | |
| | Farnésène | Ylang-ylang | | |
| | Zingibérène | Gingembre | | |
| Phénols | Thymol | Thym CT thymol | Anti-infectieux puissants à large spectre; Immunostimulants; Toniques et stimulants du SNC | Dermocaustiques à l'état pur (diluer à 20% minimum), pas de diffusion atmosphérique; Hépatotoxiques à doses élevées et au long cours; Excitantes à haute dose; CI : femmes enceintes, enfants, ATCD hépatiques |
| | Caracrol | Origan compact, sarriette des montagnes | | |
| | Eugéno | Giroflier (clou), cannelle de Ceylan (feuille) | | |
| Monoterpénols | Linalol | Thym CT linalol, lavande officinale, bois de rose | Anti-infectieux à large spectre; Immunomodulateurs; Toniques généraux et sur le SNC | Pas de toxicité aux doses usuelles, sauf pour le menthol : ne pas appliquer sur une grande surface (froid), ni chez l'enfant de moins de 7ans (risque de spasme laryngé si appliqué sur le visage où le torse) |
| | Géranio | Palmarosa | | |

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------------|--|--|--|
| | Citronellol | Géranium rosat, eucalyptus citronné, citronnelle de Java | | |
| | Menthol | Menthe poivrée | | |
| | Thujanol-4 | Thym CT thuyanol, marjolaine à coquille | | |
| | Alphaterpinéol | Ravintsara, niaouli, arbre à thé, eucalyptus radié | | |
| | Terpinène-1-ol-4 | Arbre à thé, marjolaine à coquille | | |
| Sesquiterpènes | Cédrol | Cyprès toujours vert, genévrier de Virginie | Décongestionnants veineux et lymphatiques; Anti-infectieux faibles; Toniques; Oestrogène-like | CI en cas d'ATCD de cancers hormonodépendants; CI chez la femme enceinte |
| | Viridiflorol | Niaouli | | |
| | Sclaréol | Sauge sclarée | | |
| Aldéhydes aromatiques | Cinnamaldéhyde | Cannelle de Ceylan (écorce), cannelle de Chine | Anti-infectieux puissants à large spectre; Toniques généraux, Immunostimulants | Dermocaustique : diluer à 10% minimum, pas de diffusion atmosphérique; Allergisant cutané; CI enfant <7ans |
| Aldéhydes terpéniques | Citrals (néral et gèranial) | Lemongrass, verveine citronnée | Anti-inflammatoires; Calmants et sédatifs; Hypotenseurs; Antifongiques; Stomachiques, eupeptiques, digestifs | Irritation cutanée possible : dilution à 50% au minimum |
| | Citronellal | Géranium rosat, eucalyptus citronné, citronnelle de Java | | |
| Cétones | Menthone | Menthe poivrée | Mucolytiques respiratoires et gynécologiques; lipolytiques puissants; Cicatrisants et réparateurs cutanés (voie locale); Cholagogues et cholérétiques; Antiparasitaires; Stimulants du SNC à faible dose | Neurotoxiques et psychotropes à doses élevées ou répétées : la plupart des HE à cétone appartiennent au monopole pharmaceutique (décret du 3/4/2007) ; Abortives; CI : femmes enceintes ou allaitantes, enfants, troubles du SNC (Remarque : les italdiones sont moins toxiques et une utilisation chez l'enfant est possible) |
| | Bornéone = camphre | Romarin à camphre, lavande aspic, lavandin super | | |
| | Thuyone | Sauge officinale, thuya | | |
| | Pinocarvone | Eucalyptus globuleux | | |

| | | | | |
|--------------------|----------------------------|--|---|--|
| | Italidione | Hélichryse italienne | | |
| Esters | Acétate de linalyle | Lavande officinale, ylang-ylang, laurier noble, PGB | Antispasmodiques; Anti-inflammatoires; Antalgiques (voie cutanée); Calmants et sédatifs, Hypotenseurs | Pas de toxicité aux doses usuelles |
| | Salicylate de méthyle | Gaulthérie couchée | | Irritant cutané; CI : celles des salicylés, femmes enceintes |
| | Benzoate de benzyle | Ylang-ylang | | |
| Ethers | Méthylchavicol (estragole) | Basilic exotique, estragon | Spasmolytiques puissants; Antalgiques puissants; Anti-inflammatoires sur terrain infectieux; ATB, ATV; Stomachiques | Limiter la durée du traitement à quelques jours (risque de cancer?); Diluer à 50% minimum; Déconseillé < 12ans |
| | Anéthole | Fenouil badiane, anis vert | | Psychotrope; Les HE à anéthole nécessitent une ordonnance pour la délivrance : anis, fenouil, absinthe, badiane, hysope (Art. L.3322-5 du Code de la santé Publique) |
| Oxydes terpéniques | 1,8-cinéole (eucalyptol) | Eucalyptus globuleux et radié, ravintsara, niaouli, laurier noble, myrte verte | Expectorants, mucolytiques; Décongestionnants respiratoires; Anti-infectieux modestes; Immunomodulants; Neurotoniques | Epileptogènes à dose élevée; A éviter chez les asthmatiques; CI : enfants < 30 mois |
| Coumarines | Furocoumarines | Citrus (zestes) | Sédatifs nerveux, hypnotiques; Anticoagulants, hypotenseurs; Antiparasitaires; Anticonvulsivants, Hépatostimulants | Phototoxiques; CI : patients sous anti-coagulants |
| Lactones | Costunolide | Laurier noble | Mucolytiques, expectorants; Cholagogues, cholérétiques; Antiparasitaires, antifongiques; Hépatostimulants | Allergisants possibles par voie cutanée; Neurotoxicité possible à doses élevées non thérapeutiques |

Annexes 3 : liste non exhaustive des huiles essentielles dites « bifidogènes » répertoriées dans les moteurs de recherche grand public, ainsi que les études qui s’y rapportent

Les noms grisés mettent en évidence les huiles essentielles qui font l’objet d’études *in vivo*, analysées dans ce travail.

| Nom français | Nom latin | Etudes <i>in vitro</i> | Etudes <i>in vivo</i> |
|--|--|------------------------|-----------------------|
| Ail | <i>Allium sativum</i> L. | 2 | 2 |
| Ajowan | <i>Trachyspermum ammi</i> ou <i>carum copticum</i> | 3 | 2 |
| Angélique | <i>Angelica archangelica</i> L. | 2 | 0 |
| Anis vert | <i>Pimpinella anisum</i> L. | 0 | 4 |
| Badanier de Chine (ou anis étoilé) | <i>Illicium verum</i> L. | 1 | 0 |
| Basilic | <i>Ocimum basilicum</i> L. | 0 | 0 |
| Bois de hô, camphrier | <i>Cinnamomum camphora</i> L. CT linalol | 0 | 0 |
| Bois de rose | <i>Aniba rosaeodora</i> var. <i>amazonica</i> | 0 | 0 |
| Cannelle de Ceylan | <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl. = <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume | 2 | 2 |
| Cannelle de Chine | <i>Cinnamomum cassia</i> / <i>aromaticum</i> L. | 0 | 1 |
| Cardamome | <i>Elettaria cardamomum</i> L. | 1 | 0 |
| Carvi | <i>Carum carvi</i> L. | 1 | 1 |
| Citron Zeste | <i>Citrus limonum</i> L. | 1 | 0 |
| Clou de girofle | <i>Syzygium aromaticum</i> L. | 1 | 2 |
| Coriandre semences | <i>Coriandrum sativum</i> L. | 1 | 1 |
| Cumin | <i>Cuminum cyminum</i> L. | 1 | 1 |
| Elemi | <i>Canarium luzonicum</i> Blume | 0 | 0 |
| Estragon | <i>Artemisia dracuncululus</i> L. | 0 | 0 |
| Fenouil commun | <i>Foeniculum vulgare</i> , syn. <i>Foeniculum officinale</i> L. | 1 | 2 |
| Géranium rosat | <i>Pelargonium graveolens</i> L. | 1 | 0 |
| Laurier noble | <i>Laurus nobilis</i> L. | 1 | 1 |
| Lavande vraie, fine | <i>Lavanda angustifolia</i> L. | 1 | 1 |
| Lemongrass (citronnelle) | <i>Cymbopogon citratus</i> DC, <i>Cymbopogon flexuosus</i> Nees ex Steud., <i>Andropogon citratus</i> DC, <i>Andropogon flexuosus</i> Nees ex Steud. | 1 | 0 |
| Litsée citronnée | <i>Litsea cubeba</i> Lour. | 0 | 0 |
| Marjolaine des jardins, à coquille, origan des jardins | <i>Origanum majorana</i> L. | 2 | 1 |
| Menthe bergamote | <i>Mentha citrata</i> L. | 0 | 0 |
| Menthe des champs | <i>Mentha arvensis</i> L. | 0 | 1 |
| Menthe à feuilles rondes | <i>Mentha suaveolens</i> L. | 1 | 0 |
| Menthe poivrée | <i>Mentha X piperita</i> L. | 1 | 1 |
| Menthe sylvestre/à feuilles longues | <i>Mentha longifolia</i> L. | 1 | 0 |
| Niaouli | <i>Melaleuca quinquenervia</i> Cav. | 0 | 0 |
| Noix de muscade | <i>Myristica fragrans</i> Houtt. | 1 | 0 |
| Oranger amer | <i>Citrus x aurantium</i> var <i>amara</i> L. | 1 | 0 |

| | | | |
|---|--|---|----|
| Origan compact | <i>Origanum vulgare</i> L. | 5 | 13 |
| Palmarosa | <i>Cymbopogon martinii</i> Roxb. | 1 | 0 |
| Pamplemousse zeste | <i>Citrus x paradisi</i> Macfad. | 0 | 0 |
| Ravensare | <i>Ravensara aromatica</i> Sonnerat | 0 | 0 |
| Ravintsara | <i>Cinnamomum camphora</i> L. CT cinéole | 0 | 0 |
| Romarin | <i>Rosmarinus officinalis</i> L. | 1 | 1 |
| Sariette des montagnes (sariette vivace) | <i>Satureja montana</i> L. | 0 | 1 |
| Saro (mandravasarotra) | <i>Cinnamosma fragrans</i> Baillon | 0 | 0 |
| Tea tree (arbre à thé) | <i>Melaleuca angustifolia</i> L. | 4 | 0 |
| Thym vulgaire | <i>Thymus vulgaris</i> L. | 3 | 9 |

Annexe 4 : classification des différents types d'études in vivo retrouvées par huile essentielle

23 études *in vivo* ont été recensées lors de ce travail. Les études concernant des molécules actives ont été assimilées aux HE dont lesdites molécules sont composants majoritaires.

Certains papiers travaillent à la fois sur des HE unitaires et des mélanges. Ainsi, une même étude peut être attribuée à plusieurs HE.

| HE faisant l'objet d'études <i>in vivo</i> | Nombre total d'études <i>in vivo</i> répertoriées | Etudes sur l'HE unitaire | Etudes sur des molécules isolées, composés majoritaires de l'HE | Etudes sur des mélanges |
|---|--|---------------------------------|--|--------------------------------|
| Ail | 2 | 1 | | 1 |
| Ajowan | 2 | | 2 | |
| Anis vert | 4 | | | 4 |
| Cannelle de Ceylan | 2 | | 3 | 1 |
| Cannelle de Chine | 1 | | 3 | |
| Carvi | 1 | | | 1 |
| Clou de girofle | 2 | | | 2 |
| Coriandre semences | 1 | 1 | | |
| Cumin | 1 | | | 1 |
| Fenouil commun | 2 | 1 | | 2 |
| Laurier noble | 1 | 1 | | |
| Lavande vraie, fine | 1 | 1 | | |
| Marjolaine des jardins, à coquille, origan des jardins | 1 | | 1 | |
| Menthe des champs | 1 | | | 1 |
| Menthe poivrée | 1 | | | 1 |
| Origan compact | 13 | 6 | 1 | 6 |
| Romarin | 1 | 1 | | 1 |
| Sarriette des montagnes | 1 | | 1 | |
| Thym vulgaire | 9 | 2 | 4 | 3 |

Bibliographie

1. Nutergia [En ligne]. Rôles et déséquilibres de la flore intestinale ou microbiote - Laboratoire Nutergia; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/dossiers-bien-etre/microbiote.php>
2. Maillard A. Protocole antibiotique avec les huiles essentielles pour tout type d'infection [En ligne]. AMSOAM by Aude Maillard. 2017 [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.aude-maillard.fr/antibiotique-bacteries-huile-essentielle-microbiote/>
3. Ravache F. Rôle du microbiote intestinal dans les pathologies hépatiques : une révolution pour la prise en charge des patients ? Rennes : Université de Rennes 1; 2016.
4. Inserm - La science pour la santé [En ligne]. Microbiote intestinal (flore intestinale); [cité le 18 avr 2018]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
5. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2014;72(1):15-21.
6. Kaoutari AE, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Médecine/sciences.* 1 mars 2014;30(3):259-65.
7. Breban M. Microbiote intestinal et rhumatismes inflammatoires. *Rev Rhum Monogr.* 1 sept 2016;83(4):233-7.
8. CDU-HGE. Microbiote et immunité intestinale. Dans: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Elsevier Masson. 2014. p. 452. (Les référentiels des collèges).
9. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier DL, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* mai 2011;473(7346):174-80.
10. Enders G. Le charme discret de l'intestin - Tout sur un organe mal aimé. *Actes sud;* 2015. 336 p.
11. Forum I of M (US) F. Interaction Between the Microbiome and Health and Environment [En ligne]. National Academies Press (US); 2013 [cité le 2 juill 2018]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154093/>
12. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. *Endocr Rev.* 1 déc 2010;31(6):817-44.
13. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev.* juill 2010;90(3):859-904.
14. Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie.* avr 2011;9(2):72-5.
15. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant

Intestinal Microbiota. PLoS Biol. juill 2007;5(7):18.

16. Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. J Pédiatrie Puériculture. mai 2009;22(3):102-6.
17. Simon J. Le microbiote intestinal : un « organe » méconnu. Rennes : Université de Rennes 1; 2016.
18. Alm B, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. Pediatrics. avr 2008;121(4):697-702.
19. Lecerf J-M. Prébiotiques, flore intestinale, inflammation, obésité. Phytothérapie. avr 2011;9(2):106-12.
20. Cossart P. La Nouvelle Microbiologie: Des microbiotes aux CRISPR. Odile Jacob; 2016. 221 p.
21. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. Gerontology. juill 2018;1-8.
22. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie [En ligne]. Gut Microbiota for Health. 2015 [cité le 27 déc 2018]. Disponible: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/evolution-du-microbiote-intestinal-au-cours-de-la-vie/>
23. Sokol H. Microbiote, ce qu'il faut savoir. Côlon Rectum. 1 août 2014;8(3):136-40.
24. Abbas AK, Lichtman AH. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 4ème édition. Elsevier Masson SAS; 2013. 216 p.
25. Martel J, Ojcius D, Chang C-J, Ko Y-F, Lai H-C, Young JD. Microbiome et santé. Dans: Encyclopædia Universalis; [cité le 28 août 2018]. Disponible: <http://www.universalis-edu.com.passerelle.univ-rennes1.fr/encyclopedie/microbiome-et-sante/>
26. EL Homsy M. Etude des mécanismes de régulation de la sécrétion et de l'expression des mucines gastrointestinales par la leptine. Lyon I : Université Claude Bernard; 2007.
27. Hildebrand H, Malmberg P, Askling J, Ekblom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. août 2008;43(8):961-6.
28. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for Clostridium difficile susceptibility. Microbiome. nov 2014;2(1):42.
29. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. Pediatrics. mai 2006;117(5):e817-820.
30. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature. mars 2018;555(7698):623-8.
31. INRA [En ligne]. Fontaine P. Les fibres alimentaires enrichissent le microbiote intestinal; 13

févr 2017 [cité le 10 août 2018]. Disponible: <http://www.inra.fr%2FGrand-public%2FAlimentation-et-sante%2FToutes-les-actualites%2FFibres-alimentaires-et-microbiote-intestinal>

32. SGI. Gastroentérite (Grippe intestinale) [En ligne]. Société gastro-intestinale | www.mauxdeventre.org. [cité le 10 août 2018]. Disponible: <https://www.badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/gastroenterite/?lang=fr>
33. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WHM, Roelofs R, Boleij A, et al. Towards the Human Colorectal Cancer Microbiome. *PLOS ONE*. 24 mai 2011;6(5):e20447.
34. Nougayrède J-P, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, et al. *Escherichia coli* Induces DNA Double-Strand Breaks in Eukaryotic Cells. *Science*. 11 août 2006;313(5788):848-51.
35. Futura Sciences [En ligne]. Des bactéries génotoxiques dans le tube digestif !; [cité le 2 sept 2018]. Disponible: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/vie-bacteries-genotoxiques-tube-digestif-9462/>
36. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan T-J, et al. Intestinal Inflammation Targets Cancer-Inducing Activity of the Microbiota. *Science*. 5 oct 2012;338(6103):120-3.
37. Ligue contre le cancer [En ligne]. Flore intestinale et chimiothérapie : une interaction anticancer; [cité le 2 sept 2018]. Disponible: [/article/27768_flore-intestinale-et-chimiotherapie-une-interaction-anticancer](http://www.liguecancer.org/article/27768_flore-intestinale-et-chimiotherapie-une-interaction-anticancer)
38. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [En ligne]. Mélanome : la réponse à l'immunothérapie déterminée par la flore intestinale; [cité le 2 sept 2018]. Disponible: [/actualites/melanome-la-reponse-limmunotherapie-determinee-par-la-flore-intestinale](http://www.fondationarc.org/actualites/melanome-la-reponse-limmunotherapie-determinee-par-la-flore-intestinale)
39. Sciences et Avenir [En ligne]. Antibiotiques et probiotiques feraient-ils grimper la balance?; [cité le 3 sept 2018]. Disponible: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/antibiotiques-et-probiotiques-feraient-ils-grimper-la-balance_7553
40. Ministère de l'agriculture [En ligne]. Questions / réponses : les antibiotiques à usage vétérinaire et l'antibiorésistance | Alim'agri; [cité le 3 sept 2018]. Disponible: <http://agriculture.gouv.fr/questions-reponses-les-antibiotiques-usage-veterinaire-et-lantibioresistance>
41. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
42. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1 mai 2007;31(5):533-42.
43. Microbiotes et probiotiques [En ligne]. Microbiote intestinal et prévention des allergies probiotiques; 1 mai 2017 [cité le 4 sept 2018]. Disponible: <https://www.microbiotes-sante.fr/lutter-contre-une-epidemie-moderne/>
44. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J, et al. Dysregulation of Allergic Airway Inflammation in the Absence of Microbial Colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2011;184(2):198-205.

45. Nicolas S. Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. *Rev Fr Allergol*. 2016;3(56):133-4.
46. INRA. Les probiotiques, des bactéries qui nous veulent du bien. Dans: 2017. p. 28.
47. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*. 19 déc 2013;155(7):1451-63.
48. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes [En ligne]. Cordoba, Argentine; oct 2001 p. 764. Disponible: <https://www.jstor.org/stable/1523706?origin=crossref>
49. Boclé J-C. Coordination scientifique /Scientific coordination. AFSSA; 2005 p. 128.
50. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et Prébiotiques. oct 2011 p. 28.
51. ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments - *Bacillus cereus*. 2011.
52. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Les probiotiques en pratique à l'officine. *Actual Pharm*. 1 sept 2013;52(528):27-30.
53. Thimoleon B. Contrôle des probiotiques - SCL Laboratoire de Rennes. Rennes; 2011.
54. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Que savons-nous des probiotiques ? *Actual Pharm*. 1 sept 2013;52(528):18-21.
55. Dossier : Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques et inflammation intestinale [En ligne]. Institut Danone. [cité le 8 sept 2018]. Disponible: <http://institutdanone.org/objectif-nutrition/prebiotiques-probiotiques-synbiotiques-et-inflammation-intestinale/dossier-prebiotiques-probiotiques-synbiotiques-et-inflammation-intestinale/>
56. Le Centre de développement du porc du Québec [En ligne]. Dossiers thématiques - Additifs alimentaires; [cité le 8 sept 2018]. Disponible: <http://www.cdpq.ca/dossiers-thematiques/additifs-alimentaires.aspx>
57. Couic Marinier F. Mon cahier huiles essentielles. Solar; 2017. 94 p.
58. Acquérir vos premiers reflexes en Conseils Aroma, associés à l'ordonnance - Thème : respiration. 2017.
59. Brunengo S. Quel cadre juridique pour les huiles essentielles ? [En ligne]. 2011 p. 6. Disponible: <http://www.institut-hysope.com/new/wp-content/uploads/2011/07/Quel-cadre-juridique-pour-les-huiles-essentielles1.pdf>
60. [En ligne]. Accueil Aroma-Zone - Aroma-Zone; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/>
61. Couic Marinier F. Se soigner avec les huiles essentielles. Solar Santé; 2016. 148 p.

62. Les parfumeurs amateurs [En ligne]. Lyon, l'aromathérapie, les parfums... et l'héritage de René-Maurice Gattefossé; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.parfumeurs-amateurs.com/post/lyon-l-aromatherapie-les-parfums-et-l-heritage-de-rene-maurice-gattefosse>
63. René-Maurice Gattefossé. Dans: Wikipédia [En ligne]. 2018 [cité le 31 juill 2018]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ren%C3%A9-Maurice_Gattefoss%C3%A9&oldid=149156860
64. Docteur Valnet [En ligne]. Le Docteur Valnet : Fondateur de l'Aromathérapie moderne; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.docteurvalnet.com/fr/content/6-docteur-valnet>
65. AFSSAPS. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles - Contribution pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques contenant des huiles essentielles. mai 2008 p. 18.
66. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
67. Normes ISO [En ligne]. ISO 4720:2018 - Huiles essentielles -- Nomenclature; [cité le 1 oct 2018]. Disponible: <https://www.iso.org/fr/standard/69688.html>
68. Aroma-zone [En ligne]. FAQ; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/faq/Produits%20%3A%20utilisation%2C%20composition%2C%20conservation%2C%20...>
69. Valnet J. Aromathérapie. Dans: Encyclopædia Universalis; [cité le 2 août 2018]. Disponible: <http://www.universalis-edu.com.passerelle.univ-rennes1.fr/encyclopedie/aromatherapie/>
70. Plantes & santé [En ligne]. Le pouvoir subtil des hydrolats - soigner; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.plantes-et-sante.fr/soigner/le-pouvoir-subtil-des-hydrolats>
71. Blog de Bivea [En ligne]. Fabrication d'une huile essentielle par distillation; [cité le 27 déc 2018]. Disponible: <https://www.bivea.fr/blog/aromatherapie/huile-essentielle/fabrication-dune-huile-essentielle-par-distillation>
72. Le Moniteur des Pharmacies [En ligne]. Les huiles essentielles; 21 nov 2015 [cité le 3 sept 2018]. Disponible: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3104/les-huiles-essentielles.html>
73. Comment conserver les huiles essentielles ? | lessentieldejulien.com [En ligne]. [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.lessentieldejulien.com/2015/06/conserver-huiles-essentielles/>
74. Paseport Santé [En ligne]. Les huiles essentielles et la législation européenne; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=huiles-essentielles-legislation-europeenne-la-reglementation-des-huiles-essentielles-depend-de-leur-usage>
75. Le Quotidien du Pharmacien [En ligne]. Plantes médicinales et huiles essentielles : une réglementation complexe; [cité le 31 juill 2018]. Disponible: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2015/09/28/plantes-medicinales-et-huiles-essentielles-une-reglementation-complexe_219586

76. Le Moniteur des Pharmacies [En ligne]. Aromathérapie Le bon usage; 21 févr 2009 [cité le 31 juill 2018]. Disponible: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2767/aromatherapie-le-bon-usage.html>
77. Le Clair E. Place de l'aromathérapie dans le traitement des pathologies cutanées causées par les dermatophytes et *Malassezia*, conseils à l'officine. Rennes : Université de Rennes 1; 2017.
78. Tisserand R, Young R. Essential oil safety - A guide for health care professionals. Second edition. Churchill Livingstone, Elsevier; 2014. 654 p.
79. Aroma-zone [En ligne]. Bulletin qualité Huile essentielle d'Ail; [cité le 26 juill 2018]. Disponible: https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-ail-aroma-zone#quality_characteristics
80. Aroma-zone [En ligne]. Huile essentielle d'Ail : propriétés et utilisations; [cité le 26 juill 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-ail-aroma-zone?page=library>
81. eFlore – Tela Botanica [En ligne]. [cité le 26 juill 2018]. Disponible: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
82. Kırkpınar F, Ünlü HB, Özdemir G. Effects of oregano and garlic essential oils on performance, carcass, organ and blood characteristics and intestinal microflora of broilers. *Livest Sci*. mai 2011;137(1-3):219-25.
83. Coriandre. Dans: Wikipédia [En ligne]. 2018 [cité le 2 août 2018]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coriandre&oldid=148922704>
84. Aroma-zone [En ligne]. Bulletin qualité Huile essentielle Coriandre; [cité le 2 août 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-coriandre-bio-aroma-zone>
85. Ghazanfari S, Mohammadi Z, Adib Moradi M, Ghazanfari S, Mohammadi Z, Adib Moradi M. Effects of Coriander Essential Oil on the Performance, Blood Characteristics, Intestinal Microbiota and Histological of Broilers. *Rev Bras Ciênc Avícola*. déc 2015;17(4):419-26.
86. Fenouil commun. Dans: Wikipédia [En ligne]. 2018 [cité le 23 déc 2018]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fenouil_commun&oldid=152312075
87. Aroma-Zone [En ligne]. Bulletin qualité Huile essentielle de Fenouil doux; [cité le 23 déc 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-fenouil-doux-aroma-zone>
88. Aroma-zone [En ligne]. Huile essentielle de Fenouil doux : propriétés et utilisations; [cité le 23 déc 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-fenouil-doux-aroma-zone?page=library>
89. Cetin E, Yibar A, Yesilbag D, Cetin I, Cengiz SS. The effect of volatile oil mixtures on the performance and ileo-caecal microflora of broiler chickens. *Br Poult Sci*. déc 2016;57(6):780-7.
90. Couic Marinier F. Le guide terre vivante des huiles essentielles. Terre vivante; 2017. 363 p.

91. *Laurus nobilis*. Dans: Wikipédia [En ligne]. 2018 [cité le 2 août 2018]. Disponible: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Laurus_nobilis&oldid=147029989
92. Aroma-zone [En ligne]. Huile essentielle de Laurier noble; [cité le 2 août 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-laurier-noble-aroma-zone>
93. Giannenas I, Tzora A, Sarakatsianos I, Karamoutsios A, Skoufos S, Papaioannou N, et al. The Effectiveness of the Use of Oregano and Laurel Essential Oils in Chicken Feeding. *Ann Anim Sci*. 2016;16(3):779–796.
94. Aroma-Zone [En ligne]. Bulletin qualité Huile essentielle de Lavande fine Altitude; [cité le 19 sept 2018]. Disponible: https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-lavande-fine-de-provence-aroma-zone#quality_characteristics
95. Aroma-zone [En ligne]. Huile essentielle de Lavande fine Altitude : propriétés et utilisations; [cité le 19 sept 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-lavande-fine-de-provence-aroma-zone?page=library>
96. Adaszyńska-Skwirzyńska M, Szczerbińska D. The effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil as a drinking water supplement on the production performance, blood biochemical parameters, and ileal microflora in broiler chickens. *Poult Sci* [En ligne]. 2018 [cité le 13 sept 2018]; Disponible: <https://academic.oup.com/ps/advance-article/doi/10.3382/ps/pey385/5079645>
97. Aroma-zone [En ligne]. Huile essentielle d'Origan compact : propriétés et utilisations; [cité le 2 août 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-origan-compact-bio-aroma-zone?page=library>
98. Roofchae A, Irani M, Ebrahimzadeh MA, Reza M. Effect of dietary oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil on growth performance, cecal microflora and serum antioxidant activity of broiler chickens. *Afr J Biotechnol*. 2011;10(32):6177–6183.
99. Zhang S, Jung JH, Kim HS, Kim BY, Kim IH. Influences of Phytoncide Supplementation on Growth Performance, Nutrient Digestibility, Blood Profiles, Diarrhea Scores and Fecal Microflora Shedding in Weaning Pigs. *Asian-Australas J Anim Sci*. sept 2012;25(9):1309-15.
100. Wei H, Chen G, Wang R-J, Peng J. Oregano essential oil decreased susceptibility to oxidative stress-induced dysfunction of intestinal epithelial barrier in rats. *J Funct Foods*. oct 2015;18:1191-9.
101. Romarin. Dans: Wikipédia [En ligne]. 2018 [cité le 23 déc 2018]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Romarin&oldid=154847069>
102. Aroma-Zone [En ligne]. Bulletin qualité Huile essentielle de Romarin à cinéole; [cité le 23 déc 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-romarin-cineole-bio-aroma-zone>
103. Aroma-zone [En ligne]. Huile essentielle de Romarin à cinéole : propriétés et utilisations; [cité le 23 déc 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-romarin-cineole-bio-aroma-zone?page=library>
104. Aroma-zone [En ligne]. Bulletin qualité Huile essentielle de Thym à thymol; [cité le 2 août 2018]. Disponible: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-thym-thymol-aroma-zone?page=libra>

105. Placha I, Takacova J, Ryzner M, Cobanova K, Laukova A, Stropfova V, et al. Effect of thyme essential oil and selenium on intestine integrity and antioxidant status of broilers. *Br Poult Sci.* janv 2014;55(1):105-14.
106. Placha I, Chrastinova L, Laukova A, Cobanova K, Takacova J, Stropfova V, et al. Effect of thyme oil on small intestine integrity and antioxidant status, phagocytic activity and gastrointestinal microbiota in rabbits. *Acta Vet Hung.* juin 2013;61(2):197-208.
107. Li SY, Ru YJ, Liu M, Xu B, Péron A, Shi XG. The effect of essential oils on performance, immunity and gut microbial population in weaner pigs. *Livest Sci.* mai 2012;145(1):119-23.
108. Tiihonen K, Kettunen H, Bento MHL, Saarinen M, Lahtinen S, Ouwehand AC, et al. The effect of feeding essential oils on broiler performance and gut microbiota. *Br Poult Sci.* juin 2010;51(3):381-92.
109. Zeng Z, Xu X, Zhang Q, Li P, Zhao P, Li Q, et al. Effects of essential oil supplementation of a low-energy diet on performance, intestinal morphology and microflora, immune properties and antioxidant activities in weaned pigs. *Anim Sci J.* oct 2014;86(3):279-85.
110. Wei H-K, Xue H-X, Zhou ZX, Peng J. A carvacrol–thymol blend decreased intestinal oxidative stress and influenced selected microbes without changing the messenger RNA levels of tight junction proteins in jejunal mucosa of weaning piglets. *animal.* févr 2017;11(2):193-201.
111. Jang IS, Ko YH, Yang HY, Ha JS, Kim JY, Kim JY, et al. Influence of Essential Oil Components on Growth Performance and the Functional Activity of the Pancreas and Small Intestine in Broiler Chickens. *Asian-Australas J Anim Sci Asian-Australas J Anim Sci.* janv 2004;17(3):394-400.
112. Aksu T, Bozkurt AS. Effect of Dietary Essential Oils and/or Humic Acids on Broiler Performance, Microbial Population of Intestinal Content and Antibody Titres in the Summer Season. *Kafkas Univ Vet Fak Derg [En ligne].* 2009 [cité le 27 mai 2018]; Disponible: http://vetdergi.kafkas.edu.tr/extdocs/2009_2/185_190.pdf
113. Hong J-C, Steiner T, Aufy A, Lien T-F. Effects of supplemental essential oil on growth performance, lipid metabolites and immunity, intestinal characteristics, microbiota and carcass traits in broilers. *Livest Sci.* avr 2012;144(3):253-62.
114. Giannenas I, Papanephytou CP, Tsalie E, Pappas I, Triantafillou E, Tontis D, et al. Dietary Supplementation of Benzoic Acid and Essential Oil Compounds Affects Buffering Capacity of the Feeds, Performance of Turkey Poults and Their Antioxidant Status, pH in the Digestive Tract, Intestinal Microbiota and Morphology. *Asian-Australas J Anim Sci.* févr 2014;27(2):225-36.
115. Basmacıoğlu-Malayoğlu H, Ozdemir P, Bağrıyanık HA. Influence of an organic acid blend and essential oil blend, individually or in combination, on growth performance, carcass parameters, apparent digestibility, intestinal microflora and intestinal morphology of broilers. *Br Poult Sci.* avr 2016;57(2):227-34.
116. Castillo M, Martín-Orúe SM, Roca M, Manzanilla EG, Badiola I, Perez JF, et al. The response of gastrointestinal microbiota to avilamycin, butyrate, and plant extracts in early-weaned pigs. *J Anim Sci.* oct 2006;84(10):2725-34.

117. Maenner K, Vahjen W, Simon O. Studies on the effects of essential-oil-based feed additives on performance, ileal nutrient digestibility, and selected bacterial groups in the gastrointestinal tract of piglets. *J Anim Sci.* juill 2011;89(7):2106-12.
118. Ahmed ST, Hossain ME, Kim GM, Hwang JA, Ji H, Yang CJ. Effects of Resveratrol and Essential Oils on Growth Performance, Immunity, Digestibility and Fecal Microbial Shedding in Challenged Piglets. *Asian-Australas J Anim Sci.* mai 2013;26(5):683-90.
119. Botschuijver S, Welting O, Levin E, Maria-Ferreira D, Koch E, Montijn RC, et al. Reversal of visceral hypersensitivity in rat by Menthacarin®, a proprietary combination of essential oils from peppermint and caraway, coincides with mycobiome modulation. *Neurogastroenterol Motil.* nov 2017;30(6):13299.
120. Michiels J, Missotten J, Dierick N, Fremaut D, Maene P, De Smet S. In vitro degradation and in vivo passage kinetics of carvacrol, thymol, eugenol and trans-cinnamaldehyde along the gastrointestinal tract of piglets. *J Sci Food Agric.* oct 2008;88(13):2371-81.
121. Thapa D, Losa R, Zweifel B, Wallace RJ. Sensitivity of pathogenic and commensal bacteria from the human colon to essential oils. *Microbiology.* nov 2012;158(Pt_11):2870-7.
122. INRA [En ligne]. Fontaine P. Une bactérie de l'intestin aux vertus bienfaitrices; 15 mars 2016 [cité le 28 mai 2018]. Disponible: <http://www.inra.fr/Grand-public/Alimentation-et-sante/Toutes-les-actualites/Proprietes-de-Fprausnitzii-bacterie-de-l-intestin>

TIPHAIGNE Emma – Etat des lieux de la place de l’aromathérapie dans la prise en charge des troubles de la flore intestinale au comptoir

137 feuilles, 21 figures, 19 tableaux, 4 annexes - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2019 ; N°

Bien qu’elle soit connue depuis longtemps pour son rôle dans la digestion et le transit, la flore intestinale impacte notre bien être global, et joue un rôle important dans de nombreuses fonctions essentielles à notre organisme. Pour beaucoup d’auteurs, notre mode de vie actuel serait propice à une dysbiose, c’est à dire un déséquilibre de notre flore commensale. Les huiles essentielles ont une activité antibiotique large spectre, et sont réputées naturellement « bifidogènes », ce qui veut dire qu’elles soutiendraient la flore bénéfique. L’objectif principal de ce travail est de contribuer à l’élaboration d’une information scientifique claire pour une utilisation rationnelle des huiles essentielles en thérapeutique. Il s’agit donc de faire l’inventaire des huiles essentielles réputées comme bénéfiques à notre flore digestive, et de mettre en évidence le bienfondé ou non de ces allégations

Rubrique de classement : AROMATHERAPIE

Mots-clés : microbiote intestinal – flore intestinale – dysbiose – trouble de la flore – huiles essentielles – aromathérapie

Mots-clés anglais MeSH :

volatile, oils – aromatherapy – gastrointestinal microbiome – dysbiosis – *Lactobacillus* – *Bifidobacterium*

Président : Monsieur BOUSTIE Joël

Assesseurs : Mme. LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise (Directrice)

Mme. GOUGEON Anne (Co-directrice)

JURY : Mme. TURBAN Julie (Membre du jury)