



HAL
open science

Place de l'aromathérapie dans la prise en charge des maladies d'Alzheimer et de Parkinson

Fabien Massol

► **To cite this version:**

Fabien Massol. Place de l'aromathérapie dans la prise en charge des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03071632

HAL Id: dumas-03071632

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03071632>

Submitted on 16 Dec 2020

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

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 DÉCEMBRE 2020

PAR

M Fabien MASSOL

Né le 2 Décembre 1990 à Rognac

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PLACE DE L'AROMATHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE
DES MALADIES D'ALZHEIMER ET DE PARKINSON**

JURY :

Président : Madame le Professeur Evelyne OLLIVER

Membres : Monsieur le Docteur Elnur GARAYEV
Monsieur le Docteur Philippe REGGIO

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 DECEMBRE 2020

PAR

M Fabien MASSOL

Né le 2 Décembre 1990 à Rognac

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PLACE DE L'AROMATHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE
DES MALADIES D'ALZHEIMER ET DE PARKINSON**

JURY :

Président : Madame le Professeur Evelyne OLLIVER

Membres : Monsieur le Docteur Elnur GARAYEV
Monsieur le Docteur Philippe REGGIO

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

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

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BEROCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

Je souhaite dédier ma thèse au docteur Thierry Augier en témoignage de gratitude pour nous avoir formé comme il l'a fait, avec une passion de transmettre sans faille ; en témoignage d'estime pour sa profonde humanité et sa joie de vivre, pour avoir cru en nous, pour nous avoir fait rire autant que nous avoir ému ; en témoignage de l'immense respect et de l'attachement affectif que je lui porterai à jamais.

Je remercie madame le professeur Evelyne Ollivier pour avoir accepté de diriger et de présider ma thèse, pour le temps qu'elle m'a accordé, pour ses conseils avisés, sa gentillesse et son professionnalisme.

Je remercie le docteur Philippe Reggio, mon maître de stage de sixième année, pour m'avoir fait l'honneur d'intégrer mon jury de thèse, ainsi que son acolyte et associé le docteur Jean-Marc Poulin, pour m'avoir fait confiance et m'avoir donné la chance de débiter dans leur officine.

Je remercie également le docteur Elnur Garayev d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie ma famille, plus particulièrement ma mère et ma sœur, pour m'avoir encouragé dès le début de ma reconversion, dans les moments les plus pénibles de mon cursus universitaire, et ce jusqu'à la fin de celui-ci, même si le calme requis pour mener à terme cette thèse fut un combat quotidien loin d'être gagné d'avance.

Ce parcours fut marqué d'estimées rencontres sans qui ces six années d'études auraient eu une toute autre saveur,

À la Team Nexity composée de Violaine et Alexia, mes colocataires d'immeuble chères à mon cœur, avec qui j'ai tout partagé, des repas plus que copieux aux soirées désopilantes, nous avons commencé la thèse ensemble et nous la finissons à deux, devancés de loin par Alexia « *la peutchite c.....* », mais ne t'en fais pas Violaine, dans un monde juste « *les derniers seront les premiers et les premiers seront les derniers* », ne sois pas déçue Alexia.

À Johan, qui a occupé et occupe encore une place essentielle, lui qui m'a encouragé et soutenu, lui qui « sait » même quand il ignore, lui qui marche sur mes pas et que je soutiens à mon tour.

À Laura ma binôme de toujours. L'équipe de bras cassé que nous avons formée en TP a toujours su se démarquer par un savoir-faire relatif, une assurance incertaine, à se demander ce qu'il fallait faire du début à la fin de nos études ; heureusement que tu étais là pour me contenir et rattraper mes erreurs de calculs, ensemble nous avons malgré tout fait preuve d'une efficacité sans faille qui ne nous a peut-être pas permis de finir les premiers, mais qui nous laisse d'éternels bons souvenirs.

À toutes ces belles rencontres, Léa et son énergie débordante, Sofiane et son sérieux sans égal, mais également Chloé, Clarisse, Aline...

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	5
INTRODUCTION.....	7
PREMIÈRE PARTIE : Les pathologies neurodégénératives	8
1. La maladie d'Alzheimer	8
1.1. Généralités.....	8
1.2. Physiopathologie	9
1.2.1. Phase préclinique.....	10
1.2.2. Phase clinique.....	10
1.3. Diagnostic	11
1.3.1. Tests cliniques	12
1.3.2. Tests paracliniques	13
1.4. Traitements médicamenteux	14
1.4.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	14
1.4.2. Antagoniste du récepteur NMDA du glutamate.....	16
1.5. Troubles psychiques et comportementaux	17
1.5.1. Symptômes psychiques	17
1.5.1.1. Anxiété et dépression.....	17
1.5.1.2. Délires et hallucinations.....	18
1.5.1.3. Apathie.....	19
1.5.2. Symptômes comportementaux	20
1.5.2.1. Agitation et agressivité	20
1.5.2.2. Désinhibition.....	20
1.5.2.3. Errance	21
2. La maladie de Parkinson	22
2.1. Généralités.....	22
2.2. Physiopathologie	22
2.3. Diagnostic	24
2.4. Traitements médicamenteux	25
2.4.1. Levodopa	26
2.4.2. Agonistes dopaminergiques	28
2.4.2.1. Dérivés non ergotés	28
2.4.2.2. Alcaloïdes de l'ergot de seigle.....	30
2.4.3. IMAO – B.....	31
2.4.4. ICOMT	33
2.4.5. Anticholinergiques	34

2.4.6.	Amantadine	35
2.5.	Traitement chirurgical	36
2.6.	Troubles psychiques et comportementaux	36
2.6.1.	Symptômes psychiques	37
2.6.1.1.	Anxiété et dépression.....	37
2.6.1.2.	Apathie.....	37
2.6.1.3.	Démence et troubles psychotiques.....	38
2.6.2.	Symptômes comportementaux	38
2.6.2.1.	Troubles de la marche.....	38
2.6.2.2.	Instabilité posturale.....	39
2.6.2.3.	Troubles de la parole et de la déglutition.....	39
3.	Le plan maladies neurodégénératives 2014 – 2019.....	40
DEUXIÈME PARTIE : Olfaction et olfactothérapie.....		42
1.	Le système olfactif	42
1.1.	Anatomie	43
1.1.1.	Muqueuse olfactive	43
1.1.2.	Bulbe olfactif.....	43
1.2.	Mécanisme de la perception des odeurs.....	44
1.3.	Troubles de l'odorat	46
1.3.1.	Dysosmies quantitatives.....	47
1.3.1.1.	Anosmie	47
1.3.1.2.	Hyposmie	47
1.3.1.3.	Hyperosmie.....	48
1.3.2.	Dysosmies qualitatives.....	48
1.3.2.1.	Cacosmie.....	48
1.3.2.2.	Parosmie.....	48
1.3.2.3.	Phantosmie.....	48
1.3.3.	Dysosmie chez les patients atteints de maladies neurodégénératives	49
1.4.	Test d'évaluation de l'olfaction.....	50
2.	Les huiles essentielles	53
2.1.	Définition	53
2.2.	Méthodes d'extraction.....	53
2.2.1.	Entraînement à la vapeur d'eau	54
2.2.2.	Distillation sèche	55
2.2.3.	Procédé mécanique sans chauffage	55
2.3.	Critères de qualité des matières premières.....	55
2.4.	Contrôle de qualité d'une huile essentielle	56
2.5.	Composition chimique des huiles essentielles	57
2.6.	Principe de l'aromathérapie	58
2.7.	Voies d'administration	60

2.7.1.	Voies internes	60
2.7.2.	Voie cutanée	61
2.7.3.	Voie respiratoire	62
2.8.	Toxicités	63
2.8.1.	Toxicités cutanées	64
2.8.2.	Toxicités par voie orale	65
2.8.3.	Allergies	66
3.	Pouvoir thérapeutique des odeurs	68
3.1.	Parfums dans l'histoire.....	68
3.2.	Bien-être psycho-émotionnel lié aux odeurs.....	71
3.3.	Méthodes de diffusion.....	74
3.3.1.	Micro-diffusion	74
3.3.2.	Brumisation	75
3.3.3.	Ventilation.....	76
3.3.4.	Chaleur douce.....	76
3.4.	Applications en institution	77
TROISIÈME PARTIE : aromathérapie appliquée aux maladies neurodégénératives... 81		
1.	Prise en charge de l'anxiété et de la dépression.....	81
1.1.	Dépression.....	81
1.2.	Anxiété	83
1.3.	Huiles essentielles	85
1.3.1.	Le genre <i>Citrus</i>	85
1.3.2.	<i>Lavandula angustifolia</i> P. Miller.....	91
1.3.3.	<i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook.f. & Thomsom	95
1.3.4.	Associations d'huiles essentielles	97
2.	Prise en charge de l'insomnie et de l'agitation vespérale	99
2.1.	Insomnie	99
2.2.	Agitation vespérale.....	101
2.3.	Huiles essentielles	102
2.3.1.	<i>Lavandula angustifolia</i> P. Miller.....	102
2.3.2.	<i>Origanum majorana</i> L.....	105
2.3.3.	<i>Mentha x piperita</i> L.....	107
3.	Prise en charge de l'apathie.....	110
3.1.	Apathie	110
3.2.	Huiles essentielles	111
3.2.1.	<i>Lavandula angustifolia</i> P. Miller.....	111
3.2.2.	<i>Vetiveria zizanoïdes</i>	112
3.2.3.	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. CT cinéole.....	114
3.2.4.	Associations stimulantes	116

4. Prise en charge de la douleur	118
4.1. Lien entre douleur et émotion	118
4.2. Huiles essentielles	121
4.2.1. Le genre <i>Citrus</i>	121
4.2.2. <i>Lavandula angustifolia</i> P. Miller.....	123
5. L'aromathérapie en institution	125
6. Perspectives	128
7. Limites et danger	134
CONCLUSION.....	136
BIBLIOGRAPHIE	138

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Donépézil(3)	15
Figure 2 : Galantamine(4)	15
Figure 3 : Rivastigmine(5)	16
Figure 4 : Mémantine(6).....	16
Figure 5 : Levodopa(28).....	26
Figure 6 : Ropinirole(32).....	29
Figure 7 : Pramipexole(33).....	29
Figure 8 : Piribédil(34).....	29
Figure 9 : Rotigotine(35).....	29
Figure 10 : Apomorphine(36).....	29
Figure 11 : Bromocriptine(37)	31
Figure 12 : Sélégiline(38).....	32
Figure 13 : Rasagiline(39).....	32
Figure 14 : Safinamide(40).....	32
Figure 15 : Entacapone(41)	33
Figure 16 : Tolcapone(42).....	33
Figure 17 : Opicapone(43)	34
Figure 18 : Bipéridène(44)	34
Figure 19 : Trihexyphénidyle(45)	34
Figure 20 : Tropatépine(46)	34
Figure 21 : Amantadine(47)	35
Figure 22 : Physiologie de l'olfaction(65)	44
Figure 23 : Sniffin' Sticks test [®] (75)	51
Figure 24 : Distillation à la vapeur saturée(76).....	54
Figure 25 : Iso-pinocamphone(84).....	65
Figure 26 : Thymol(85).....	65
Figure 27 : Eugénol(86)	65
Figure 28 : Diffuseur par nébulisation(99).....	74
Figure 29 : Diffuseur ultrasonique(100).....	75
Figure 30 : Diffuseur par ventilation(101)	76
Figure 31 : Diffuseur à chaleur douce(102)	76

Figure 32 : Bigaradier(125).....	85
Figure 33 : Oranger doux(127).....	87
Figure 34 : Bergamotier(128).....	88
Figure 35 : Lavande vraie(137).....	91
Figure 36 : Ylang-ylang(143).....	95
Figure 37 : Marjolaine(161).....	105
Figure 38 : Menthe poivrée(163).....	107
Figure 39 : Romarin(170).....	114

INTRODUCTION

Les maladies neurodégénératives sont des pathologies chroniques d'évolution progressive qui affectent des régions précises du système nerveux central. Elles se caractérisent par une destruction croissante et irréversible d'une population ciblée de cellules nerveuses impliquées dans diverses fonctions, comme la cognition dans la maladie d'Alzheimer, ou la motricité dans la maladie de Parkinson et la chorée de Huntington. Il peut également s'agir d'une atteinte de la moelle épinière comme dans la sclérose latérale amyotrophique, ou encore des nerfs périphériques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

Ces affections incurables et invalidantes sont en augmentation constante ces dernières décennies, elles représentent une cause majeure d'invalidité, de dépendance, d'hospitalisation et d'institutionnalisation. Parmi elles, c'est la maladie d'Alzheimer qui est la plus fréquente suivie de près par celle de Parkinson, de ce fait cette thèse portera exclusivement sur ces deux affections. Il sera abordé pour chacune, dans une première partie leur processus physiopathologique, suivi du diagnostic, des traitements et des troubles associés, afin de déterminer dans une troisième partie la place que pourrait occuper l'aromathérapie dans la prise en charge de ces derniers.

À notre époque où les thérapies naturelles reviennent au goût du jour, la pratique de l'aromathérapie suscite un intérêt croissant, tant en utilisation domestique que dans le domaine de la santé où elle contribue, entre autres par voie olfactive, à améliorer la qualité de vie des patients comme des soignants. Il sera développé dans une seconde partie une introduction à l'aromathérapie olfactive composée de généralités sur le système olfactif, comme le mécanisme de l'olfaction et les troubles associées, ensuite il sera abordé des généralités sur les huiles essentielles et leurs modes d'administration et enfin l'impact des odeurs sur le cerveau humain.

Le but de cette thèse est d'explorer les possibilités d'utilisation olfactive des huiles essentielles en thérapeutique et de déterminer leur place dans la prise en charge des patients atteints des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

PREMIÈRE PARTIE : Les pathologies neurodégénératives

1. La maladie d'Alzheimer

1.1. Généralités

La maladie d'Alzheimer, initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906, est une maladie neurodégénérative complexe pour laquelle il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif. Elle est caractérisée par des pertes progressives de mémoire et des fonctions cognitives, qui altèrent l'orientation dans l'espace et dans le temps des individus atteints. Ce phénomène évolue sur plusieurs années rendant les sujets pleinement conscients de leur état pathologique dès l'apparition des premiers symptômes.

Peu à peu, la dégradation de leurs fonctions intellectuelles impacte leurs capacités de raisonnement, de planification ou encore de résolution des problèmes, affectant ainsi leur aptitude à s'adapter à des situations nouvelles ou à des environnements non familiers. À terme, leurs compétences en matière de langage et de parole se détériorent entraînant alors une incapacité totale de communication avec leur entourage. À cela vient s'ajouter une dégradation de la coordination des mouvements, conduisant peu à peu les malades à une perte d'autonomie totale.

Cette pathologie est la plus fréquente des démences du sujet âgé. Rare avant soixante-cinq ans, elle touche près de 900 000 personnes en France et l'incidence ne cesse d'augmenter proportionnellement à l'espérance de vie de la population (15 % de la population à quatre-vingt ans). De ce fait, on estime que d'ici 2020 cette pathologie concernera 1,3 millions d'individus, confirmant le fait qu'elle représente un problème majeur de santé publique. En ce qui concerne la répartition en fonction du sexe, les femmes sont davantage touchées que les hommes par la maladie d'Alzheimer (60 % contre 40 %), ce qui n'est pas sans rapport avec l'espérance de vie plus longue de celles-ci(1).

1.2. Physiopathologie

Le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer comporte deux types de lésions tissulaires : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Chacune de ces lésions est associée à une protéine, pour la première il s'agit du peptide β -amyloïde qui s'accumule dans le cerveau au fil des années sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, pour ensuite former des plaques séniles responsables de la maladie. L'accumulation de ces peptides est toxique pour les cellules nerveuses et conduit à la phosphorylation d'une protéine de structure des neurones, la protéine Tau.

Les dégénérescences neurofibrillaires sont quant à elles liées à cette protéine Tau phosphorylée, qui entraîne une déstructuration des neurones suivie de leur mort. Ces dégénérescences neuronales sont étroitement corrélées à l'expression clinique de la maladie.

L'acétylcholine tient également une place importante dans la maladie d'Alzheimer, impliquée dans les mécanismes de mémorisation et de cognition, selon l'hypothèse cholinergique, la dysfonction de ce système pourrait être la cause des symptômes observés chez les sujets souffrant de cette pathologie.

Il existe également une hypothèse d'excitotoxicité qui participerait à la physiopathologie de ce trouble, selon laquelle l'augmentation de glutamate extracellulaire (neurotransmetteur excitateur), conduirait à une hyperstimulation des récepteurs NMDA du glutamate (NMDA pour acide N-méthyl-D-aspartique), ce qui aboutirait à la mort cellulaire.

Différents facteurs de risques contribuent également au développement et à l'évolution de cette pathologie. Au facteur indéniable qui est l'âge, viennent s'ajouter les antécédents familiaux et l'environnement qui tient un rôle important, comme par exemple la sédentarité, les facteurs de risque cardiovasculaire, les microtraumatismes crâniens, ou encore les anesthésies répétées. Dans une minorité des cas, cette maladie est liée à une anomalie génétique responsable d'une forme dite « héréditaire », elle représente 0,1% des cas et peut débuter avant l'âge de cinquante ans.

La maladie d'Alzheimer évolue lentement, sur plusieurs dizaines d'années et traverse différentes phases plus ou moins longues, durant lesquelles les symptômes s'intensifient progressivement.

1.2.1. Phase préclinique

Il s'agit d'une phase asymptomatique durant laquelle les processus physiologiques menant à la maladie se développent de manière progressive et irréversible. Cet état évolue sur plusieurs années, dix à vingt ans en moyenne, et voit s'accumuler les protéines β -amyloïdes entraînant un accroissement progressif du nombre de plaques séniles au niveau du cortex cérébral.

Il est essentiel de diagnostiquer au plus tôt la maladie, afin d'initier les thérapeutiques de manière précoce ce qui permettrait d'éviter que les dommages ne soient définitifs. Cependant, du fait de l'absence de symptôme à ce stade, actuellement il n'existe pas d'outil diagnostique simple, non-invasif et peu coûteux permettant de déceler la maladie en routine au plus grand nombre de personnes.

1.2.2. Phase clinique

Cette phase apparaît avec les premiers dépôts de protéine Tau et les premières dégénérescences neurofibrillaires, situées initialement dans les régions temporales internes, hippocampiques et sous-hippocampiques.

Ces structures sont des régions clés impliquées dans les processus mnésiques, notamment dans la mémorisation des informations sur le long terme, c'est pourquoi les symptômes commencent à apparaître à cette phase, selon plusieurs niveaux d'évolution de la pathologie :

Stade prédéméntiel (prodromal) :

À ce stade, les troubles de la mémoire sont isolés et le sujet garde son autonomie. Il présente de légères pertes de mémoire associées à des modifications de comportement et d'humeur, suivies d'une perte progressive des repères spatiotemporels. À ce niveau, aucun symptôme de démence n'est encore détectable par l'entourage ainsi que par les tests neuropsychologiques.

Démence légère à modérée :

À ce stade les lésions continuent à se constituer dans d'autres parties du cerveau et commencent à avoir des répercussions sur la vie quotidienne du malade. Les oublis sont alors de plus en plus fréquents et c'est à ce moment qu'apparaissent les troubles spatio-temporels, accompagnés des troubles de la concentration et du langage. Tenir une conversation avec l'entourage est alors plus difficile en termes d'attention, d'expression et de compréhension. Peu à peu, la prise de conscience de ces déclin par le sujet conduit à des manifestations comportementales comme l'anxiété, le stress, la dépression et le désintérêt.

L'évolution de la maladie est toujours défavorable, ce qui n'est pas sans rapport avec les nombreux symptômes qui s'installent insidieusement, comme par exemple l'anosognosie, l'individu n'a alors plus conscience de sa maladie et perd en autonomie de façon croissante, c'est à ce moment-là qu'une aide dans son quotidien devient alors nécessaire.

Démence sévère :

À ce degré d'évolution de la maladie, la perte d'autonomie est majeure tant sur le plan cognitif que moteur. À terme le patient est confiné en fauteuil et requiert l'aide constante d'une tierce personne pour la réalisation des activités élémentaires de son quotidien comme la toilette, l'habillage et les repas.

La personne perd la capacité d'interagir avec son entourage, d'avoir une conversation, ou encore de contrôler ses gestes, elle parvient cependant quelquefois à prononcer des mots, voire des phrases. Une apathie s'installe peu à peu, le malade perd l'aptitude à se tenir assis et à lever la tête, ses muscles se raidissent, ses réflexes deviennent anormaux, allant jusqu'à l'altération de la capacité de déglutition.

1.3. Diagnostic

Différents éléments contribuent à établir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, en tout premier lieu il s'agit de la plainte subjective du patient et de son entourage. La marche à suivre est alors de consulter un médecin généraliste le plus tôt possible, afin qu'il effectue une première évaluation de l'état du patient et l'oriente au plus vite vers une consultation spécialisée, car un diagnostic précoce aide à freiner la progression de la maladie.

Le diagnostic repose sur une démarche pluridisciplinaire longue et complexe à établir du fait de l'évolution progressive des symptômes. Il faut dans un premier temps que le médecin recherche l'existence d'un syndrome démentiel puis qu'il en explore la cause, pour enfin le relier ou non à la maladie d'Alzheimer. La recherche de l'origine est primordiale pour poser un diagnostic précis, afin d'écartier les démences non liées aux processus neurodégénératifs, comme par exemple celles causées par un syndrome dépressif ou encore par un problème thyroïdien.

Avant 2007 le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer ne pouvait être établi qu'en post-mortem, mais à partir de cette date les chercheurs ont introduit de nouveaux critères diagnostiques, notamment les biomarqueurs. Ceux-ci sont présents dès le stade prodromal, ce qui est très utile pour diagnostiquer au plus tôt la maladie, cependant le coût et le caractère invasif du procédé ne permet pas d'utiliser ces biomarqueurs en routine et sont donc réservés aux patients jeunes et aux cas complexes.

1.3.1. Tests cliniques

Test de mémoire :

Réalisé par un neurologue, un psychiatre ou un gériatre, le test MMSE (Mini Mental State Examination) ou test de Folstein, est un test psychométrique recommandé par l'HAS (Haute Autorité de Santé), effectué en environ quinze minutes et composé de trente questions dont le but est d'évaluer les fonctions cognitives du sujet. Il peut être employé lorsqu'une démence est suspectée, mais également dans le suivi clinique d'un déficit cognitif avéré.

Les résultats du test sont interprétés en fonction de l'âge du patient, de son niveau socio-culturel et du contexte clinique, en particulier psychiatrique. Les questions qui le composent permettent d'explorer différents domaines :

- L'orientation dans le temps,
- L'orientation dans l'espace,
- Le rappel immédiat de trois mots,
- Le rappel différé de trois mots,
- Les praxies constructives,
- L'attention et le langage.

Bilan neuropsychologique :

Le bilan neuropsychologique est réalisé par un neuropsychologue, idéalement le plus tôt possible, et permet de déterminer les troubles cognitifs du patient à travers une série de tests et ainsi de distinguer une personne saine d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence. Son but est d'évaluer les fonctions cognitives de l'individu, comme la mémoire, l'orientation spatiotemporelle, le langage, la compréhension, le raisonnement et l'attention.

Le choix des tests neuropsychologiques est laissé à l'appréciation du psychologue qui les réalise. Ce bilan consiste en une succession de tests adaptés au patient sous forme de questions ou de tâches simples à accomplir. L'investigation de chacune des fonctions cognitives permet de dresser un profil cognitif et de mettre en évidence les fonctions déficitaires, tout comme celles qui sont préservées.

1.3.2. Tests paracliniques

Des examens biologiques de sang et d'urine sont réalisés dans un premier temps pour écarter toute étiologie non neurodégénérative. Les causes du trouble cognitif peuvent être variées, il peut découler d'une infection, voire d'une carence vitaminique par exemple. Un dosage des vitamines B9, B12, un bilan thyroïdien ou hépatique, ou encore une sérologie VIH peuvent être réalisés en fonction du contexte clinique.

Une fois que toutes les autres étiologies ont été écartées, des analyses plus spécifiques et plus onéreuses peuvent être mises en place :

Marqueurs biologiques :

Cet examen concerne principalement les personnes dont le diagnostic est hésitant ou atypique, comme les patients jeunes. Il consiste en une ponction lombaire visant à mettre en évidence la présence anormale de protéines cérébrales dans le liquide céphalorachidien. En cas de maladie d'Alzheimer on pourra observer une diminution de la protéine β -amyloïde et une augmentation des protéines tau hyperphosphorylées.

Imagerie (IRM, TEP) :

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire) permet de mettre en évidence une atrophie corticale et d'éliminer d'autres causes de démence telles qu'une tumeur cérébrale, la présence de lésions vasculaires ou d'un hématome.

La TEP (Tomographie par Émission de Positons) permet de mettre en évidence les plaques amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Cet examen a démontré son potentiel dans le diagnostic précoce de la pathologie dès le stade prodromal(2).

1.4. Traitements médicamenteux

L'ensemble de l'arsenal thérapeutique dédié au traitement de la maladie d'Alzheimer traite à ce jour les symptômes induits par la maladie, mais n'ont pas d'action curative. Le but de la prise en charge des patients est de maintenir leur autonomie et d'améliorer leur qualité de vie ainsi que celle de leur entourage.

Ces traitements sont divisés en deux classes, les anticholinestérasiques centraux et les antiglutamatergiques, dont l'emploi est déterminé en fonction de la gravité des symptômes. Depuis le 1^{er} Août 2018, sur les recommandations de la HAS, les thérapeutiques traitant la maladie d'Alzheimer sont déremboursées, ce qui a été justifié par une efficacité qualifiée de modeste et un risque d'effets indésirables trop important. C'est d'ailleurs pour cette dernière raison que la prescription initiale annuelle de ces thérapies est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou en gériatrie.

Ces traitements sont rarement prescrits seuls, le plus souvent ils sont accompagnés d'antidépresseurs et d'antipsychotiques afin de traiter les troubles de l'humeur et du comportement associés à la pathologie.

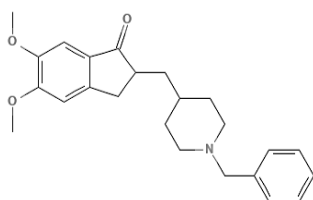
1.4.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Cette classe thérapeutique est indiquée dans le traitement des formes légères à modérément sévères de la pathologie. Ces molécules entraînent une augmentation de la concentration en Acétylcholine au niveau des synapses centrales grâce à leur action inhibitrice sur l'acétylcholinestérase, qui est la cholinestérase prédominante dans le cerveau.

Une des substances actives de cette classe a également une activité sur la butyrylcholinestérase, qui est quant à elle la cholinestérase prédominante hors du système nerveux central, mais également présente en quantité importante au niveau des plaques séniles.

Les effets indésirables cholinergiques de ces substances sont liés à l'augmentation de la quantité d'Acétylcholine, soit au niveau central associée à des vertiges, céphalées et troubles du sommeil, soit au niveau des synapses périphériques, ce qui peut être à l'origine le plus fréquemment de troubles digestifs à titre de nausées et diarrhées.

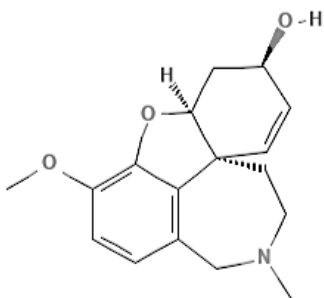
Figure 1 : Donépézil(3)



Cette molécule, commercialisée sous le nom d'ARICEPT[®], est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, cette activité inhibitrice est en comparaison mille fois supérieure à celle qu'elle exerce sur la butyrylcholinestérase.

Elle est excrétée par les urines sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action de cytochromes P450 qui n'ont pas tous été identifiés.

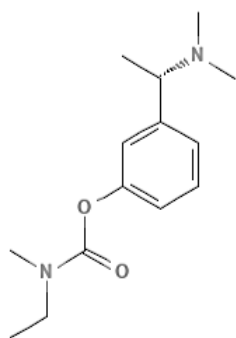
Figure 2 : Galantamine(4)



Cet alcaloïde tertiaire d'origine naturelle, isolé au début des années 1950 de diverses espèces telles que le perce-neige (*Galanthus woronowii* en particulier), est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, il potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques pré- et post-synaptiques, en se liant probablement à un site allostérique du récepteur, ce qui permet l'augmentation de la libération de ce neurotransmetteur. Son élimination est urinaire après métabolisation par les cytochromes P450 2D6 et 3A4.

Initialement commercialisé sous le nom de REMINYL[®], toutes les formes galéniques de ce princeps ont été supprimées à l'exception de la solution buvable. Cependant les génériques de cette spécialité sont toujours disponibles, mais uniquement sous la forme gélule.

Figure 3 : Rivastigmine(5)

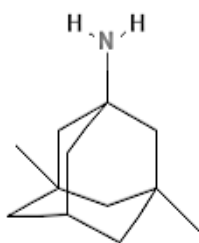


Ce principe actif est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase, on estime qu'il facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. Il fait l'objet d'une élimination urinaire après biotransformation importante et rapide par hydrolyse des cholinestérases.

Commercialisé sous le nom d'EXELON[®] sous formes de gélules, solution buvable et dispositifs transdermiques, la Rivastigmine est également utilisée dans le traitement des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.

1.4.2. Antagoniste du récepteur NMDA du glutamate

La seule molécule représentant cette classe des antiglutamates est la Mémantine, commercialisée sous le nom d'EBIXA[®]. C'est la seule indiquée dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer.



Elle agit comme antagoniste non compétitif d'affinité modérée des récepteurs NMDA du glutamate. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Cette molécule est éliminée sous forme inchangée par voie rénale.

Figure 4 : Mémantine(6)

Les effets indésirables les plus fréquents sont somnolence, vertige, hypertension, dyspnée, constipation et céphalées, ce qui est très invalidant pour le patient et peut motiver un refus ou un arrêt du traitement. Pour réduire le risque de survenue d'effets indésirables, l'instauration du traitement se fait par augmentation progressive de doses.

1.5. Troubles psychiques et comportementaux

Les signes et les symptômes psychologiques et comportementaux de la maladie d'Alzheimer doivent être sérieusement pris en compte car ils peuvent entraîner une aggravation du pronostic de la pathologie, ainsi qu'une altération de la qualité de vie du patient et de son entourage

1.5.1. Symptômes psychiques

1.5.1.1. Anxiété et dépression

L'anxiété est un état de trouble psychique causé par la crainte d'un danger ; la personne malade exprime alors des préoccupations nouvelles sur des sujets qui ne l'inquiétaient pas auparavant. Cet état peut influencer sur la qualité de vie du patient et dans certains cas conduire à une dépression.

La dépression est la maladie psychique la plus répandue ; elle est définie selon l'OMS comme « un trouble mental courant se caractérisant par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration ». La dépression peut également causer la confusion, l'angoisse, ou encore l'augmentation des oublis, il est donc primordial de ne pas confondre celle-ci avec une maladie d'Alzheimer et vice-versa.

Selon la fondation Recherche sur Alzheimer, la dépression concernerait environ 50 % des sujets atteints par la maladie d'Alzheimer(7). Les scientifiques cherchent donc à savoir s'il y aurait un lien entre ces deux affections au travers de plusieurs hypothèses. L'une d'entre elles serait liée à l'atrophie des zones du cerveau qui interviennent dans la régulation de l'humeur et du stress. L'autre hypothèse concernerait l'augmentation de la sécrétion de cortisol liée au stress chronique qui serait délétère pour les structures cérébrales.

Une étude parue en 2013 menée sur 517 patients pendant cinq ans et demi, a mis en évidence l'accélération du déclin cognitif chez les malades d'Alzheimer souffrant de dépression(8). Il est donc essentiel de la diagnostiquer le plus précocement possible, afin de mettre en place une thérapeutique antidépressive adéquate et donc retarder l'avancée de la pathologie neurodégénérative.

Selon les chercheurs de l'université d'Harvard, l'anxiété et la dépression pourraient être les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer et se manifesteraient dix ans avant la maladie(9), ils y verraient là un possible moyen de diagnostiquer la pathologie en phase préclinique. Cette étude, réalisée sur cinq ans et sur 270 sujets hommes et femmes âgés de 62 à 90 ans, a évalué la quantité de plaque β -amyloïde par scintigraphie et l'a corrélée au niveau d'anxiété des sujets. Il a été mis en évidence que les personnes ayant une charge élevée de plaques β -amyloïdes sont celles qui souffrent le plus d'anxiété et de dépression.

De plus, il a récemment été démontré que l'anxiété pouvait être un facteur de risque de développer la maladie d'Alzheimer(10), selon les scientifiques ayant mené l'étude, l'anxiété est susceptible d'endommager le cerveau directement par le stress permanent et indirectement par le manque d'activité physique qu'elle engendre. De plus le risque se trouve majoré lorsque le patient souffre d'un syndrome anxieux associé à une dépression. En revanche, l'expérience montre que les antidépresseurs apportent une amélioration transitoire non négligeable sur les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Toute dépression, liée ou non à un trouble neurodégénératif, doit donc être prise en charge. Des traitements efficaces existent qu'ils soient médicamenteux, ou non médicamenteux comme le soutien psychologique ou encore les médecines naturelles. De plus, il est à conseiller au patient de sortir un maximum afin d'éviter l'isolement social ce qui ne ferait qu'aggraver la pathologie.

1.5.1.2. Délires et hallucinations

Les délires et les hallucinations se manifestent dans environ 40% des cas de maladie d'Alzheimer. Ils sont caractérisés par une perception erronée de la réalité par le patient, qui peut par exemple penser qu'il a été volé, qu'il a subi un préjudice, il peut ressentir un sentiment d'abandon, de jalousie ou encore penser qu'un imposteur s'est immiscé dans son entourage.

L'apparition de ces troubles psychotiques peut être favorisée par les perturbations cognitives, l'altération de la mémoire, de la reconnaissance des lieux et des personnes. Seuls ou associés, ils sont fréquemment corrélés à un déclin cognitif plus rapide, à des symptômes comportementaux plus importants et à un taux de mortalité plus élevé que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sans psychose(11).

Une étude observationnelle menée en 2018, a suivi 445 patients atteints de la maladie d'Alzheimer sur une période de trois ans, afin d'examiner l'impact clinique associé aux délires et aux hallucinations(12). Il a été mis en évidence que 22.9 % des sujets n'ont présenté que des délires, 8.8 % seulement des hallucinations et 18.9 % les deux symptômes. Ces troubles psychotiques ont tous deux été associés à une plus grande gravité de la démence et à une cognition moins bonne. De plus, la présence des deux symptômes simultanés a été associée à de moins bons résultats que ceux d'un seul de ces symptômes. Les délires, seuls ou combinés à des hallucinations, prédisent donc l'état pathologique du patient et son institutionnalisation.

1.5.1.3. Apathie

L'apathie est un symptôme neuropsychiatrique caractérisé par une perte de motivation, un désintérêt global associé à une perte d'initiative et à un appauvrissement des activités sociales du malade. C'est le trouble émotionnel le plus fréquent au cours de la maladie d'Alzheimer, il concerne 60 % des patients (HAS). Un diagnostic précoce et un traitement rapide de ce symptôme sont essentiels, car comme les précédents, lui aussi est associé à un mauvais pronostic de la maladie(13).

Cependant, l'apathie est souvent confondue avec la dépression, ce qui conduit à une prescription inappropriée d'antidépresseurs et de fait à un retard dans la prise en charge spécifique de ce trouble. La HAS recommande ainsi aux professionnels de santé d'établir un diagnostic différentiel avec la dépression et dans les cas complexes de recourir à une prise en charge spécialisée par un psychiatre.

La prise en charge de l'apathie est essentiellement non médicamenteuse. Elle est basée sur des thérapies de stimulations cognitives, des environnements multisensoriels (participation à des activités telles que la cuisine), des interventions focalisées sur les activités de la vie quotidienne et la musicothérapie(14). Selon la HAS, l'approche pharmacologique doit quant à elle, « consister à diminuer les médicaments à risque d'effets secondaires favorisant l'apathie ».

Plusieurs études ont été conduites afin de trouver un traitement contre l'apathie. Des molécules comme les inhibiteurs de la cholinestérase, le méthylphénidate ou encore des extraits de *Ginkgo biloba* peuvent représenter une option possible dans la prise en charge de ce trouble(15). Une étude menée en 2010 incluant vingt-trois patients sur douze semaines, a mis en évidence une réduction de l'apathie associée à une bonne tolérance du méthylphénidate(16). Des recherches doivent encore être réalisées sur le sujet, avec des cohortes de patients plus importantes.

1.5.2. Symptômes comportementaux

1.5.2.1. Agitation et agressivité

Les comportements d'agitation regroupent des troubles variés, tant physiques que verbaux. Il peut s'agir par exemple de déambulation, de fugue, d'activités répétées sans but, de cris, ou encore du rabâchage des mêmes mots. Des comportements agressifs, essentiellement verbaux, peuvent être associés à cette agitation, voire même en être la conséquence.

Lorsqu'ils sont davantage marqués en fin de journée, on parlera d'agitation vespérale, les patients atteints présentent alors un rythme circadien profondément perturbé et voient la qualité de leur sommeil altérée.

Ces comportements peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie, ils sont liés à sa sévérité et s'accompagnent souvent d'une aggravation de celle-ci. Cependant, ils ont tendance à être plus graves pendant les stades moyens et à diminuer au fur et à mesure que la maladie progresse.

1.5.2.2. Désinhibition

La maladie d'Alzheimer peut entraîner chez certains individus une perte d'inhibition et des comportements qualifiés d'inappropriés en société, le sujet perd alors la notion des interdits. Selon la HAS, la désinhibition correspond à « un comportement impulsif et inapproprié par rapport aux normes sociales ou familiales au moment où ce comportement est observé ».

Cette désinhibition peut être verbale ou physique, souvent perçue à caractère sexuel par la population même s'il n'en est pas toujours le cas. Par exemple, l'exhibitionnisme peut résulter d'un inconfort vestimentaire du malade ; les attouchements sur lui-même peuvent être liés à une douleur causée par une infection urinaire par exemple. Il peut également s'agir de comportements ou propos maladroits ou grossiers qui peuvent faire penser que le malade veut s'en prendre à la personne.

La désinhibition chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer apparaît essentiellement si les lésions cérébrales se situent dans la région fronto-temporale(17).

1.5.2.3. Errance

L'errance est un comportement courant chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, elle répond au besoin de ces personnes d'être toujours en mouvement, le sujet a alors en tête un objectif bien précis. C'est justement ce qui la différencie de la déambulation, qui elle correspond à une marche sans but réel.

Cependant il est très fréquent que les patients oublient le motif de leur sortie et soient dans l'incapacité de rejoindre leur point de départ, il s'installe alors chez eux une désorientation accompagnée d'une agitation.

Les troubles du sommeil, fréquents chez ces sujets, font de la nuit un moment propice à l'errance, mais considérant leur sens de l'orientation dans l'espace et dans le temps altéré, les risques de chutes et d'égarement sont alors accrus.

Les thérapies, lorsqu'elles existent, qui sont employées pour le traitement des symptômes psychiques et comportementaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer font preuve d'une relative efficacité, excepté pour la dépression, au prix d'effets indésirables importants. Ces derniers s'ajoutent alors aux symptômes propres de la maladie et peuvent contribuer au mal-être des patients, voire à l'amplifier. Il serait donc intéressant d'évaluer la place des thérapeutiques non conventionnelles dans ces indications, afin d'atténuer ces troubles de la manière la plus sûre possible. Ces dernières pourraient être appliquées, au-delà de la maladie d'Alzheimer, à toutes les pathologies neurodégénératives, comme dans la maladie de Parkinson qui comme celle-ci, ne possède pas de traitement curatif et souffre à terme d'un très mauvais pronostic.

2. La maladie de Parkinson

2.1. Généralités

La maladie de Parkinson, initialement nommée *paralysis agitans*, est décrite pour la première fois en 1817 par le médecin britannique James Parkinson, dans un essai intitulé *An Essay on the Shaking Palsy*(18). Il s'agit d'une pathologie neurodégénérative chronique, de symptomatologie très variable d'un sujet à l'autre. Elle est caractérisée par la destruction progressive d'une population spécifique de neurones impliqués dans le contrôle des mouvements et conduit, à terme, à une impossibilité de marcher ainsi qu'à une perte d'autonomie. Cette affection constitue une cause majeure de handicap chez le sujet âgé, c'est d'ailleurs la deuxième cause de handicap moteur après ceux résultants des accidents vasculaires cérébraux(19).

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France après la maladie d'Alzheimer. Elle touche près de 200 000 personnes et le nombre de nouveaux cas est estimé à 25 000 chaque année. S'agissant de la répartition en fonction du sexe, il y a présence d'un sex-ratio en défaveur des hommes(20), contrairement à la maladie d'Alzheimer, ceux-ci sont atteints environ 1,5 fois plus souvent que les femmes. Le principal facteur de risque étant l'âge, cette pathologie rare avant quarante-cinq ans se déclare le plus souvent aux alentours des soixante-dix ans(21). Au stade où les symptômes moteurs se manifestent, la population neuronale mise en cause dans cette maladie a déjà diminué de moitié, et ce, de manière irréversible.

2.2. Physiopathologie

La maladie de Parkinson se caractérise par la dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques de la substance noire du mésencéphale, aussi appelée locus niger. La disparition de ces cellules entraîne une perturbation des réseaux neuronaux qui leurs sont associés dans différentes zones du cerveau, notamment au niveau du striatum. La voie nigro-striatale comprend les neurones partant de la substance noire et allant jusqu'au striatum, cette voie est impliquée dans l'élaboration et le peaufinage des mouvements.

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent lorsqu'environ 50 % des neurones dopaminergiques de la substance noire sont détruits, ce qui correspond à une perte de dopamine striatale de 80 %.

Cette dégénérescence neuronale est associée à la présence de corps de Lewy dans les neurones dopaminergiques. Il s'agit d'inclusions intra-neuronales contenant des agrégats anormaux d'une protéine naturellement présente chez les sujets sains, l' α -synucléine. Cette protéine retrouvée au sein d'amas pathogènes, présente un problème de conformation qui favorise son accumulation anormale et conduirait à une dysfonction neuronale aboutissant à la mort cellulaire.

Au moment où la pathologie commence à devenir symptomatique, l' α -synucléine se trouve principalement dans les régions contrôlant la fonction motrice, seuls des troubles de la motricité sont alors présents. Aux stades ultérieurs de la maladie, l' α -synucléine peut être retrouvée dans les structures corticales du cerveau, c'est à ce moment que la fonction cognitive des patients se détériore. Pour expliquer ce phénomène, des modèles cellulaires et animaux ont montré que l' α -synucléine pathologique peut être transmise physiquement, d'une cellule à l'autre et d'une région du cerveau à l'autre(22).

Plusieurs études ont montré que l'environnement aurait un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson, comme par exemple l'exposition professionnelle aux pesticides chez les agriculteurs, notamment les insecticides organochlorés(23).

Une étude plus récente a évalué l'impact de l'exposition non professionnelle aux pesticides dans les régions françaises où leur utilisation y est la plus intensive, notamment aux abords des vignobles(24). Cette dernière a révélé que la ruralité est associée à une incidence plus élevée de maladie de Parkinson, et que cette incidence est d'autant plus importante dans les régions où la densité de vignobles est la plus élevée.

La dégénérescence des neurones dopaminergiques est également favorisée par des facteurs génétiques, plusieurs mutations de transmission autosomique récessive et autosomique dominante ont été identifiées comme étant impliqués dans la transmission mendélienne de la maladie d'un individu à sa descendance(25). Ces mutations comptent pour environ 15% des patients atteints de la maladie de Parkinson et s'élève à 50% pour les maladies déclarées avant l'âge de quarante ans.

2.3. Diagnostic

La maladie de Parkinson est caractérisée par une triade symptomatique, et la présence d'au moins deux des trois symptômes la composant est le premier critère pour poser le diagnostic de la maladie. Cependant quelques signes avant-coureurs discrets existent comme la fatigue, la dépression, des difficultés de concentration, ou encore une difficulté à réaliser les tâches de la vie quotidienne. Parmi ces signes précurseurs, la micrographie est un symptôme propre à cette pathologie, il s'agit d'un trouble de l'écriture qui se caractérise par une diminution de la taille des caractères vers la fin d'un mot ou d'une ligne. Or, toutes ces manifestations passent le plus souvent inaperçues pour le malade comme pour son entourage. Le diagnostic repose principalement sur l'examen des symptômes présentés par le patient, car il n'existe à ce jour aucun examen sanguin capable de déceler cette pathologie.

La triade symptomatique, appelée triade parkinsonienne, est composée de tremblements de repos, d'une rigidité et d'une akinésie. Elle se manifeste unilatéralement et cette asymétrie persiste tout au long de la maladie.

Tremblements de repos :

Il s'agit d'un signe pathognomonique de la maladie de Parkinson qui touche deux tiers des patients, mais son absence n'exclue pas pour autant la pathologie. Ces tremblements peuvent concerner les membres ou parties de membres (main, poignet, doigt), les lèvres ou encore le menton, et disparaissent lorsque la partie du corps concernée est en mouvement. Ils sont lents, réguliers, de faible amplitude, persistent parfois lors de la marche et cessent temporairement lors du sommeil. Ce phénomène peut être aggravé lorsque le patient est soumis à des émotions ou à un calcul mental(26).

Hypertonie :

Fréquent dans la maladie de Parkinson, ce symptôme résulte d'une tension excessive des fibres musculaires entraînant une difficulté dans la réalisation des mouvements, associée à des douleurs musculaires ou tendineuses. Il se traduit par une résistance cédant par à-coups aux mouvements passifs imposés aux membres par l'examineur, on appelle cela le phénomène de la roue dentée.

La rigidité peut survenir au niveau de l'ensemble des muscles du corps, mais essentiellement au niveau de la colonne vertébrale ainsi qu'aux articulations proximales (cou, épaules) et distales (poignets, chevilles).

La douleur à l'épaule est une des manifestations initiales les plus fréquentes de cette pathologie, elle peut donner lieu à une consultation médicale, mais ces symptômes sont souvent mal diagnostiqués et peuvent facilement être confondus avec une arthrite par exemple(27).

Akinésie/Bradykinésie :

Il s'agit du symptôme le plus caractéristique et le plus répandu de la maladie de Parkinson, il englobe les difficultés de planification, d'initiation et d'exécution du mouvement, et ce de manière d'autant plus marquée lors de la réalisation de mouvements complexes nécessitant un contrôle moteur fin.

Ce symptôme se manifeste par une lenteur et une complexité dans l'accomplissement des tâches de la vie quotidienne, comme se raser ou couper ses aliments, une gêne à l'écriture (micrographie) apparaît, et l'évolution conduit aux troubles de la locomotion. La bradykinésie est également caractérisée par la pauvreté des mouvements spontanés (comme le clignement des yeux ou la déglutition), une perte de l'expression faciale (hypomimie), une voix monotone et monocorde, ou encore la réduction du balancement du bras lors de la marche(27).

Pour le diagnostic de la maladie de Parkinson, le médecin a pour objectif de différencier cette pathologie des autres causes de syndrome parkinsonien (iatrogène, dégénératif, vasculaire, maladie de Wilson), pour ce faire il procède à un examen neurologique approfondi et évalue la réponse au traitement dopaminergique.

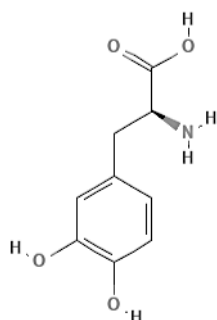
2.4. Traitements médicamenteux

Les traitements actuels de la maladie de Parkinson sont des thérapeutiques symptomatiques qui visent à restaurer la transmission dopaminergique et de ce fait améliorer significativement les troubles.

Au stade précoce de la maladie, tant que le malade estime que ses symptômes ne sont pas gênants dans son quotidien, le traitement ne sera pas initié. Dès lors qu'ils deviennent gênants la thérapeutique est débutée, elle repose sur la compensation du déficit en dopamine, ce qui est rendu possible soit par l'apport d'un précurseur de celle-ci, soit par des agonistes qui miment son effet au niveau des neurones, soit en inhibant les enzymes qui la dégrade. Cependant la dégénérescence neuronale ne cesse de progresser malgré le traitement et conduit à une réadaptation constante des doses thérapeutiques.

2.4.1. Levodopa

La Levodopa (L-dopa) est un acide aminé précurseur physiologique de la dopamine, c'est le traitement de première intention des patients chez qui le diagnostic de maladie de Parkinson est réalisé après 70 ans, mais il est parfois utilisé chez les sujets plus jeunes en cas de mauvaise tolérance aux autres thérapies. Sa seconde indication est la prise en charge des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.



La dopathérapie est généralement prescrite à de faibles doses puis augmentée de manière poly-fractionnée et progressive jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Elle est très efficace sur l'akinésie et l'hypertonie qui sont les premiers symptômes à régresser, en revanche, l'amélioration des tremblements demandera quant à elle plusieurs mois.

Figure 5 : Levodopa(28)

Cette molécule administrée par voie orale, franchit la barrière hématoencéphalique pour être transformée au niveau cérébral en dopamine. L'administration directe de dopamine n'est pas possible car celle-ci ne traverserait pas cette barrière.

Dans le cerveau, la transformation de la L-dopa en dopamine est rendue possible grâce à la dopa-décarboxylase centrale des neurones dopaminergiques. Cependant, en raison d'un métabolisme important au niveau périphérique, seule une faible fraction de L-dopa atteint le système nerveux central. Pour remédier à ce problème cette molécule est administrée en association avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, pour qu'une plus grande proportion de L-dopa atteigne le cerveau et que la fréquence des effets indésirables soit réduite.

Les effets indésirables de la dopathérapie sont de deux types, périphériques et centraux. Au niveau périphérique ils se manifestent par des troubles digestifs (nausées, vomissements), cardiovasculaires (arythmie, hypotension orthostatique), ainsi qu'une coloration brun foncé des urines. Au niveau central, cette thérapeutique peut être à l'origine de troubles psychiatriques comme une hypersexualité qui peut apparaître même à faibles doses, une addiction au jeu, et des achats compulsifs. En ce qui concerne ces manifestations, il peut être utile de prévenir l'entourage du malade dès l'initiation du traitement afin qu'il ne soit pas surpris de tels changements de comportements. D'autres troubles psychiatriques peuvent aussi survenir tels que l'anorexie, des hallucinations, des cauchemars, des épisodes psychotiques, etc.

Associés à ces troubles, surviennent également des manifestations motrices, observées chez 60 à 80 % des patients après une période de trois à cinq années de traitement (29). Cette période est appelée « lune de miel » car durant celle-ci l'efficacité du traitement par L-dopa est optimale.

Les manifestations motrices se distinguent en deux catégories :

- Les fluctuations motrices liées à l'épuisement de l'effet de la dopathérapie peu avant la prise suivante, on parle d'effet « on-off »,
- Les mouvements anormaux involontaires (dyskinésies) induits par les pics plasmatiques de L-dopa et touchant jusqu'à 90 % des patients après dix ans de traitement(30).

Pour réduire la fréquence des effets indésirables périphériques, la L-dopa est toujours associée à des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique, qui vont empêcher sa métabolisation en dopamine. Ces molécules sont les suivantes :

- Bensérazide : retrouvée dans la spécialité MODOPAR[®] sous forme de gélules et comprimés dispersibles.
- Carbidopa : cette molécule est présente dans plusieurs spécialités, soit seule avec la L-dopa dans SINEMET[®] sous forme de comprimés et dans DUODOPA[®] gel intestinal uniquement présent à l'hôpital ; soit en association avec l'Entacapone qui est un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (détaillé plus tard) dans STALEVO[®].

Cette classe thérapeutique est la plus efficace sur la symptomatologie parkinsonienne et c'est aussi celle qui est la mieux tolérée. Il est à noter que la dopathérapie ne doit pas être interrompue brutalement, sous peine d'entraîner l'équivalent d'un « syndrome malin des neuroleptiques », induit par la carence brutale en dopamine. Ce syndrome est caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et l'élévation de la créatinine phosphokinase sérique. Il est à suspecter chez tous les patients atteints de la maladie de Parkinson, présentant un état fébrile et une aggravation des symptômes parkinsoniens.

2.4.2. Agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques nigrostriés en les stimulant et de ce fait pallient la déplétion en dopamine, ce qui améliore les troubles moteurs de la triade parkinsonienne. Il s'agit du traitement de première intention en monothérapie pour les sujets jeunes présentant des symptômes gênants. Ces molécules sont également utilisées en association à la L-dopa afin de diminuer la posologie de chacun des deux principes actifs.

Cette classe thérapeutique est moins efficace que la L-dopa et présente davantage d'effets indésirables, mais en règle générale, ces molécules sont mieux tolérées chez les patients jeunes et permettent de repousser le début du traitement par L-dopa, retardant ainsi la survenue des complications motrices(31).

À l'instar de la L-dopa, ce traitement ne doit pas être arrêté brutalement au risque de voir apparaître un équivalent de « syndrome malin des neuroleptiques » lié au déficit en dopamine.

2.4.2.1. Dérivés non ergotés

Parmi les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle, trois sont commercialisés sous forme de comprimés à libération soit immédiate, soit prolongée : le Ropinirole (REQUIP®), le Pramipexole (SIFROL®) et le Piribédil (TRIVASTAL®). Ces deux premières molécules ainsi que la suivante ont également une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication du syndrome des jambes sans repos.

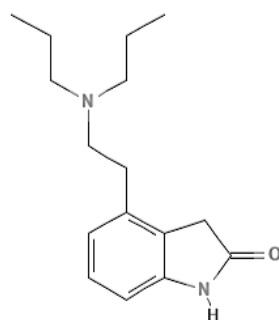


Figure 6 : Ropinirole(32)

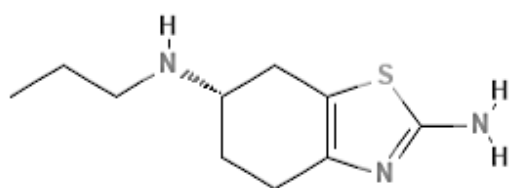


Figure 7 : Pramipexole(33)

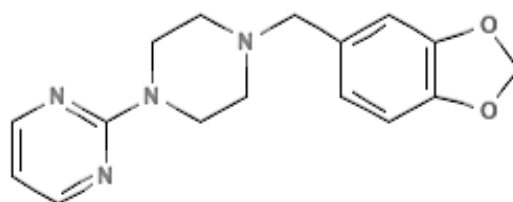


Figure 8 : Piribédil(34)

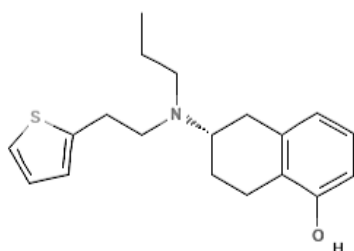


Figure 9 : Rotigotine(35)

La Rotigotine (NEUPRO®) est commercialisée sous forme de dispositifs transdermiques de type matriciel, avec libération de la dose sur vingt-quatre heures. Celui-ci est à appliquer au niveau de l'abdomen, la cuisse, l'épaule ou le bras en évitant de répéter l'application au même endroit dans les quatorze jours qui suivent.

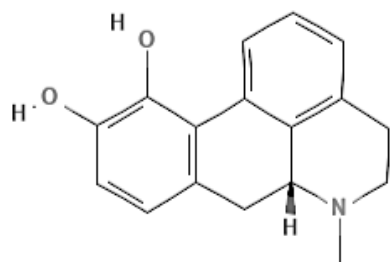


Figure 10 : Apomorphine(36)

L'Apomorphine (APOKINON®, DOPACEPTIN®) est un dérivé hémisynthétique de la morphine, utilisé par voie sous cutanée, sous forme de stylos ou de pompe à débit continu, du fait d'une mauvaise biodisponibilité par voie orale.

L'Apomorphine est le plus puissant des agonistes dopaminergiques, de ce fait son utilisation est réservée au traitement des fluctuations motrices observées en cas de maladie évoluée en complément de la thérapie par L-dopa ou autre agonistes dopaminergiques. Elle permet de diminuer la durée ainsi que la sévérité des blocages moteurs en dix à quinze minutes, cependant elle présente une forte action émétisante et peut donc être associée à un antiémétique (Dompéridone) quatre jours avant le début du traitement et jusqu'à plusieurs semaines après.

Les effets indésirables périphériques et centraux de ces molécules sont communs avec la L-dopa, à savoir une mauvaise tolérance digestive, des troubles cardiovasculaires et psychiques, une dyskinésie en cas de surdosage ainsi que des troubles du contrôle des pulsions (jeu, sexe, achat, etc.). Cette classe thérapeutique peut également très fréquemment être à l'origine de troubles narcoleptiques.

En ce qui concerne l'Apomorphine, les effets indésirables peuvent être propres à la voie d'administration, comme un prurit au point d'injection ou des nodules sous cutanés, mais également généraux comme l'allongement de l'intervalle QT ou encore la néphrotoxicité.

2.4.2.2. Alcaloïdes de l'ergot de seigle

L'ergot de seigle, ou *Claviceps purpurea*, est un champignon de la famille des *Clavicipitaceae* parasite de certaines céréales, notamment le seigle. Il est à l'origine d'une intoxication appelée ergotisme qui décima les populations les plus pauvres au moyen âge.

Le sclérote qui est la forme de résistance de ce champignon est riche en alcaloïdes. Un dérivé semi-synthétique, la Bromocriptine, agit sur les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques au niveau du striatum et pallie ainsi la déplétion en dopamine. Cette molécule a également un effet au niveau hypothalamo-hypophysaire, où elle freine la sécrétion de prolactine physiologique ou pathologique.

Cette molécule, commercialisée sous le nom de PARLODEL[®], est donc indiquée dans la maladie de Parkinson, mais a également une AMM dans d'autres pathologies comme les hyperprolactinémies, les prolactinomes, ou encore dans l'inhibition de la lactation.

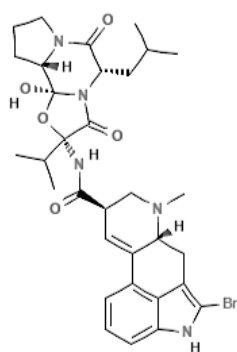


Figure 11 : Bromocriptine(37)

La Bromocriptine est l'unique molécule de cette sous classe à avoir une indication dans la maladie de Parkinson. Auparavant, une autre substance active dérivée de l'ergot de seigle, le Pergolide (CELANCE®), était spécifiquement indiquée dans la maladie de Parkinson, mais elle fut retirée du marché français en 2011 pour des raisons de pharmacovigilance, notamment à cause du risque accru de valvulopathies cardiaques.

Les effets indésirables de cette sous classe sont communs aux agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle, mais ils peuvent également être à l'origine d'un œdème des membres inférieurs, de fibroses pulmonaire et rétropéritonéale, d'épanchement pleural, ainsi que du syndrome de Raynaud.

2.4.3. IMAO – B

Cette classe thérapeutique regroupe des principes actifs inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B), qui est une enzyme de dégradation de la dopamine. Ces molécules sont sélectives et se fixent de manière irréversible à l'enzyme au niveau central et périphérique, afin d'entraîner une augmentation des concentrations extracellulaires en dopamine dans le striatum et de corriger une partie de la déficience dopaminergique.

Leur effet symptomatique antiparkinsonien permet leur utilisation en monothérapie, mais également en association à la L-dopa chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

Il s'agit, avec les agonistes dopaminergiques, du traitement de première intention en monothérapie pour les sujets jeunes présentant des symptômes gênants, mais contrairement à eux, cette classe thérapeutique peut également être proposée en phase initiale de la maladie lorsque la gêne n'est pas trop importante.

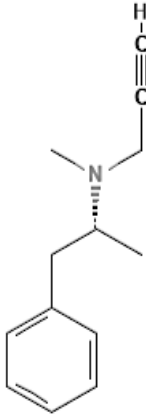


Figure 12 : Sélégiline(38)

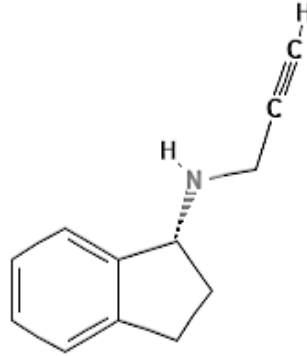


Figure 13 : Rasagiline(39)

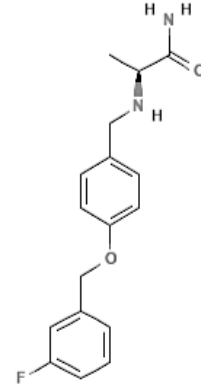


Figure 14 : Safinamide(40)

Les IMAO-B sont au nombre de trois et sont tous commercialisés sous forme de comprimés à libération immédiate : la Sélégiline (DEPRENYL[®]), la Rasagiline (AZILECT[®]) et le Safinamide (XADAGO[®]). Il existe une exception pour ce dernier qui ne partage pas la même AMM que les deux autres, en effet celui-ci ne peut être prescrit en monothérapie, mais seulement en association à une dose stable de L-dopa seule, ou en association avec d'autres médicaments antiparkinsoniens, chez les patients de stade intermédiaire ou avancé de la maladie de Parkinson. De plus, selon la HAS, son rapport efficacité/effets indésirables est modeste, alors qu'il est important pour les autres IMAO-B, en conséquence il fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Aucune forme à libération prolongée n'existe pour ces molécules du fait du caractère irréversible de leur liaison à l'enzyme, induisant donc naturellement un effet durable dans le temps jusqu'à plusieurs semaines.

Les effets indésirables de ces molécules sont comparables à ceux de la L-dopa, ceux-ci sont d'ailleurs majorés lorsqu'ils sont associés. Les effets non désirés les plus fréquemment signalés en monothérapie sont des céphalées et vertiges, un syndrome grippal et un risque accru de dépression.

2.4.4. ICOMT

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) ont une activité sélective et réversible sur cette enzyme responsable du métabolisme de la L-dopa. Ils agissent au niveau périphérique en augmentant les taux plasmatiques, donc la quantité disponible pour le cerveau, de L-dopa, ce qui a pour conséquence de prolonger la réponse clinique. Ils ne possèdent donc pas d'effet symptomatique en monothérapie.

Cette classe thérapeutique possède une AMM en association aux préparations à base de L-dopa associée aux inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique, au stade des fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec ces associations.

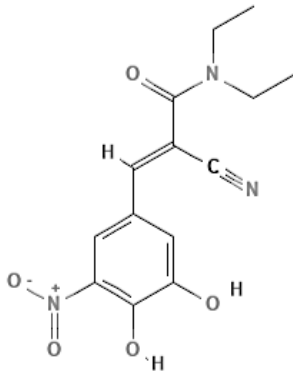


Figure 15 : Entacapone(41)

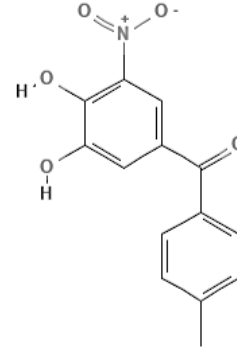
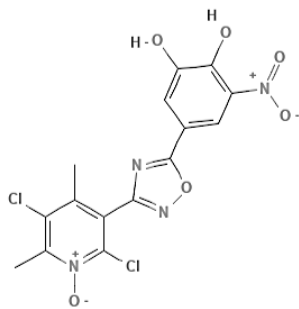


Figure 16 : Tolcapone(42)

L'Entacapone est disponible sous deux formes, soit seul sous le nom de COMTAN[®], soit en association avec la L-dopa et Carbidopa sous le nom de STALEVO[®].

La Tolcapone est quant à elle uniquement disponible seule, dans la spécialité TASMAR[®], cependant celle-ci a une AMM restreinte au traitement des patients qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants aux autres ICOMT. Cette molécule a été retirée du marché en 1998 à cause de ses effets indésirables hépatiques rares, mais potentiellement mortels (hépatite fulminante), puis réintroduite en 2005 en France sous conditions de prescription par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée et après information éclairée du patient sur les risques encourus. De plus, lors du traitement, il doit être instauré une stricte surveillance de la fonction hépatique, celle-ci doit être contrôlée toutes les deux semaines pendant la première année de traitement, toutes les quatre semaines les six mois suivants et ensuite toutes les huit semaines.



Un nouvel ICOMT devrait prochainement arriver sur le marché français, il s'agit de l'Opicapone qui sera commercialisé sous le nom d'ONGENTYS® et qui a l'avantage par rapport aux autres ICOMT de ne devoir être administré qu'une seule fois par jour, ce qui allège fortement le traitement des patients.

Figure 17 : Opicapone(43)

Également pour cette classe thérapeutique, les effets indésirables sont comparables à ceux de la L-dopa et sont majorés en association. Ils entraînent des troubles digestifs (nausées, syndrome diarrhéique), des troubles du sommeil, une coloration anormale des urines, etc.

2.4.5. Anticholinergiques

Dans la maladie de Parkinson, il y a présence d'une hypercholinergie striatale liée au déficit dopaminergique qui lève l'inhibition au niveau des neurones cholinergiques. Les molécules de cette classe thérapeutique sont des antagonistes des récepteurs muscariniques centraux et périphériques, qui vont ainsi diminuer la transmission cholinergique. Ces traitements ont cependant plus d'effets sur les tremblements et l'hypertonie, que sur l'akinésie. Le grand avantage de cette classe thérapeutique, réside dans le fait qu'elle est la seule, avec l'Amantadine dans une moindre mesure, à être active sur les syndromes Parkinsoniens induits par les neuroleptiques.

Les anticholinergiques qui composent cette classe sont : le Biperidène (AKINETON®), le Trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®) et la Tropatépine (LEPTICUR®).

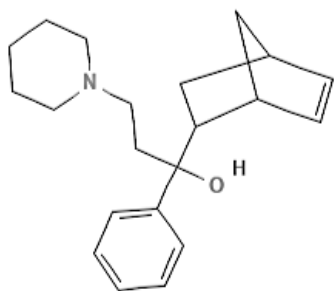
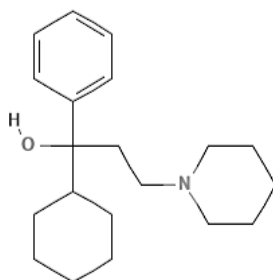


Figure 18 : Biperidène(44)



**Figure 19 :
Trihexyphénidyle(45)**

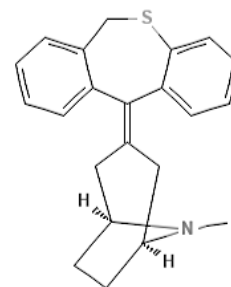


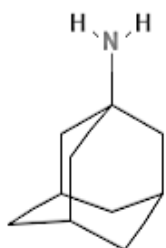
Figure 20 : Tropatépine(46)

En raison d'un rapport efficacité/effets indésirables faible, ils sont largement moins utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson que les médicaments dopaminomimétiques. Leurs effets indésirables sont en lien avec le blocage de tous les récepteurs muscariniques, centraux et périphériques, ce qui entraîne des effets atropiniques.

Ces événements non désirés se manifestent au niveau central sous forme de troubles mnésique, de confusions et de délires, et au niveau périphérique par une sécheresse buccale, une constipation et des troubles de l'accommodations.

2.4.6. Amantadine

Commercialisée sous le nom de MANTADIX[®], l'Amantadine agirait en provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum, et peut être utilisée chez les patients traités par L-dopa souffrant de dyskinésies, chez qui elle limite ces dernières. Elle présente également un effet anticholinergique ce qui la rend donc utilisable dans le traitement des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques.



Son mécanisme d'action est mal connu, et du fait de son faible niveau de preuve d'efficacité elle a une place limitée dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens des neuroleptiques.

Figure 21 : Amantadine(47)

L'Amantadine a également une AMM dans la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae de type A. Elle agirait en ralentissant la libération de l'acide nucléique dans la cellule hôte, évitant ainsi l'infection de nouvelles cellules. Elle a cependant un très faible niveau de preuve dans cette indication, d'où un avis défavorable de la HAS au maintien de son remboursement dans cette indication, bien qu'elle soit encore remboursable à ce jour.

En ce qui concerne les effets indésirables de cette molécule, les plus fréquemment rencontrés sont les vertiges, l'insomnie et la nervosité.

2.5. Traitement chirurgical

La chirurgie dans la maladie de Parkinson, appelée stimulation cérébrale profonde, consiste en l'application d'une stimulation électrique continue à haute fréquence dans des zones précises du cerveau, grâce à des électrodes implantées par chirurgie. Ce traitement, bien qu'il soit très efficace, concerne une minorité des malades. Pour y être éligible, le patient doit présenter une maladie de Parkinsons idiopathique toujours sensible à la L-dopa, ainsi que d'importantes fluctuations motrices gênant son quotidien(48).

Les cibles chirurgicales des électrodes varient en fonction des troubles présentés par le sujet, il peut s'agir(49) :

- Du noyau ventral intermédiaire du thalamus en cas de tremblements essentiels sévères, cependant cette cible limite les effets sur la rigidité, l'akinésie et les dyskinésies liées à la L-dopa,
- Du pallidum interne chez les patients souffrant de dyskinésies invalidantes,
- Du noyau subthalamique, qui reste la cible privilégiée, car sa stimulation chronique reproduit les effets de la dopathérapie et permet de contrôler l'ensemble des symptômes de la triade parkinsonienne.

Cette technique chirurgicale est d'une grande efficacité dans le traitement de la symptomatologie de la maladie de Parkinson, bien supérieure aux traitements médicamenteux, cependant comme pour ceux-ci, elle ne permet pas d'en modifier l'évolution naturelle.

2.6. Troubles psychiques et comportementaux

Dans la maladie de Parkinson, les troubles cognitifs sont discrets mais fréquents et peuvent, comme dans la maladie d'Alzheimer, précéder l'apparition des symptômes propres de la pathologie, en l'occurrence ici les troubles moteurs. Ils résultent de la déplétion dopaminergique nigro-striatale et méso-cortico-limbique(50). Leur diagnostic précoce permettrait d'orienter au plus vite le diagnostic de cette pathologie, mais comme il a été vu précédemment le traitement ne sera pas forcément initié plus tôt. Cependant la prise en charge précoce de ces troubles améliorerait la condition de vie des patients, et c'est en cela que leur diagnostic devrait donc faire partie intégrante du bilan neurologique de base.

2.6.1. Symptômes psychiques

2.6.1.1. Anxiété et dépression

Ces troubles sont davantage présents chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson que dans le reste de la population, ce qui s'explique facilement du fait de la conscience des symptômes et de la peur de l'évolution de la pathologie.

La dépression est également induite par la carence en dopamine caractéristique chez les parkinsoniens, celle-ci peut d'ailleurs être un symptôme précoce évocateur de la maladie, bien qu'il n'en soit pas spécifique.

Ces troubles, lorsqu'ils sont présents, ont un impact sur la qualité de vie de l'individu, sur sa maladie, sur son sommeil, mais également dans ses relations avec son entourage. Il est alors nécessaire de les prendre en charges le plus précocement possible car, lorsqu'ils apparaissent, ils peuvent avoir tendance à accentuer les symptômes liés à la maladie et être à l'origine d'un ralentissement moteur et cognitif. Ce ralentissement global peut, à un stade précoce de la maladie, en masquer les symptômes et laisser croire à une dépression isolée à défaut d'une maladie de Parkinson.

2.6.1.2. Apathie

L'apathie est le trouble hypodopaminergique le plus fréquent dans la maladie de Parkinson(51). Elle se caractérise, comme dans la maladie d'Alzheimer, par un ralentissement psychomoteur, une perte d'énergie, une indifférence, mais contrairement à la dépression le patient ne ressent pas de tristesse, ce qui les rend difficile à distinguer bien qu'ils soient souvent concomitants. L'apathie peut néanmoins être un facteur prédictif de démence et de déclin cognitif avec le temps(52).

Il n'existe pas de traitement pharmacologique qui a fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de l'apathie, seuls les traitements dopaminergiques semblent avoir un effet partiellement favorable(53).

2.6.1.3. Démence et troubles psychotiques

Dans la maladie de Parkinson, la démence est liée au développement des corps de Lewy dans les neurones dopaminergiques, ce qui entraîne une perte progressive de la fonction cognitive des sujets atteints. Elle concerne 30% des patients et cette probabilité augmente avec l'évolution de la maladie (80 % après quinze à vingt ans)(54).

La prise en charge pharmacologique de la démence Parkinsonienne est la Rivastigmine, il s'agit du seul anticholinestérasique à avoir une AMM dans cette indication.

En ce qui concerne les troubles psychotiques tels que délires et hallucinations, ils peuvent être induits par les traitements agonistes dopaminergiques, la L-dopa et également les anticholinergiques. Ces troubles peuvent être des indicateurs de l'évolution de la maladie vers un état démentiel.

Les hallucinations visuelles sont retrouvées dans 45 à 65 % des cas de maladie de Parkinson avec démence, contre 25 à 40 % sans démence(55). La prise en charge sera dans un premier temps de diminuer les doses de médicaments dopaminergiques, et si cela ne suffit pas d'entamer un traitement par Clozapine avec le risque d'agranulocytose que cela entraîne. En comparaison aux antipsychotiques classiques, la Clozapine qui est un antipsychotique atypique, induit moins de réactions extrapyramidales, c'est pour cela qu'elle est la seule molécule de cette classe à avoir une AMM dans le traitement des troubles psychotiques au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson.

2.6.2. Symptômes comportementaux

2.6.2.1. Troubles de la marche

Les troubles de la marche sont fréquents et apparaissent chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson depuis un certain nombre d'années. Au fil du temps il se produit une réduction de la longueur des pas et un ralentissement de la vitesse de marche, ce qui majore considérablement le risque de chutes.

S'ensuit, à un stade plus évolué de la pathologie, l'apparition de troubles paroxystiques rythmiques tels que la festination et le freezing(56). Ce dernier consiste en une suspension soudaine et involontaire de la marche qui dure de plusieurs secondes à quelques minutes, la personne piétine et est dans l'impossibilité de transférer le poids de son corps sur une jambe afin de réenclencher la marche. Les causes du freezing ne sont pas déterminées, il peut empirer sous l'effet de l'anxiété et du stress et n'est pas toujours amélioré par les thérapeutiques antiparkinsoniennes. La festination quant à elle est une brutale augmentation de la fréquence de marche associée à une diminution d'amplitude.

Les troubles de la marche et de la posture sont les causes les plus fréquentes de chutes, de plus ils ne sont que partiellement dopa-sensibles et deviennent dopa-résistants. Ils nécessitent un avis neurologique et une kinésithérapie avec rééducation posturale de la musculature axiale.

2.6.2.2. Instabilité posturale

Les personnes parkinsoniennes présentent des troubles de la posture et de l'équilibre en rapport avec la symptomatologie motrice de la maladie. L'instabilité posturale est un signe tardif dans l'évolution de la maladie, elle se manifeste par des troubles de l'équilibre qui provoquent des chutes de plus en plus fréquentes. Elle peut être spontanée ou favorisée par certaines circonstances. La posture rachidienne est en flexion, le dos courbé, la tête penchée en avant, les hanches et les genoux légèrement fléchis.

La prise en charge de ce trouble repose essentiellement, comme pour les troubles de la marche, sur la kinésithérapie de rééducation posturale. Ces deux types de troubles ne sont que partiellement améliorés par les traitements dopaminergiques car ils sont le fait, pour l'essentiel, de lésions non dopaminergiques.

Il existerait une relation étroite entre l'instabilité posturale et la fonction cognitive chez les patients atteints de la maladie de Parkinson(57).

2.6.2.3. Troubles de la parole et de la déglutition

Les troubles de la parole à titre de dysarthrie hypokinétique apparaissent précocement, mais de manière lente et insidieuse. Ils se caractérisent par une monotonie d'intensité et de hauteur de la parole, une diminution de l'accentuation, allant jusqu'à un défaut d'intelligibilité

perturbant ainsi la communication des patients dans leur vie quotidienne. Une prise en charge orthophonique précoce sur prescription médicale doit être mise en place afin de lutter contre l'aggravation des troubles, celle-ci viserait à favoriser le contrôle volontaire du langage et à améliorer la respiration. Cependant, les séances d'orthophonie, la dopathérapie et la chirurgie fonctionnelle sont des traitements d'efficacité variable dans l'évolution de ce trouble(58).

Les troubles de la déglutition, aussi appelés dysphagie, sont fréquents et tardifs dans la maladie de Parkinson, ils concernent 50 à 80% des patients(59) et sont le plus souvent non identifiés par eux-mêmes. Les conséquences de cette dysphagie sont les fausses routes, l'asphyxie, l'inhalation d'aliments ou de salive, pouvant conduire à des pneumopathies et à terme à la dénutrition par peur d'ingérer de la nourriture. Les difficultés de déglutition doivent être évaluées le plus tôt possible, des tests simples peuvent être réalisés par le neurologue lors de la consultation(59) afin d'orienter au plus tôt le sujet vers un orthophoniste avant l'apparition des complications.

La plupart de ces troubles ne bénéficient pas de traitement efficace, tout comme la pathologie elle-même et l'ensemble des maladies neurodégénératives. C'est pourquoi celles-ci sont le sujet de nombreux plans gouvernementaux qui leur sont dédiés dans le but de parfaire leur prise en charge et de favoriser la recherche dans ce domaine.

3. Le plan maladies neurodégénératives 2014 – 2019

Il s'agit d'un plan gouvernemental(60) qui concerne l'ensemble des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique...), qui s'inscrit dans la continuité de trois plans qui concernaient uniquement la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Il vise à faire progresser le système de santé dans ce domaine et à répondre à des besoins communs aux personnes atteintes par ces différentes pathologies, de plus il concerne également l'accompagnement des aidants.

Le plan maladies neurodégénératives comprend trois grandes priorités :

- Améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades.
- Assurer la qualité de vie des malades et de leurs aidants.
- Développer et coordonner la recherche.

Il se compose de quatre axes stratégiques :

- Soigner et accompagner tout au long de la vie et sur l'ensemble du territoire.
- Favoriser l'adaptation de la société aux enjeux des maladies neurodégénératives et atténuer les conséquences sur le quotidien.
- Développer et coordonner la recherche sur les maladies neurodégénératives.
- Faire de la gouvernance du plan un véritable outil d'innovation, de pilotage des politiques publiques et de la démocratie en santé.

En conclusion de cette première partie, il est important de relever que l'incidence des pathologies neurodégénératives ne cesse de croître, du fait du vieillissement de la population, mais également de facteurs externes (pesticides, mode de vie...), génétiques etc., ce qui en fait un problème majeur de santé publique.

La recherche constante de nouvelles molécules thérapeutiques laisse espérer un avenir meilleur dans le traitement de ces maladies. En parallèle, on peut observer un intérêt croissant de la population générale pour les médecines non conventionnelles, autrement appelées médecines « naturelles » ou encore « douces ». Celles-ci ne viennent en aucun cas se substituer à l'allopathie, mais trouvent leur place en complément, dans les pathologies aussi lourdes que les maladies neurodégénératives, ou encore les cancers.

Le terme de médecines non conventionnelles regroupe différents domaines thérapeutiques complémentaires, comme par exemple l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, l'acupuncture. Ce travail ne s'intéressera qu'à l'aromathérapie olfactive et la place de celle-ci dans l'accompagnement des sujets atteints des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

DEUXIÈME PARTIE : Olfaction et olfactothérapie

1. Le système olfactif

L'olfaction, autrement appelée odorat, fait partie des cinq sens avec la vue, l'ouïe, le toucher et le goût que possède l'être humain. Intimement lié à ce dernier sens, elle permet la détection des substances chimiques volatiles ainsi que le discernement des saveurs.

L'odorat est davantage utilisé chez les autres mammifères que chez l'homme, chez qui en comparaison il est également bien moins développé. En effet chez les animaux, ce sens est vital pour bon nombre d'espèce dans la quête de nourriture, la détection de prédateurs, la reproduction ou encore la localisation du lieu de nidification ou de ponte.

L'olfaction est, dans le règne animal, un outil de communication rendu possible grâce aux molécules odorantes produites par les glandes sudoripares de la peau appelées phéromones. Cette communication peut être interspécifique, comme par exemple entre les animaux domestiques et l'Homme, mais également intraspécifique, elle est alors utilisée pour la reconnaissance de l'autre et permet par exemple à l'animal de détecter l'âge, le sexe, les émotions, la localisation ou encore la hiérarchie de ses congénères.

Chez l'Homme, la fonction olfactive est effective dès la naissance, des expériences montrent même que les enfants prématurés nés deux mois avant le terme de la grossesse sont capables de détecter des odeurs de faible intensité de manière comparable à un enfant né à terme. Ils sont également capables de différencier des odeurs de qualité et d'intensités différentes et ainsi d'exprimer des préférences olfactives(61). L'apprentissage olfactif débute d'ailleurs lors de la période prénatale, les nouveau-nés exposés *in utero* à certaines molécules olfactives issues de l'alimentation maternelle qui passent dans le liquide amniotique, comme l'ail, l'anis ou le jus de carottes par exemple, sont d'avantage réactifs à ces odeurs après la naissance et ce pendant plusieurs mois(62).

Chez l'Homme, l'odorat est un des sens les moins développés, ce qui est probablement lié à son utilité moindre dans la survie au cours de l'évolution, au profit de la vision et de l'audition. Ceci n'enlève rien au fait que la perception des odeurs repose sur des mécanismes complexes, faisant intervenir la muqueuse olfactive composée de récepteurs odoriférants, et le bulbe olfactif dans lequel l'information olfactive est analysée et codée puis transmise vers plusieurs aires centrales.

1.1. Anatomie

1.1.1. Muqueuse olfactive

La muqueuse olfactive tapisse la partie postérieure de chacune des deux fosses nasales. L'épithélium olfactif qui la compose comprend trois types de cellules, les cellules basales, les cellules de soutien et les cellules neurosensorielles. Ces dernières assurent à elles seules les fonctions de réception, de transduction et de transmission de l'information olfactive.

Ces cellules fusiformes sont des neurones bipolaires qui présentent à une extrémité un axone traversant la lame criblée de l'os ethmoïde en direction du bulbe olfactif et à l'autre extrémité un prolongement dendritique dirigé vers la cavité des fosses nasales terminés par des cils qui portent les récepteurs aux substances odorantes.

Une particularité de ces neurones olfactifs est qu'ils expriment un seul récepteur olfactif, c'est d'ailleurs ce qui nous permet de différencier les odeurs entre elles. L'autre particularité est que ce sont les seuls neurones à être directement en contact avec l'extérieur de l'organisme, ce qui expliquerait le fait qu'ils se renouvellent tous les deux mois environ(63).

1.1.2. Bulbe olfactif

Le bulbe olfactif est le premier relai cérébral du signal olfactif provenant du neuroépithélium de la muqueuse. Les axones des neurones bipolaires traversent la lame criblée de l'ethmoïde pour former au niveau du bulbe olfactif une synapse avec un deuxième neurone appelé cellule mitrale. Cette synapse se fait au niveau de structures appelées glomérules olfactifs, au sein desquels tous les neurones olfactifs convergent.

Les neurones olfactifs exprimant le même récepteur convergent vers un même glomérule selon un ratio de convergence d'environ 20 000 neurones pour une cellule mitrale. Chaque glomérule est donc spécifique à un type de récepteur olfactif, et c'est grâce à des combinaison d'activation de glomérules qu'une odeur peut ensuite être interprétée.

Les cellules mitrales envoient ensuite leur axone, qui part du bulbe olfactif à travers le tractus olfactif, pour innerver les cellules pyramidales qui composent le cortex olfactif dans le système nerveux central selon un ratio de divergence d'une cellule mitrale pour environ 100 000 cellules pyramidales(64).

Le signal électrique transmis par tous ces différents neurones termine ensuite son parcours dans le système nerveux central où il sera interprété comme odeur. Le rôle des glomérules est primordial car c'est le seul moyen de communication de l'information entre le système olfactif et le cerveau.

1.2. Mécanisme de la perception des odeurs

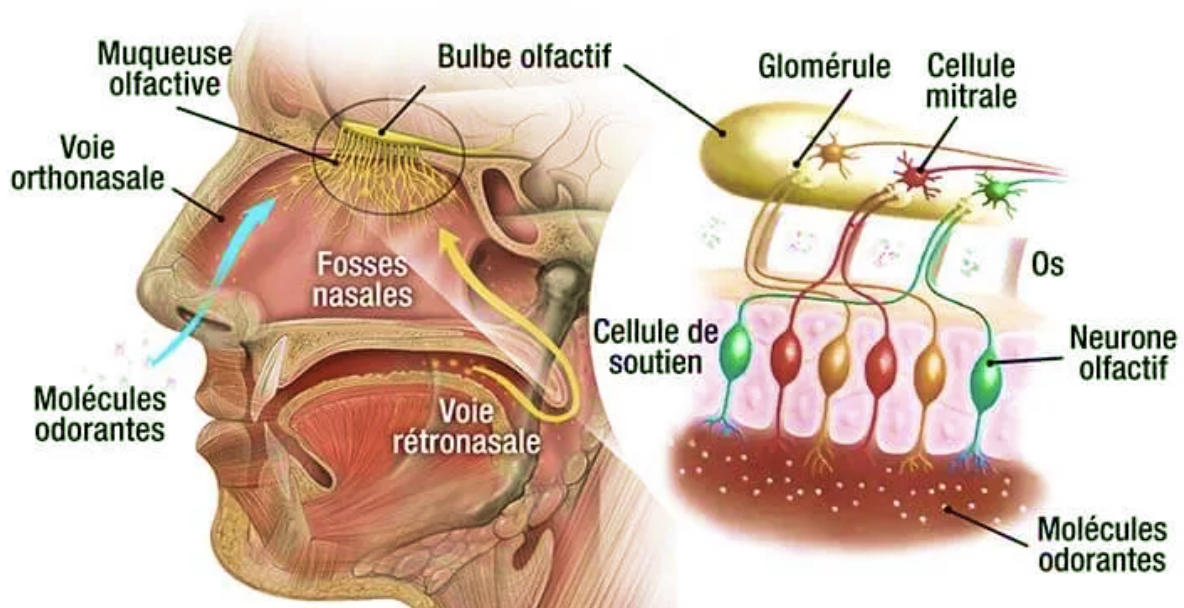


Figure 22 : Physiologie de l'olfaction(65)

Le signal olfactif est généré par la présence dans l'environnement de substances chimiques volatiles qui se lient aux récepteurs et produisent une cascade de réactions biochimiques. Celles-ci aboutissent à un influx nerveux qui, médié par différents interneurons, parvient aux centres nerveux de l'olfaction situés dans le rhinencéphale(66).

Afin d'accéder aux récepteurs neurosensoriels, les corps chimiques doivent être de petite taille (< 300 Da) afin d'être assez volatils, il s'agit des molécules aromatiques (cycliques) et aliphatiques (non cycliques). Cependant ces molécules sont généralement hydrophobes, or pour être considérées comme odoriférantes elles doivent pouvoir traverser la couche de mucus qui tapisse la muqueuse olfactive. Ce mucus composé d'eau à 95%, de glycoprotéines, de sels

et de lipides, a une double fonction. D'une part, il assure la défense de l'appareil respiratoire par son rôle de barrière contre les infections et les corps étrangers, et d'autre part, il protège la muqueuse en la maintenant humide et lubrifiée(67).

Afin de franchir ce mucus, les molécules odorantes hydrophiles atteignent les récepteurs par simple diffusion, en revanche les molécules hydrophobes qui sont majoritaires, passent par des protéines de transport appelées *odorant-binding proteins*(63) sécrétées par les glandes nasales.

Les récepteurs olfactifs appartiennent à la très vaste famille des récepteurs couplés aux protéines G. Lorsque des molécules odorantes viennent se lier à ces protéines transmembranaires, celles-ci s'activent et induisent une cascade de transduction intracellulaire. Cette dernière conduit à la dépolarisation du neurone, puis à la génération d'un potentiel d'action à l'origine d'un influx nerveux ensuite transmis vers le bulbe olfactif jusqu'au centre du cerveau(63). Dans le cerveau, c'est enfin au niveau de l'hypothalamus, du néocortex frontal et du système limbique que l'analyse des messages olfactifs est poursuivie.

Le message olfactif est envoyé au niveau de la région orbito-frontale du cortex cérébral qui correspond au système conscient, lieu de la perception rationnelle des odeurs, et c'est à ce niveau que la note olfactive peut enfin être perçue. Ce message est également envoyé vers le système limbique au niveau duquel la note olfactive prendra une valeur émotionnelle, c'est aussi là que la mémoire des odeurs est stockée et que la liaison entre odeur et comportement est faite(68). La mémoire olfactive est d'ailleurs une des plus puissantes, c'est elle qui résiste le mieux à l'épreuve du temps, en cause probablement la proximité dans le cerveau entre le cortex olfactif et le système limbique, ce dernier étant considéré comme le « cerveau des émotions ».

L'olfaction est un sens complexe qui, par le biais de différents récepteurs et neurones, permet d'apprécier les odeurs qui nous entourent. Cependant ce sens peut être altéré par certains processus physiopathologiques, de manière plus ou moins spontanée et durable, entraînant une rupture entre l'individu et son environnement olfactif.

1.3. Troubles de l'odorat

Les troubles de l'odorat, autrement appelés dysosmies, qualifient l'ensembles des affections impliquant une altération du sens de l'olfaction. Les dysosmies concernent environ 9 % de la population française, soit un français sur dix(69).

La perte ou l'altération de l'odorat peut survenir à tout moment de la vie, mais sa prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 20 % de la population après soixante-cinq ans avec une prédominance masculine(69). Avec l'âge, le neuroépithélium est peu à peu remplacé par un épithélium respiratoire, ceci étant associé à un nombre de cellules mitrales en décroissance et à la diminution du volume du bulbe olfactif(70).

Les causes des dysosmies sont très diverses, excepté l'âge, elles sont le plus souvent liées à des pathologies rhino-sinusiennes (rhume, allergies), ou à des rhino-sinusites chroniques (post-infectieuses, post-traumatiques, neurodégénératives ou idiopathiques). Elles sont plus rarement d'origine congénitale, ou secondaire à, une maladie neurologique (Parkinson, Alzheimer), un effet indésirable médicamenteux, un toxique (tabac, cocaïne), une radiothérapie locale, un symptôme associé à une maladie métabolique (diabète, insuffisance rénale) ou encore à une tumeur.

Les troubles de l'odorat peuvent provoquer chez le sujet atteint un sentiment d'insécurité, notamment en ce qui concerne la perception d'un incendie ou d'une fuite de gaz, l'ingestion d'aliments devenus rances et impropres à la consommation. Ces troubles peuvent également conduire à une diminution de la motivation à s'alimenter et à un questionnement sur sa propre odeur corporelle, provoquant ainsi un isolement social pouvant aboutir à une dépression.

Les dysosmies se distinguent cliniquement en deux grands types de troubles, d'une part les atteintes de la perception quantitative des odeurs, puis les troubles de la perceptions qualitatives de celles-ci.

1.3.1. Dysosmies quantitatives

1.3.1.1. Anosmie

L'anosmie est le désordre olfactif le plus fréquent, il s'agit d'une perte totale des performances olfactives qui peut être temporaire ou permanente, congénitale ou bien acquise. Lorsqu'elle est acquise elle est souvent la conséquence d'une rhinite, d'un traumatisme crânien, d'une toxicité chimique ou encore d'une irradiation. L'anosmie peut dans certains cas être méconnue, notamment lorsqu'elle est unilatérale, ce qui est le cas lors de certaines tumeurs par exemple.

Ce trouble, en grande majorité bilatéral, peut également être physiologique et sélectif d'odeur, on estime dans la population générale à 10% le nombre d'individus qui ne peuvent pas percevoir l'odeur de l'acide cyanhydrique et 2% celle de l'acide isovalérique(71). L'anosmie peut également être congénitale, une des causes est l'absence de cils et donc des récepteurs de l'olfaction, ce qui s'observe dans le syndrome de Kallman, qui associe à l'anosmie un hypogonadisme.

Il reste à noter que l'odorat étant intimement lié au goût, l'anosmie est très souvent en lien avec l'agueusie, les sujets atteints ne parviennent donc plus à percevoir les goûts comme les odeurs.

1.3.1.2. Hyposmie

L'hyposmie est la diminution partielle des performances de l'odorat, elle est généralement un état temporaire succédant à une pathologie rhinosinusienne. Sa fréquence dans la rhinite allergique et non allergique est estimée à environ 35 % des patients, contrairement à l'anosmie qui est assez rare dans ce cas. Cet état est essentiellement lié à l'altération de la qualité du mucus et non pas à l'obstruction nasale proprement dite(70).

Ce trouble peut également découler du vieillissement olfactif physiologique, on parle de presbyosmie. Il est lié à des modifications architecturales du neuroépithélium, à une diminution du transport mucociliaire et du débit sanguin nasal, associés aux diverses agressions, notamment virales, des récepteurs olfactifs, à une fonte du bulbe olfactif, à une diminution du nombre de neurones et à une dégénérescence des structures olfactives centrales(72).

1.3.1.3. Hyperosmie

L'hyperosmie est caractérisée par une sensibilité accrue aux odeurs, autrement dit un odorat trop développé. Ce phénomène s'aperçoit au cours de certains accès migraineux, il accompagne également de manière plus ou moins transitoire certains états névrotiques. L'origine de ce trouble peut aussi être hormonal, notamment au cours de la grossesse, du cycle menstruel, mais également lors d'hyperthyroïdie ou encore dans la maladie d'Addison.

1.3.2. Dysosmies qualitatives

1.3.2.1. Cacosmie

La cacosmie est la perception d'une mauvaise odeur, sans stimulus extérieur, mais qui existe réellement à l'intérieur du corps du sujet, ce qui est souvent lié à un foyer infectieux dentaire ou sinusien. Elle peut être causée par une sinusite localisée de la face, une aspergillose sinusienne, une amygdalite chronique, un reflux gastro-œsophagien ou encore un mauvais état dentaire par exemple(70).

Cette odeur perçue par le sujet, peut aussi l'être par l'entourage lors de contacts rapprochés. Il ne s'agit donc pas ici d'une anomalie du système olfactif, mais bien la perception d'une odeur réelle interne au sujet.

1.3.2.2. Parosmie

La parosmie est la perception d'une odeur désagréable déclenchée par la perception d'une molécule odorante provoquant usuellement une sensation plutôt agréable, il s'agit d'une distorsion d'odeur.

Les odeurs alimentaires sont souvent en cause, or, le lien étroit entre l'olfaction et la gustation fait que la parosmie se complique fréquemment en paragueusie, conduisant à des troubles de l'alimentation et à une dépression. Cette altération peut avoir une origine psychique, ou bien organique comme une lésion cérébrale(70).

1.3.2.3. Phantosmie

La phantosmie est une hallucination olfactive, le sujet perçoit une odeur sans source odorante dans l'environnement. Ce trouble a le plus souvent comme étiologie une tumeur cérébrale localisée au niveau du cortex olfactif, ou bien une maladie psychiatrique comme la schizophrénie(70).

1.3.3. Dysosmie chez les patients atteints de maladies neurodégénératives

Des troubles de l'odorat sont très fréquemment recensés chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, cependant ils ont également été décrits chez les sujets souffrant d'autres pathologies neurodégénératives telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Korsakoff, la maladie de Pick ou encore la sclérose latérale amyotrophique(70).

Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles olfactifs sont fréquents. Ils concerneraient 85 à 90 % des patients, ils sont précoces et s'aggravent de manière progressive de façon parallèle à la progression de la maladie. La précocité de survenue de ces troubles pourrait représenter un facteur prédictif de la maladie et ainsi jouer un rôle important dans son dépistage.

D'un point de vue physiopathologique les plaques séniles ainsi que les dégénérescences neurofibrillaires se situeraient, entre autres localisations, au niveau de l'ensemble des structures olfactives, périphériques comme centrales. Les malades présentent « *une diminution des scores aux tests de détection, de discrimination, de mémoire de reconnaissance et d'identification, mais une préservation des jugements d'intensité, d'hédonicité et de comestibilité des odeurs* »(72).

Dans la maladie de Parkinson les troubles de l'olfaction concernent plus de 80 % des sujets et apparaissent le plus souvent sous la forme d'une hyposmie non spécifique d'odeur. Ici aussi, l'atteinte est périphérique et centrale et précède de plusieurs années la survenue des troubles moteurs, ceci est lié à l'apparition très précoce des corps de Lewy dans le système olfactif. Cependant, l'importance de ces troubles ne semble pas liée à l'ancienneté de la maladie, ni même à sa durée d'évolution. De plus, les traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson n'améliorent pas le déficit olfactif des patients. Chez ces patients on observe une augmentation des seuils de détection des odeurs, ainsi qu'un déficit dans les tâches de discrimination et d'identification olfactive(72).

Les troubles olfactifs peuvent précéder les maladies d'Alzheimer et de Parkinson de plusieurs années. Les sujets atteints de ces pathologies sont affectés essentiellement sur l'identification et la reconnaissance des odeurs, en revanche dans la maladie de Parkinson le seuil de détection olfactif est davantage affecté que chez les malades d'Alzheimer(73).

L'investigation des fonctions olfactives apparaît donc comme une méthode intéressante de dépistage précoce des patients à risque de développer ces maladies, et ceci à moindre coût par rapport aux tests biologiques et à l'imagerie.

1.4. Test d'évaluation de l'olfaction

L'exploration de la fonction olfactive s'effectue par des tests psychophysiques basés essentiellement sur l'identification des odeurs, mais ils peuvent également explorer d'autres composantes de l'odorat comme la discrimination et le seuil de détection.

Il s'agit de tests standardisés qui consistent à présenter des odeurs au patient et à évaluer les résultats par rapport aux valeurs normales en fonction de l'âge et du sexe. Ces deux critères sont importants à prendre en considération car la fonction olfactive diminue avec l'âge et est généralement meilleure chez la femme que chez l'homme(74). Lors de la réalisation de ces tests, un laps de temps de trente secondes doit être respecté entre chaque odeur différente de manière à ne pas saturer les récepteurs olfactifs.

Les différentes composantes de l'olfaction généralement analysées lors de ces tests sont(73) :

- L'identification des odeurs, qui est la capacité de relier une odeur à un mot ou une image. Au cours de ce test le patient se voit proposer un choix multiple de réponses pour une odeur qu'il perçoit.
- La discrimination des odeurs, basée sur la mesure de la capacité à discriminer deux odeurs différentes parmi plusieurs odeurs. Le patient doit alors sentir trois odeurs consécutivement, dont deux sont similaires et une est différente.
- Le seuil de détection des odeurs, qui est la concentration minimale à laquelle le sujet est capable de détecter une note olfactive. Il s'évalue en augmentant progressivement la concentration de la substance olfactive jusqu'à ce que le sujet la perçoive.
- La reconnaissance des odeurs, qui permet d'évaluer la capacité olfactive associée à la capacité mnésique du sujet. Il s'agit là de déterminer parmi plusieurs odeurs si une a déjà été perçue par le patient lors de tests précédents dans un intervalle de temps définis.

D'autres composantes de l'olfaction peuvent également être étudiées comme l'intensité, l'hédonicité, la familiarité et la comestibilité des odeurs, mais celles-ci sont moins explorées dans le contexte des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Plusieurs tests psychophysiques existent pour évaluer la fonction olfactive d'un patient, parmi les plus connus l'*University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)* plutôt utilisé en Amérique du Nord, est un test utilisant des capsules odorantes que le sujet doit gratter pour en délivrer l'odeur. Il explore une variété de quarante odorants de la vie quotidienne, lesquels doivent être identifiés un à un parmi les quatre propositions de réponse, le score obtenu étant le nombre d'identifications correctes. L'avantage de ce test est sa grande facilité de réalisation, mais l'inconvénient majeur est la difficulté de transposition à toutes les cultures, notamment européennes, il y a un risque de biais culturel et donc de diagnostic erroné si ce test n'est pas adapté au patient. La standardisation internationale de ce test serait un travail considérable pour qu'il s'adapte à tous, pour remplacer les odeurs non familières par des odeurs familières, notamment dans nos sociétés multiculturelles.

De ce fait, d'autres tests plus adaptés culturellement à la population européenne ont vu le jour, notamment le test Allemand développé par Hummel en 1997 appelé Sniffin' Sticks Test[®], qui est le test le plus complet et validé dans plusieurs pays européens. Il permet d'évaluer en une seule fois trois composantes olfactives que sont l'identification, la discrimination et le seuil de détection des odeurs. Pour ce faire, des sticks imprégnés de liquides odorants, présentés sous forme de triplets de sticks, sont proposés au sujet. Chaque triplet est numéroté et composé de sticks de couleurs différentes (rouge, vert, bleu) ce qui permet à l'opérateur de différencier les sticks, cependant le patient doit avoir les yeux bandés afin de ne pas être visuellement influencé.



Figure 23 : Sniffin' Sticks test[®](75)

Le Sniffin' Sticks Test[®] s'effectue en trois étapes, autrement dit une étape par composante olfactive.

Lors du test de détection du seuil olfactif, seize triplets de sticks (quarante-huit au total) sont présentés au patient, les sticks rouges sont imprégnés de N-butanol ou d'alcool phényléthylque dilué dans un solvant selon des concentrations décroissantes entre le premier et le seizième, tandis que les sticks bleus et verts sont uniquement imprégnés de solvant. Ce test permet de déterminer la concentration d'odorant à partir de laquelle le patient ne perçoit plus l'odeur.

Pour le test de discrimination des odeurs, seize autres triplets sont présentés, les sticks bleus et rouges sont imprégnés de la même odeur, et les verts d'une odeur différente. Pour chacun de ces tests un intervalle de trois secondes est respecté entre les sticks d'un même triplet et de trente secondes entre deux triplets différents, le score final correspond au nombre de réponses correctes.

Enfin, le test d'identification qui comporte des sticks uniquement bleus ne nécessite pas de condition en aveugle. Chaque stick est présenté une seule fois au patient qui doit ensuite choisir parmi une liste de quatre propositions écrites. Ici, un intervalle de temps de trente secondes entre chaque stick est respecté afin d'éviter la désensibilisation olfactive.

Chacun de ces trois tests aboutit à un score dont la somme donne un score global qui est interprété en fonction de l'âge et du sexe du patient afin de déterminer si celui-ci est anosmique, hyposmique ou bien normosmique(75).

Ces tests d'évaluation de l'olfaction sont subjectifs et demandent la participation active du sujet. Ce sont des outils indispensables pour quantifier les performances olfactives d'un individu, cependant ils sont difficiles à mettre en place en routine dans la pratique clinique quotidienne, d'une part parce qu'ils ne sont pas assez connus par les cliniciens et d'autre part car ils sont chronophages, en particulier le Sniffin' Sticks Test[®]. Ils sont actuellement davantage utilisés à des fins de recherche clinique.

Le système olfactif est capable de détecter une myriade d'odorants, parmi lesquels les huiles essentielles, composées d'une multitude de molécules olfactives, qui lorsqu'elles sont inhalées peuvent influencer le comportement et les émotions des individus.

Ces substances chimiques odorantes sont codifiées et de plus en plus étudiées car leurs multiples vertus pourraient représenter une alternative efficace à l'allopathie dans la prise en charge de certains troubles, notamment ceux rencontrés dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Elles peuvent également permettre, en association à l'allopathie, de diminuer le nombre de molécules prescrites, donc de réduire les effets indésirables et ainsi améliorer la qualité de vie des individus.

2. Les huiles essentielles

2.1. Définition

Selon la pharmacopée Européenne, une huile essentielle est un « *produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. 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* ».

Celle-ci précise également que la matière première à l'origine de l'huile essentielle peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, contusée ou pulvérisée, exception faite des fruits du genre *Citrus* qui doivent toujours être traités à l'état frais.

2.2. Méthodes d'extraction

Diverses méthodes sont utilisées pour extraire l'huile essentielle des végétaux, le choix de la méthode idéale est déterminé par la matière première, selon son état d'origine et ses caractéristiques. D'après la définition de la Pharmacopée Européenne, trois méthodes sont développées :

2.2.1. Entraînement à la vapeur d'eau

Ce procédé d'extraction par distillation est connu depuis l'antiquité et est le plus couramment utilisé pour l'obtention des huiles essentielles, il utilise la vapeur d'eau pour extraire les substances aromatiques.

La Pharmacopée Européenne précise pour ce procédé que « l'huile essentielle est obtenue par passage de vapeur d'eau à travers la matière première végétale, dans un appareil approprié. La vapeur d'eau peut être générée par une source externe ou par de l'eau portée à ébullition en dessous de la matière première, ou par de l'eau portée à ébullition dans laquelle la matière végétale est immergée ». Selon celle-ci on peut donc différencier deux méthodes de distillation, d'une part l'hydrodistillation simple dans laquelle la matière première est immergée dans l'eau, puis d'autre part la distillation à la vapeur saturée dans laquelle le végétal n'est pas en contact avec l'eau, mais avec sa vapeur.

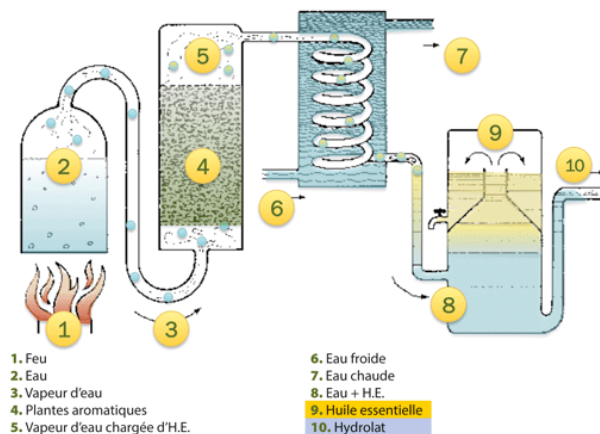


Figure 24 : Distillation à la vapeur saturée(76)

Lors de la distillation à la vapeur saturée, celle-ci passe au travers de la matière première végétale placée dans un alambic emportant avec elle les molécules volatiles de la plante, formant un mélange gazeux homogène. Ce mélange est ensuite condensé par refroidissement en passant dans le serpentin puis est récupéré dans l'essencier. L'huile essentielle a généralement une densité inférieure à celle de l'eau, donc après une phase de décantation celle-ci se sépare de la phase aqueuse appelée hydrolat ou eau florale et flotte à sa surface, les deux phases peuvent alors être prélevées indépendamment.

L'hydrodistillation simple consiste à chauffer un ballon contenant de l'eau dans laquelle l'espèce végétale est immergée. Sous l'effet de la chaleur les cellules végétales éclatent et

libèrent leurs molécules volatiles qui forment avec la vapeur d'eau par évaporation un mélange gazeux. La suite du procédé est similaire au précédent, par condensation, les phases aqueuse et huileuse sont récupérées puis séparées.

2.2.2. Distillation sèche

Ce procédé de distillation sèche consiste à chauffer directement la plante sans passage de vapeur d'eau. La Pharmacopée Européenne précise que, par cette technique d'extraction, l'huile essentielle est « *obtenue par chauffage à température élevée de tige ou d'écorce, sans addition d'eau ou vapeur d'eau, dans un appareil approprié* ».

Cette technique est très peu utilisée, les huiles obtenues ont une apparence visqueuse noirâtre et sont souvent empyreumatiques, autrement dit elles ont une saveur et une odeur âcres. Ce procédé est à l'origine de la formation de molécules toxiques qu'il faut ensuite éliminer. Les rares huiles essentielles fabriquées de cette manière sont celles de cadre et le bouleau.

2.2.3. Procédé mécanique sans chauffage

Ce procédé, également appelé « expression à froid », concerne spécifiquement les agrumes en raison de la localisation de leurs molécules aromatiques dans leur péricarpe. Il consiste à soumettre la matière végétale à une forte pression à l'aide d'une presse hydraulique, ou alors à gratter mécaniquement sous un courant d'eau le péricarpe afin de percer les poches sécrétrices contenant l'essence qui est ensuite séparée par un procédé physique.

Pour tous les agrumes, le produit obtenu par expression à froid est appelé « essence », ce qui le différencie des huiles essentielles qui sont obtenues par distillation.

2.3. Critères de qualité des matières premières

Afin d'assurer qualité et la sécurité d'emploi des huiles essentielles, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a édité en Mai 2008 des recommandations relatives aux critères de qualité à respecter lors de la production d'huiles essentielles(77). Selon ce document, « les huiles essentielles devront être obtenues à partir de matières premières précisément identifiées, contrôlées selon des procédés définis, présenter des caractères physico-chimiques précis, être conservées de façon satisfaisante ».

Les critères de qualité des matières premières végétales permettant l'obtention des huiles essentielles sont les suivantes :

- **La dénomination botanique** : il faut donc nommer le végétal par son nom international scientifique en latin, qui comprend le nom de genre suivi du nom d'espèce, ainsi que l'initiale ou l'abréviation du botaniste qui a décrit en premier la plante concernée.
Exemple pour la lavande vraie : *Lavandula angustifolia* Mill.
- **Les conditions de production de la plante** : origine géographique, conditions environnementales d'obtention et de production.
- **La partie de la plante utilisée** : la composition qualitative et quantitative d'une huile essentielle peut varier selon l'organe utilisé pour une même espèce végétale.
- **La précision du chimiotype (ou chémotype)** : pour une même espèce botanique les métabolites secondaires peuvent varier du fait de légères différences dans les voies de biosynthèse, on parle donc de chimiotypes, indiqués par l'abréviation « CT », déterminés en fonction du constituant principal de l'huile essentielle.
Exemple du thym (*Thymus vulgaris* L.) pour qui on dénombre plusieurs chimiotypes dont, alpa-terpinéol, carvacrol, cinéole, géraniol, hydrate de sabinène, linalol, thymol et thujanol.
- **L'identification de la plante ou partie de plante** : indispensable pour assurer la traçabilité, elle peut soit être assurée par le fournisseur par un certificat, soit être déterminée par ses caractéristiques macroscopiques ou microscopiques, soit par chromatographie sur couche mince ou en phase gazeuse. Elle est nécessaire pour assurer l'identification botanique de la plante.

2.4. Contrôle de qualité d'une huile essentielle

Pour garantir une qualité constante des huiles essentielles, les laboratoires doivent procéder, pour tous les lots avant commercialisation, à des contrôles analytiques définis par des normes ISO. Les huiles essentielles officinales figurent à la pharmacopée Européenne. En pratique courante, l'évaluation de la qualité des huiles essentielles s'opère par la réalisation d'un certain nombre de contrôles(68) :

- **Les contrôles organoleptiques** : ils concernent l'aspect de l'huile essentielle, sa couleur qui peut varier d'une espèce à l'autre et également en cas d'oxydation, sa viscosité, son odeur et sa saveur après dilution dans une solution hydroalcoolique.
- **Les contrôles physiques** : il s'agit de déterminer la densité de l'huile essentielle, son indice de réfraction à 20°C, son pouvoir rotatoire ou angle de rotation optique, sa miscibilité dans l'éthanol à 80 % et son point de fusion.
- **Les contrôles chimiques** : ils visent à déterminer l'indice d'acide qui est le témoin de la stabilité car il augmente avec le temps, le taux d'ester avant et après acétylation, la durée de saponification et l'indice de Kovats.
- **L'analyse du profil chromatographique** : la chromatographie sur couche mince peut être réalisée afin de représenter l'aspect qualitatif de l'huile essentielle. Cependant, la méthode de choix est la chromatographie en phase gazeuse, couplée le plus souvent à une spectrométrie de masse. Elle permet de déterminer la composition d'une huile essentielle et de vérifier son identité biochimique ainsi que son chimiotype, il s'agit d'une analyse qualitative et quantitative. Ce contrôle est exigé par les normes internationales pour les huiles essentielles à usage thérapeutique, son but est d'éviter les fraudes et de déterminer un pourcentage pour chacun des chimiotypes.

2.5. Composition chimique des huiles essentielles

Les huiles essentielles diffèrent toutes par leur composition chimique. Certains composés sont majoritaires tandis que d'autres ne sont présents qu'à l'état de trace. Les composés appartiennent à deux grandes classes chimiques (68)(78) :

Les composés terpéniques : ces sont les molécules les plus répandues dans les huiles essentielles, elles sont composées d'unités isopréniques $(C_5H_8)_n$. On y retrouve principalement des monoterpènes $(C_{10}H_{16})$ et des sesquiterpènes $(C_{15}H_{24})$ qui sont facilement entraînés par la vapeur d'eau lors de la distillation. En revanche, les terpènes qui présentent un nombre plus important de carbones, comme les diterpènes $(C_{20}H_{32})$ et les triterpènes $(C_{30}H_{48})$, le sont moins facilement du fait d'un poids moléculaire supérieur.

Les composés terpéniques sont classés en fonction de deux critères, le type de fonction chimique qu'ils présentent ainsi que leur structure chimique :

- Leurs fonctions : alcools (géraniol, linalol, menthol), esters (acétate de linalyle), aldéhydes (citral, citronellal), cétones (menthone, carvone, camphre, thuyone), éthers-oxydes (cinéole).
- Leur structure : linéaire (linalol, géraniol, citral, farnésène, farnésol), monocyclique (menthol, carvone, humulène, zingiberène), bicyclique (pinène, cadinène, thuyone, camphre, chamazulène), tricyclique (cubébol, patchoulol, viridiflorol).

Les composés aromatiques dérivés du phénylpropane (C₆-C₃) : ils sont largement minoritaires dans les huiles essentielles par rapport aux composés terpéniques. Ils sont classés selon la nature des fonctions qu'ils portent : aldéhydes (cinnaldéhyde, benzaldéhyde, cuminaldéhyde, anisaldéhyde), phénols (eugénol), éthers (anéthole, safrole).

Les autres composés : seulement présents à l'état de trace dans les huiles essentielles, on note par exemple des lactones (alantolactone), des coumarines (bergaptène, coumarine), des phtalides (ligustilide, sédanolide), des composés azotés (cyanides, anthranyles, indol), ou encore des composés soufrés (sulfides).

C'est donc la diversité qualitative et quantitative des molécules chimiques qui définit une huile essentielle et lui confère les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques qui lui sont propres, et qui sont à la base de l'aromathérapie.

2.6. Principe de l'aromathérapie

Le terme « aromathérapie », employé pour la première fois dans les années 1930 par René-Maurice Gattefossé, est né de la contraction du latin « *aroma* » qui signifie arôme et du grec « *therapeia* » qui signifie soin. Cet ingénieur chimiste français est considéré comme le père de cette thérapeutique, il consacra d'ailleurs plusieurs de ses écrits aux huiles essentielles et à leurs multiples vertus, mais c'est en 1937 que paraît son ouvrage arborant ce néologisme pour la première fois et intitulé *Aromathérapie : les huiles essentielles, hormones végétales*.

Cette méthode qui place les huiles essentielles au cœur de la thérapeutique permet le traitement, qu'il soit préventif ou curatif, des maladies physiques et psychosomatiques. C'est à partir du vingtième siècle, grâce à l'avènement des nouvelles méthodes d'analyse comme la chromatographie et la spectrométrie de masse, que des études pharmacologiques ont pu être réalisées et ont permis d'attribuer une activité à un composé donné, permettant à l'aromathérapie de devenir une science à part entière(68).

L'aromathérapie n'a pas de définition officielle, cependant celle proposée par Dominique Baudoux dans son ouvrage paru en 2017 intitulé *Aromathérapie* est une des plus complètes. Il définit l'aromathérapie scientifique et médicale comme « *l'utilisation d'huiles essentielles chémotypées et d'essences de plantes aromatiques par voie d'administration orale, buccale, respiratoire, olfactive, atmosphérique, cutanée, rectale, vaginale, optique et nasale afin d'assurer un complément de soin ou un soin préventif ou un soin curatif d'un large panel d'affections diverses chez l'homme, l'animal et le végétal tant au niveau de la destruction des foyers infectieux pathogènes que de la gestion d'un grand nombre de troubles symptomatiques caractéristiques de ladite infection* »(79).

Bien que moins étudiée que l'allopathie, l'aromathérapie est le sujet de bon nombre d'études pharmacologiques et cliniques qui ont mis en évidence les propriétés variées des huiles essentielles. Les molécules actives qui les composent sont à l'état naturel issues du métabolisme spécialisé de la plante (injustement appelé métabolisme secondaire) et sont impliquées dans les mécanismes de défense de celle-ci, lui apportant une protection naturelle contre les agents pathogènes. Après extraction à partir des plantes, cette propriété s'est confirmée, ces composés chimiques ont démontré un spectre d'action assez étendu en agissant contre un large panel de bactéries, y compris celles développant des résistances aux antibiotiques(80).

À l'heure actuelle les grandes voies de recherche sur les effets des huiles essentielles se portent essentiellement sur leur potentiel anticarcinogénique, antinociceptif, antiinflammatoire, antiinfectieux, et sur leur activité au niveau du système nerveux central et des voies respiratoires(81). Leur efficacité a été étudiée *in vitro* en laboratoire mais également *in vivo* chez l'animal et l'Homme. Les huiles essentielles peuvent être utilisées de diverses manières, par différentes voies d'administration.

2.7. Voies d'administration

Le choix de la voie d'administration est conditionné par l'effet recherché, mais également par le type d'arôme utilisé et les potentielles toxicités. Certains en contre-indiquent l'utilisation par une ou plusieurs voies du fait du risque important d'effets indésirables qu'ils engendreraient en termes notamment d'irritation pour le système respiratoire, de photosensibilisation pour la peau, ou encore de toxicité hépatique et nerveuse *per os*.

Parmi toutes les voies d'administration possibles, trois sont majoritairement employées en pratique courante, il s'agit des voies internes, cutanée et olfactive.

2.7.1. Voies internes

La voie interne regroupe plusieurs voies d'administration que sont les voies : orale, rectale et vaginale.

La voie orale est la plus utilisée d'une part du fait de sa praticité d'administration, et d'autre part pour la grande disponibilité, notamment en pharmacie, du produit fini, contrairement aux voies rectale et vaginale qui concernent le plus souvent des préparations magistrales ou officinales, à l'exception de quelques suppositoires possédant une autorisation de mise sur le marché et disponibles sans ordonnance.

Pour la voie orale, diverses formes galéniques existent, les huiles essentielles peuvent être utilisées pures, en gélules, en sirop, en complexe dans une solution huileuse, ou encore en solution aqueuse où l'huile essentielle est dispersée dans de l'eau grâce à une solution alcoolique ou un autre dispersant(68).

Cette voie d'administration est principalement employée pour traiter les infections digestive, respiratoire, gynécologique et urinaire. Pour la sphère digestive l'huile essentielle sera principalement ingérée par l'intermédiaire d'un comprimé neutre, de miel, d'un sucre ou d'un morceau de pain. Pour les autres sphères, elle pourra notamment être prise par voie sublinguale. À ce niveau la vitesse d'absorption des principes actifs est très rapide du fait de la riche vascularisation de cette muqueuse.

Bien que pratique, la voie orale n'est pas sans risque, elle est à proscrire chez les sujets souffrant de troubles gastriques, chez les enfants en bas âge et les femmes enceintes. Certaines huiles essentielles contenant des cétones et certains éthers-oxydes présentent des propriétés neurotoxiques et abortives. De plus, prises pendant une trop longue période ou à une trop forte dose, certaines peuvent être néphrotoxiques (lié aux terpènes aliphatiques) et hépatotoxiques (lié aux phénols). Le caractère photosensibilisant des essences de *Citrus* peut même survenir par une administration orale bien qu'à un degré moindre par rapport à la voie cutanée(68). Enfin, certaines huiles essentielles dermocaustiques ne devront pas être utilisées en sublingual au risque d'altérer la muqueuse buccale.

En ce qui concerne la voie rectale, elle est autant employée pour le traitement des affections locales telles que les hémorroïdes ou les fistules, que systémique du fait de l'absorption rapide des huiles essentielles dans l'organisme par les veines hémorroïdaires, qui en passant par la veine cave inférieure contournent l'étape hépatique et sont éliminées par la sphère respiratoire où elles auront un effet thérapeutique(79). De même que pour la voie sublinguale, la muqueuse rectale ne tolérera pas les huiles essentielles caustiques et irritantes.

Pour finir, la voie vaginale concerne uniquement le traitement des affections locales telles que mycoses, leucorrhées ou sécheresse vaginale, mais peut également être employée en vue d'une action spermicide par exemple. Pour ce faire des ovules essentiellement, mais également un gel ou une crème vaginale peuvent être préparés suite à une prescription médicale uniquement.

2.7.2. Voie cutanée

La voie cutanée est une voie de choix dans l'utilisation des huiles essentielles du fait de son accessibilité et de sa capacité à traiter des troubles locaux comme généraux. Cette voie présente une bonne tolérance, une moindre toxicité ainsi qu'une longue durée d'action. Les caractéristiques des huiles essentielles, notamment leur lipophilie et leur faible poids moléculaire, leurs permettent une bonne absorption cutanée et donc une diffusion dans la circulation générale, d'autant plus si l'arôme comporte des composés terpéniques qui influencent le coefficient de perméabilité cutané à la hausse(68).

Le lieu d'application de l'huile essentielle dépendra de l'affection à traiter, pour ce faire on retiendra le principe d'effectuer le soin « *sur ou en regard du symptôme* »(79). Autrement dit, en cas de dermatoses l'huile essentielle pure ou diluée se placera directement sur le trouble cutané, en cas d'affection bronchique celle-ci s'appliquera au niveau du thorax et/ou sur le haut du dos, et enfin le long de la colonne vertébrale pour bénéficier d'une action sur le système nerveux, donc en règle générale en regard de tout organe à traiter (foie, estomac, articulation, muscles, etc.).

Certaines huiles essentielles peuvent s'appliquer pure sur la peau, c'est le cas des huiles essentielles de lavande, d'hélichryse et d'arbre à thé, sous conditions qu'elles le soient sur de petites surfaces et pour traiter des pathologies aiguës. Toutes les autres huiles essentielles doivent être diluées dans un excipient qui est préférentiellement une huile végétale, mais peut également être une crème hydratante, un gel douche ou de l'argile pour réaliser un cataplasme. Le grand avantage des huiles végétales est qu'elles possèdent elles-mêmes des vertus propres qui agiront en association avec celles des huiles essentielles, ce qui rendra le mélange d'autant plus efficace. Pour le bain il est préférable d'employer des bases hydro-dispersantes tels que le Labrafil[®], le Solubol[®] ou le Disper[®] qui ont pour vocation de solubiliser les huiles essentielles dans l'eau.

2.7.3. Voie respiratoire

Cette voie d'administration est, du fait de sa très grande vascularisation, une porte d'entrée idéale pour les substances hautement volatiles que sont les huiles essentielles. L'avantage est que par cette voie d'administration tous les effets des huiles essentielles peuvent être explorés, tant pour prévenir et traiter des troubles, que pour assainir l'air ou encore créer une ambiance olfactive.

D'un point de vue pharmacocinétique, les molécules actives des huiles essentielles pourront, pour exercer leur action pharmacologique, pénétrer dans l'organisme par le tissu pulmonaire ce qui permet, à l'instar de la voie rectale, d'éviter le métabolisme de premier passage hépatique et de rejoindre rapidement la circulation sanguine(81).

Ces molécules pourront en aérosolthérapie traiter différentes pathologies respiratoires comme les rhinites, bronchites, bronchiolites ou pneumonies en fonction de l'huile essentielle employée(68). Ce procédé permet également d'intervenir, dans un cadre médical, sur des

troubles pulmonaires plus sévères comme la tuberculose, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la mucoviscidose ou encore les cancers du poumons(79).

Les huiles essentielles pourront également être utilisées en diffusion atmosphérique afin d'assainir l'air des pièces à vivre du domicile, des hôpitaux ou des maisons de retraite par exemple, grâce à leurs propriétés bactéricide, virucide et fongicide. La diffusion de certaines huiles essentielles intervient donc dans la prévention des infections respiratoires, mais en aucun cas dans le traitement de celle-ci du fait de la trop faible concentration atmosphérique en molécules actives et donc de l'infime dose inhalée(79).

Toujours en diffusion, les huiles essentielles permettent la création d'environnements olfactifs, l'objectif ici n'est pas de délivrer une quantité de molécules aromatiques afin d'induire une action pharmacologique sur l'organisme, mais plutôt de percevoir une odeur qui chez l'individu produira une réaction psycho-émotionnelle retentissant sur son comportement. Ces odeurs captées par les récepteurs sensoriels nasaux stimuleront le système limbique du cerveau qui sécrètera des hormones et des neuromédiateurs(82). Ces substances chimiques endogènes agiront sur les troubles nerveux et psychologiques comme le stress, l'anxiété, l'agitation ou l'insomnie, mais également sur la douleur et sur les affections neurologiques comme les convulsions et les maladies d'Alzheimer et de Parkinson(79).

Du fait des multiples vertus reconnues des huiles essentielle en diffusion, celles-ci sont de plus en plus exploitées dans les établissements de santé, notamment dans les domaines de l'infectiologie, l'oncologie, la gériatrie, les soins palliatifs et la psychiatrie(83). Cette tendance s'exporte également chez les particuliers, chez qui la facilité d'obtention des huiles essentielle en banalise l'emploi. Cependant leurs vastes propriétés pharmacologiques et olfactives ne doivent en aucun cas prévaloir sur leur toxicité, car comme toute molécule active, qu'elle soit naturelle ou synthétique, lorsqu'elle est mal employée, tant sur la dose que sur la voie d'administration, elle peut exposer l'utilisateur à une intoxication.

2.8. Toxicités

La toxicité liée aux huiles essentielles dépend de plusieurs facteurs, d'une part des molécules aromatiques qui les composent, mais également de la dose administrée, de la durée et de la voie d'utilisation, ainsi que de l'individu concerné. Certains sujets sont plus à risque comme les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes âgées et les sujets allergiques ou polymédiqués.

Il est important de prendre en compte le fait que la toxicité systémique chez le nourrisson peut s'opérer quelle que soit le mode d'administration de l'huile essentielle. Ce phénomène est lié au fait qu'avant trente mois l'enfant présente une immaturité digestive, cutanée, respiratoire et nerveuse, qui sont autant de portes d'entrée possibles pour les molécules toxiques dans l'organisme.

En toxicologie il est important de prendre en compte la toxicité dans sa globalité, qu'il s'agisse de la toxicité aigüe qui peut être à l'origine d'accidents graves, que de la toxicité chronique hélas trop peu étudiée en aromathérapie, ou encore de la génotoxicité.

2.8.1. Toxicités cutanées

La toxicité cutanée est la plus fréquemment rencontrée, bien que bénigne dans la plupart des cas lorsque les bonnes pratiques d'utilisation sont respectées, elle peut être bien plus grave dans le cas contraire. Diverses classes de molécules sont directement incriminées dans certains troubles, comme par exemple la photosensibilisation liée aux coumarines et plus particulièrement aux furanocoumarines et pyranocoumarines. Cet effet indésirable est caractéristique des essences de zestes d'agrumes, mais en aucun cas des huiles essentielles de ces mêmes espèces issues de la distillation des feuilles ou des fleurs. Afin d'éviter la survenue de ce trouble il est conseillé d'attendre un délai d'environ six à huit heures avant toute exposition solaire après l'application de ces essences.

Certaines huiles essentielles présentent un caractère irritant pour la peau et les muqueuses, notamment celles comportant des aldéhydes terpéniques (citronellal, néral, géraniol), des éthers terpéniques (anéthole, méthyl chavicol) et des terpènes (limonène, pinène, paracymène). Pour éviter toute irritation, celles-ci s'appliqueront diluées dans une huile végétale afin d'en réduire le risque cutané(79).

Une dermocausticité peut également survenir lors de l'utilisation d'huiles essentielles comportant des aldéhydes aromatiques (cinnamaldéhyde) et des phénols aromatiques (thymol, carvacol, gaiacol, eugénol), qui en contre-indique l'utilisation par la voie cutanée à moins que celles-ci soient fortement diluées dans une huile végétale. Ainsi, celles qui présentent des composés phénolés devront être diluées à 20 %, tandis que les plus caustiques contenant des aldéhydes devront l'être à 10 %(79).

2.8.2. Toxicités par voie orale

La voie orale est également à l'origine d'effets toxiques, bien que rares aux doses recommandées, mais pouvant être très graves à des doses déraisonnables et sur une durée prolongée. De ce fait, cette voie doit en général être réservée à la prescription médicale ou au conseil pharmaceutique, être proscrite chez toute personne présentant des troubles gastriques, chez les enfants en bas âge et chez la femme enceinte. Les principales toxicités relevées dans la littérature sont : la neurotoxicité, l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité, la cancérogénicité et l'action abortive.

Les huiles essentielles contenant des cétones sont présentées comme potentiellement neurotoxiques et abortives à trop forte dose, bien qu'à dose thérapeutique elles soient appréciées pour leur vertu cholagogues, cholérétiques, mucolytiques et lipolytiques pour ne citer qu'elles. Ces molécules présentent un effet cumulatif par liaison aux graisses et aux phospholipides du cerveau, elles franchissent la barrière hémato-encéphalique puis déstructurent la gaine de myéline par action lipolytique ce qui provoque une perturbation de la conduction neuronale(68). Les symptômes engendrés par ces effets neurotoxiques sont des nausées, vomissements, vertiges, troubles de l'élocution, confusion mentale, pouvant aboutir à des convulsions et au coma.

Certaines cétones s'avèrent plus toxiques que d'autres, la thuyone qui est à l'origine d'accident mortels, et l'iso-pinocamphone le sont davantage que la verbénone, la pinocarvone ou la β -dione(68). Les composés cétoniques sont donc à éviter chez la femme enceinte et allaitante, les enfants de moins de dix ans et les sujets présentant une pathologie neurologique comme les épileptiques, les malades d'Alzheimer et les parkinsoniens par exemple.

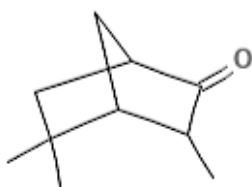


Figure 25 : Iso-pinocamphone(84)

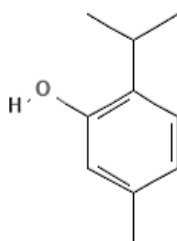


Figure 26 : Thymol(85)

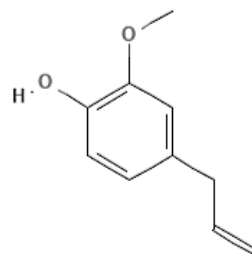


Figure 27 : Eugénol(86)

L'hépatotoxicité est quant à elle provoquée par les phénols aromatiques comme le thymol, carvacol ou l'eugénol, mais uniquement à des doses très élevées prises sur une longue période. Cette toxicité requiert ces deux paramètres pour exister, autrement dit des prises de 100mg par jour sur plusieurs mois ne sont pas plus toxiques que des prises supérieures à 1000mg par jour sur cinq jours(79).

L'absorption prolongée d'importantes doses d'huiles essentielles contenant des terpènes aliphatiques exposerait potentiellement le sujet à une toxicité rénale(68). De plus certains dérivés terpéniques seraient également à l'origine d'un abaissement du seuil épileptogène chez l'enfant quel que soit le mode d'administration, et ce risque est d'autant plus accru en cas de fièvre(87).

Enfin, certaines huiles essentielles peuvent altérer la division et la multiplication cellulaire, ce qui modifie la structure de l'ADN et entraîne un risque de cancer. Il en serait le cas pour la β -asarone (également neurotoxique, émétisante et abortive), le safrole et l'isoeugénol qui sont très surveillés car ils sont à risque de provoquer des carcinomes hépatiques chez le rat, ce qui est a priori difficilement transposable à l'Homme du fait d'un matériel enzymatique bien différent.

En somme, l'utilisation des huiles essentielles par voie orale doit être bien encadrée, à la bonne dose, pendant la bonne durée, en prenant soin de respecter des fenêtres thérapeutiques, qui sont des intervalles de temps pendant lesquels le traitement est provisoirement interrompu afin d'aider l'organisme à éliminer les constituants des huiles essentielles. Ces pauses peuvent se faire selon différents schémas, soit sur la semaine en organisant les prises cinq jours sur sept, soit sur le mois en alternant trois semaines de cure et une semaine d'arrêt. De cette manière le risque d'une éventuelle toxicité est largement amoindri.

2.8.3. Allergies

Le terrain allergique est également un facteur à prendre en compte lors de l'utilisation des huiles essentielles, d'autant plus dans le cas des peaux pathologiques où la fonction barrière du tissu cutané n'est plus assurée, ce qui facilite la pénétration des allergènes. Du fait de la petite taille des molécules aromatiques, celles-ci ne sont pas directement immunogènes, mais elles n'en sont pas moins antigéniques, pour ce faire elle revêtent le rôle d'haptènes(88) qui peuvent devenir immunogènes après fixation à une protéine porteuse.

Les huiles essentielles les plus souvent mises en cause dans ce type de réaction sont celles qui présentent de fortes teneurs en lactones ou en aldéhyde cinnamique(68). Le comité scientifique de la commission européenne a établi une liste de 28 molécules naturelles extraites des huiles essentielles et incriminées dans les allergies de contact chez l'Homme(89).

Le caractère allergisant d'une huile essentielle peut également être lié aux conditions de stockage de celle-ci, en effet l'auto-oxydation spontanée à l'air peut être à l'origine de composés sources d'allergie comme les hydroperoxydes issus de l'huile essentielle de lavande(88).

Les allergies aux molécules aromatiques sont essentiellement d'origine cutanée, les huiles essentielles doivent donc être utilisées avec précaution en réalisant auparavant un test d'allergie qui consiste à appliquer une dilution de celle-ci à 20% dans de l'huile végétale de noyau d'abricot au pli intérieur du coude. Une réaction allergique locale peut survenir dans l'heure suivant le test, ou bien à tout autre endroit du corps dans la journée, voire même une réaction pulmonaire de type asthmatiforme dans les cas les plus graves(79).

De plus, du fait de leur caractère volatil, la diffusion atmosphérique de certaines huiles essentielles irritantes, comme celle de menthe poivrée par exemple, implique de prendre des précautions et même de l'évincer en présence de sujets asthmatiques et/ou allergiques, car en plus du caractère irritant pour les bronches, celles-ci peuvent être à l'origine de véritables asthmes allergiques(90).

Les huiles essentielles sont des concentrés aromatiques volatils puissants qui, maniés selon les bonnes pratiques, peuvent avoir un impact positif sur la santé et le bien-être de l'utilisateur. Considérées à tort comme des substances inoffensives car issues de la nature, en pratique la limite entre l'effet thérapeutique et l'effet toxique n'est pas toujours aussi flagrante, de ce fait elles doivent donc toujours être employées avec la même assiduité et la même rigueur que pour tout médicament. À la manière de cette dernière, les huiles essentielles exercent leur effet thérapeutique par le biais d'une réelle action pharmacologique médiée par des molécules actives. Cependant, contrairement à l'allopathie, leur activité ne s'arrête pas au seul aspect pharmacologique, mais peut aller en delà avec une action notable sur la dimension psychique. Cet effet impactant la sphère émotionnelle et le bien-être est intimement lié aux propriétés odorantes des huiles essentielles, ce qui est à l'origine d'une thérapeutique basée sur les odeurs appelée olfactothérapie.

3. Pouvoir thérapeutique des odeurs

3.1. Parfums dans l'histoire

Le terme « parfum » vient du latin « *per fumare* » qui signifie « par la fumée », ce qui fait référence à la fumée qui se répand dans l'espace en y laissant sa trace olfactive. Ce terme renvoie également à l'utilisation religieuse de l'encens, de résines, d'aromates, ou encore de bois odorants, qui étaient brûlés afin de rendre grâce aux Dieux par la fumée qui montait vers le ciel. (91) Il y a plus de cinq millénaires, les Égyptiens brûlaient des aromates pour Râ, le dieu du soleil, à son lever, à son zénith et à son coucher, dans le but de le vénérer. Ces pratiques furent également utilisées dans les rites funéraires afin de préparer et préserver le corps pour le voyage vers l'au-delà.

Ensuite s'est développée la fabrication d'huiles végétales et de graisses animales parfumées par des fleurs comme la rose, le jasmin ou encore la cannelle et la myrrhe, la thérapie par les odeurs était née. Des tablettes cunéiformes faisant référence à la fabrication des parfums ont été mises au jour, ce qui laisse penser qu'il s'agissait d'une pratique courante à l'époque dans les palais mésopotamiens.

Les huiles essentielles sont à l'heure actuelle toujours employées dans le domaine religieux, notamment dans la religion chrétienne lors de certains sacrements, comme celui de la confirmation, au cours duquel l'évêque marque le front du confirmand avec une huile parfumée appelée Saint Chrême, qui par l'odeur qu'elle répand symbolise la pénétration de l'Esprit Saint dans le cœur du nouveau confirmé, lui permettant de répandre à son tour le parfum du Christ autour de lui.

Les odeurs sont également utilisées depuis des siècles pour leurs vertus thérapeutiques, si bien que dans l'Antiquité la parfumerie faisait corps avec la pharmacie. Aristote fut un des premiers à s'intéresser aux odeurs, puis ses travaux sont repris par son disciple et successeur, Théophraste qui consacra son ouvrage, *De Odoribus*, à l'étude des végétaux aromatiques et à leurs propriétés odoriférantes. Cinq siècles plus tard, Dioscoride reprend en grande partie les écrits de Théophraste dans son traité de médecine, *De Materia Medica*, dans lequel il référence les effets curatifs de chaque parfum ainsi que leurs procédés de fabrication, comme par exemple la formule de l'huile de rose abordée par son prédécesseur.

Au-delà des religions et de la thérapie, le parfum permettait notamment au moyen-âge, de camoufler les mauvaises odeurs corporelles liées au manque d'hygiène, du fait qu'à cette époque l'eau était considérée comme vectrice de maladies. Qui plus est, il était également un marqueur de rang social au même titre que les vêtements et les bijoux, permettant ainsi aux membres de la royauté et de la noblesse de se distinguer du peuple.

Le parfum est depuis longtemps et encore à l'heure actuelle un marqueur de séduction, voire d'érotisme. Ces effets ont en partie été attribués à des substances d'origine naturelle comme le musc, à l'odeur boisée et animale, qui est une phéromone sécrétée par un cervidé d'Asie en période de rut dans le but de séduire sa femelle. Cette matière première utilisée en parfumerie depuis des siècles apporte aux fragrances essentiellement masculines, rondeur et souplesse. Si bien que son succès est à l'origine du destin tragique de ce mammifère, qui à ce jour est en voie de disparition, ce qui a conduit à ce que ce précieux composant soit remplacé par des dérivés synthétiques.

La séduction liée au parfum peut également revêtir une dimension poétique, voire romanesque. Certains auteurs ont marqué l'histoire de la littérature française en parvenant à capturer les fragrances par les mots, parmi eux, Charles Baudelaire dans son recueil de poèmes *Les Fleurs du Mal* (1857), associe les sens entre eux, en particulier dans « Parfum exotique » où l'odorat se mêle à la vue, à l'ouïe et au toucher :

*« Quand, les deux yeux fermés, en un soir chaud d'automne,
Je respire l'odeur de ton sein chaleureux,
Je vois se dérouler des rivages heureux
Qu'éblouissent les feux d'un soleil monotone ;*

*Une île paresseuse où la nature donne
Des arbres singuliers et des fruits savoureux ;
Des hommes dont le corps est mince et vigoureux,
Et des femmes dont l'œil par sa franchise étonne.*

*Guidé par ton odeur vers de charmants climats,
Je vois un port rempli de voiles et de mâts
Encor tout fatigués par la vague marine,*

*Pendant que le parfum des verts tamariniers,
Qui circule dans l'air et m'enfle la narine,
Se mêle dans mon âme au chant des mariniers. »*

Charles Baudelaire, « Parfum exotique », *Les Fleurs du Mal*, 1857

D'autres auteurs comme Joris-Karl Huysmans dans *À rebours* (1884), ou encore Marcel Proust dans *Du côté de chez Swann* (1913), ont donné au parfum une place importante dans leurs écrits. Notamment par la célèbre madeleine de Proust, l'auteur dépeint le pouvoir évocateur des odeurs à travers une madeleine trempée dans du thé, il associe les mémoires olfactive et gustative, il se plaît ainsi à relier de manière étroite la mémoire et les arômes issus d'un passé lointain :

« Quand d'un passé ancien rien ne subsiste, après la mort des êtres, après la destruction des choses seules, plus frêles mais plus vivaces, plus immatérielles, plus persistantes, plus fidèles, l'odeur et la saveur restent encore longtemps, comme des âmes, à se rappeler, à attendre, à espérer, sur la ruine de tout le reste, à porter sans fléchir, sur leur gouttelette presque impalpable, l'édifice immense du souvenir. »

Marcel Proust, *du côté de chez Swann*, 1913

Les parfums sont depuis des millénaires au centre de rites religieux, de thérapies ancestrales, de séduction olfactive et d'inspiration littéraire ; aujourd'hui ils présentent un intérêt croissant pour leur potentielle action sur la dimension psychique et l'équilibre nerveux des individus, par le lien entre la perception de la fragrance et son retentissement sur la sphère émotionnelle modifiant ainsi les comportements humains.

3.2. Bien-être psycho-émotionnel lié aux odeurs

L'odorat est dans le cerveau, directement lié aux émotions, au plaisir et à la mémoire par le biais du système limbique. Il paraît donc plausible que les odeurs puissent agir sur le comportement psychique et émotionnel d'un individu. Du fait de la puissance de la mémoire olfactive, les odeurs nous marquent et nous influencent dès l'enfance sur nos préférences. Ainsi à l'âge adulte une odeur d'enfance associée à un souvenir agréable peut nous apaiser, tout comme celle associée à un mauvais souvenir peut nous exécrer.

La mémoire des odeurs prend même effet avant la naissance, ce fut un sujet d'étude sur des rats exposés *in utero* à l'arôme de pomme qui exprimaient à l'âge adulte une préférence pour ce dernier. De la même manière, l'aversion olfactive conditionnée, qui consiste à exposer le fœtus à un agent odorant en parallèle d'un état de malaise viscéral, induit un rejet de l'odeur à tous les âges de la vie après un seul épisode associatif(92). Cette susceptibilité olfactive *in utero* qui se poursuit à l'âge de raison, met en évidence que les souvenirs liés aux odeurs sont les plus intenses, beaucoup plus que ceux liés aux autres sens, ce phénomène amorce le lien entre les odeurs et leurs composantes psychique et émotionnelle.

La perception des odeurs est une notion très subjective, leurs effets varient potentiellement d'une personne à l'autre, d'une région à l'autre, mais également en fonction du pays ou de la culture. L'odeur de lavande ne représentera pas la même chose pour un méditerranéen que pour un breton, tout comme l'odeur du sable exprimera d'avantage l'air des vacances pour une personne vivant dans les terres que pour une personne vivant au bord de l'eau. Une étude franco-canadienne a évalué l'influence de la culture sur la perception olfactive en faisant sentir six différents parfums à des Français et des Canadiens francophones. Bien que les sujets aient en commun leur langue et leurs traditions, une odeur s'est démarquée des autres, celle de wintergreen, car perçue comme agréable par les Nord-Américains qui connaissent cet arôme dans les bonbons, ne l'était pas du tout par les Français chez qui ce même arôme est utilisé dans les médicaments(93). Ceci met en évidence le fait que notre cerveau ne traite pas l'odeur qu'en fonction des composés volatils qu'il perçoit, mais fait appel à la mémoire et à l'expérience du parfum.

Depuis longtemps le marketing exploite l'effet des parfums à des fins publicitaires afin d'influer sur le comportement des potentiels acheteurs. L'odeur est devenue un argument de vente à part entière, on parle de marketing olfactif. Initialement plébiscité dans le domaine de l'hôtellerie et du luxe, il se développe aujourd'hui dans des secteurs variés, allant des enseignes de restauration aux magasins d'intérieurs et de vêtements, afin d'inscrire dans la mémoire des acheteurs une signature olfactive qu'ils retiendront autant que l'identité visuelle de la marque. Les notes olfactives permettent de créer un environnement agréable et rassurant, dans le but d'améliorer l'expérience du client en suscitant chez lui des émotions de bien-être. Dans le secteur de l'alimentaire les odeurs alléchantes contribueront à pousser le client à la consommation. Les effets du marketing olfactif ont été soumis à une enquête réalisée par la société d'étude experte en science comportementale nommée BVA, sur un panel de mille personnes à la demande de la société Air Berger. Il a été mis en évidence dans le domaine de l'hôtellerie qu'une ambiance olfactive de qualité améliore de 5 à 9% la perception que les clients ont de la qualité du séjour, et dans une enseigne commerciale que les achats d'impulsion ont été augmentés de 38 % (94), prouvant ainsi que les odeurs influencent les comportements.

Les huiles essentielles et leur pouvoir odoriférant par excellence, possèdent des propriétés olfactives qui varient en fonction de l'arôme employé, certains se verront par exemple dotés de propriétés stimulantes, tandis que d'autres seront plutôt apaisants. Depuis de nombreuses années les scientifiques s'intéressent à l'étude des réponses de l'organisme aux stimuli olfactifs, afin d'apporter les preuves physiologiques que certaines molécules aromatiques ont réellement un impact sur le système nerveux autonome qui est en charge de réguler certains processus somatiques.

Ces propriétés peuvent s'apprécier de différentes manières, soit de façon empirique grâce à des questionnaires de ressenti ou des indices de vigilance et d'attention, soit de manière physiologique par la mesure d'indices métaboliques et d'activité cérébrale.

D'un point de vue métabolique, différentes valeurs peuvent être mesurées chez un individu, comme la pression artérielle, le rythme cardiaque ou encore la fréquence respiratoire. Ces indices sont évocateurs de l'efficacité de la substance testée sur le système nerveux autonome et présentent l'avantage d'être facile à évaluer. Prenons l'exemple d'une étude menée en 2011 par Chang et al. sur les enseignants d'une école Taïwanaise sujets au stress et à l'anxiété, chez qui l'inhalation d'essence de zeste de bergamote (*Citrus bergamina*) a permis une nette diminution de ces symptômes. L'effet d'autant plus marqué chez les sujets dont les symptômes étaient évalués comme modérés à sévère, a été constaté par une diminution de leurs pressions artérielles et de leurs fréquences cardiaques (95).

Une autre étude menée en 2014 par Chuang et al. a corrélié l'effet thérapeutique avec la durée d'exposition à l'essence de bergamote, par la mesure de la teneur aérienne en composés organiques volatils issus de cet arôme. L'évaluation fut également faite par la mesure des pressions artérielles et des fréquences cardiaques. Celles-ci furent diminuées entre 15 et 60 min après le début de l'exposition, puis augmentées au-delà d'une heure (75 à 120min). Il a été mis en évidence, grâce à la mesure de ces indices métaboliques, d'une part l'effet thérapeutique de cette essence et d'autre part le risque cardiovasculaire accru associé à la trop forte teneur en composés organiques volatils, donc un effet dépendant du temps d'exposition(96).

L'évaluation de l'activité électrique du cerveau est également un moyen d'apprécier l'efficacité d'un test et permet d'expliquer l'origine centrale des phénomènes observés. Cette évaluation s'appuie sur une méthode d'exploration appelée électroencéphalographie, qui consiste à mesurer les fluctuations de potentiels électriques, nommées ondes cérébrales, entre les différentes parties du cerveau. L'intensité de l'activité cérébrale se manifeste par la fréquence de ces ondes qui se subdivisent selon leurs fluctuations en ondes *alpha*, *bêta*, *delta* et *thêta*. Elles sont chacune associées à un état cérébral, par exemple la fréquence *alpha* se rapporte à l'état d'éveil relaxé, elle augmente lorsque l'individu est détendu et elle diminue lors d'un effort intellectuel.

Des chercheurs ont donc utilisé cette méthode pour mettre en évidence l'effet de certaines huiles essentielles sur l'activité électrique cérébrale de rats avant et après inhalation. Une étude de Kwainjai et al. de 2013 révèle les potentiels effets anxiolytiques et sédatifs liés à l'inhalation d'essence de zeste d'orange douce (*Citrus sinensis*) par l'observation d'une augmentation des ondes *alpha* dans le cerveau(97). De la même manière une seconde étude menée par Cheaha et al. en 2016 démontre que l'huile essentielle de racines de vétiver (*Vetiveria zizanoïdes*) provoque chez le rat une réduction significative des ondes *alpha*, à l'origine d'une augmentation de la période totale d'éveil et que cet effet stimulant est effectif dès le début de l'inhalation et ce jusqu'à une heure après(98). Cette technique a permis de quantifier l'efficacité des molécules olfactives et de mettre en évidence l'origine de cet effet au niveau du système nerveux central.

La capacité des huiles essentielles à influencer sur notre physiologie et notre bien-être grâce à leur pouvoir odoriférant est la source d'une méthode thérapeutique appelée olfactothérapie. Il s'agit d'un procédé dérivant de l'aromathérapie et qui se différencie de celle-ci en se fondant uniquement sur les odeurs et leurs vertus. Ce terme est employé pour la première fois par Gilles

Fournil en 1992, pour qui cet outil thérapeutique doit son efficacité tant aux molécules olfactives contenues dans les huiles essentielles qu'à leurs vibrations électromagnétiques. Ce principe thérapeutique permet selon lui « *d'accéder par les odeurs au monde de l'émotionnel et de l'inconscient, par évocation de souvenirs* » et ainsi « *aider le patient à retrouver les traumas de son passé qui encombrant son présent* »(68). Dans cette thèse il sera seulement traité les vertus olfactives des huiles essentielles et non leurs potentielles propriétés en lien avec les ondes électromagnétiques.

En pratique, l'olfactothérapie, également appelée aromathérapie olfactive, requiert l'utilisation de systèmes de diffusion appropriés pour permettre aux huiles essentielles d'offrir l'intégralité de leur potentiel.

3.3. Méthodes de diffusion

Les différents procédés de diffusion existant se différencient par leur capacité à plus ou moins bien conserver les propriétés des huiles essentielles et par leur aptitude à être opérationnel dans de plus ou moins grands espaces. Certains seront adaptés à la diffusion thérapeutique tandis que d'autres seront davantage destinés à créer une ambiance olfactive.

3.3.1. Micro-diffusion

La micro-diffusion, autrement appelée nébulisation, est la technique idéale pour préserver les vertus des huiles essentielles grâce à son mode de diffusion à froid et sa grande puissance. Ses capacités en font le diffuseur thérapeutique optimal de l'aromathérapie en général, tant pour aseptiser l'air, que pour prévenir des maladies hivernales, mais également pour bénéficier des propriétés odoriférantes des huiles essentielles.



Les diffuseurs par nébulisation sont constitués d'un socle comprenant le moteur, sur lequel est disposé une verrerie extérieure de forme variable selon le modèle et une verrerie intérieure composée de deux buses aux extrémités rétrécies, l'une qui propulse de l'air et l'autre l'huile essentielle. Les extrémités rétrécies permettent l'accélération des fluides, ce qui est à la base d'un phénomène appelé l'effet venturi.

Figure 28 : Diffuseur par nébulisation(99)

L'huile essentielle est propulsée par une pompe dans la buse verticale afin d'être mise en contact avec un souffle d'air froid très rapide issu de la seconde buse qui la projette sur la paroi de la verrerie extérieure. Sous l'effet de cette accélération, l'huile essentielle est fractionnée en microparticules s'échappant par le haut de la verrerie, par un petit orifice permettant aux plus petites particules d'être mises en suspension dans l'atmosphère et aux plus grosses de retomber dans le bas de l'ampoule.

Cette technique présente l'avantage de former des particules aromatiques tellement légères qu'elles restent un long moment en suspension dans l'air, ce qui convient aux grands espaces de plus de 100m².

3.3.2. Brumisation

La diffusion par brumisation est un mode de diffusion à froid qui présente lui aussi les avantages de ne pas détériorer les huiles essentielles.



Ces diffuseurs, de formes et de compositions diverses, fonctionnent grâce au principe de diffusion ultrasonique. Il s'agit alors de verser quelques gouttes d'huile essentielle sur de l'eau, qui soumise à une vibration à très haute fréquence (de 16 à 20 mégahertz) provenant du fond de l'appareil, produit une brume emportant les molécules aromatiques dans l'atmosphère.

Figure 29 : Diffuseur ultrasonique(100)

L'intérêt de cet appareil est double, il propage la fragrance et contribue à augmenter l'hygrométrie de la pièce, il peut convenir à une pièce d'environ 40m². Cependant les microgouttelettes, formées de molécules aromatiques couplées à des molécules d'eau assez grosses, restent moins longtemps en suspension dans l'air et retombent vite sous l'effet de la gravité, ce qui fait que cette diffusion ne pourra pas être thérapeutique, mais sera parfaitement adaptée à l'olfactothérapie.

3.3.3. Ventilation



La diffusion par ventilation consiste à faire passer un souffle d'air puissant au travers d'un buvard imbibé de quelques gouttes d'huile essentielle, qui du fait de leur caractère volatil diffuseront dans l'atmosphère. Comme pour les deux premières méthodes, cette diffusion se fait à froid et est adaptée à l'olfactothérapie, cependant celle-ci n'est pas assez puissante pour propager la fragrance dans une grande pièce, elle conviendra à une utilisation personnelle à proximité de la personne à exposer.

Figure 30 : Diffuseur par ventilation(101)

3.3.4. Chaleur douce

Cette méthode de diffusion n'est pas la plus plébiscitée en aromathérapie du fait de la sensibilité des huiles essentielles à la chaleur.



Ces diffuseurs sont composés d'une surface en céramique et d'une résistance thermorégulée permettant de maintenir une température ne dépassant pas les 40°C, et du fait de leur volatilité, les huiles essentielles s'évaporent dans l'atmosphère. Au-delà de cette température les molécules aromatiques sont altérées et pourraient devenir toxiques. Ce système de diffusion convient aux espaces de moins de 20m².

Figure 31 : Diffuseur à chaleur douce(102)

Quel que soit le mode de diffusion de l'huile essentielle, et d'autant plus si l'appareil présente une forte puissance de diffusion, la durée doit être limitée en fonction de la taille de la pièce. L'Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES) a mené une étude de toxicovigilance sur l'exposition des produits à base d'huiles essentielles et sur les effets sanitaires des substances émises(103). Outre les symptômes irritatifs des yeux et des voies respiratoires liés à la diffusion d'arômes riches en phénols ou en cétones, l'agence a mis en évidence le risque de pollution intérieure liée à l'émission de composés organiques volatils (COV). Ces composés

naturels issus des huiles essentielles sont susceptibles de s'oxyder dans l'air, notamment au contact avec l'ozone, et viennent s'ajouter aux COV anthropiques déjà présents dans l'environnement intérieur. De manière générale les composés mis en cause sont de nature terpénique, comme par exemple le limonène (présent dans l'essence de zestes de *Citrus*) qui accumulé dans l'air de l'habitat est un COV reconnu et s'avère délétère pour les sujets asthmatiques pouvant entraîner chez eux des bronchospasmes(104). En somme, afin de profiter des multiples vertus des huiles essentielles en diffusion dans les meilleures conditions, il est primordial d'aérer quotidiennement les pièces, de ne jamais diffuser en continu et de procéder à des diffusions séquentielles(68).

Les bienfaits des huiles essentielles suscitent un intérêt croissant quant à leur place dans l'arsenal thérapeutique, c'est pourquoi la pratique de l'olfactothérapie se développe dans les établissements de soin, de façon encadrée par un personnel soignant formé à l'aromathérapie, garant de l'utilisation optimale des huiles essentielles.

3.4. Applications en institution

L'aromathérapie olfactive représente un réel intérêt pour les patients admis dans les hôpitaux, cliniques et maisons de retraite, pour qui cette méthode thérapeutique vient en complément des traitements allopathiques. Dans ces établissements, cette méthode concerne essentiellement la population gériatrique dans le but de soigner la sphère psycho-émotionnelle, d'améliorer les conditions de prise en charge de ces patients âgés et fragiles afin de les accompagner au mieux en fin de vie. Elle est essentiellement développée dans les services de soins palliatifs et dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), mais tend à l'être dans d'autres secteurs. Cependant cette technique ne s'arrête pas là, elle cible également les familles des malades ainsi que le personnel soignant afin d'améliorer les conditions d'accueil lors des visites aux patients et de favoriser la convivialité dans ces lieux qui en sont fatalement dépourvus.

Il n'existe pas de consensus quant à la méthode d'utilisation des huiles essentielles dans les établissements de soin, prenons l'exemple de deux unités de soins palliatifs (USP) situés en Belgique, l'une à Namur et l'autre à Libramont, dont les approches sont exposées dans le manuel de soins palliatifs paru en 2014(105). Le premier des deux établissements à avoir mis en place ce projet est l'USP du centre hospitalier de l'Ardenne-Vivala situé à Libramont en 2005, suivi en 2007 par l'USP de Namur. Leur motivation commune est l'apport de confort et

de bien-être en complément des traitements allopathiques, afin de potentialiser la prise en charge globale des patients en fin de vie. On peut observer que les protocoles d'olfactothérapie peuvent varier en fonction de la situation rencontrée. Essentiellement basés sur des procédures communes et reproductibles en fonction des propriétés thérapeutiques des huiles essentielles quand il s'agit de soulager des symptômes précis ; dans le cadre de l'accompagnement en fin de vie, des complexes d'huiles essentielles propres à chaque patient sont préparées de manière extemporanée. Ces mélanges sont composés et adaptés en fonction du moment, avec des huiles dites « *de passage, qui sont des vecteurs de messages qui touchent l'être dans sa profondeur au niveau émotionnel et soutiennent le patient dans le long processus de deuil et de lâcher prise qui s'opère en lui* ». Dans cette situation l'emploi des huiles essentielles revêt une dimension symbolique où le choix de la fragrance peut être guidé par le patient lui-même ou par sa famille en fonction des préférences olfactives de la personne mourante afin de l'accompagner au mieux durant ses derniers jours.

Il n'est pas rare que les patients soient acteurs du choix des fragrances qui les accompagnent, d'ailleurs un article de 2005 paru dans la revue internationale de soins palliatifs(106) a évalué l'effet des huiles essentielles, non pas sélectionnées pour leurs vertus, mais essentiellement choisies par les patients en fonction des goûts et des préférences de chacun. Le but recherché ici est d'agir sur la sphère psychologique, afin d'atténuer les angoisses existentielles et la perte d'appétit, mais également d'agir sur l'environnement olfactif en diminuant les odeurs de plaies infectées et nauséabondes. L'article relève qu'il ne s'agit pas des odeurs les plus fortes comme l'eucalyptus ou la lavande qui sont principalement appréciées par les patients pour masquer ces odeurs, mais plutôt des fragrances gaies et joyeuses comme la mandarine, l'orange ou la bergamote. À l'issue de cette étude il a été mis en évidence une satisfaction générale, de la part des patients qui mettent en avant de meilleures conditions de vie, associées à une diminution des traitements en relation avec le manque d'appétit. Ce sentiment est aussi partagé par le personnel soignant pour qui les conditions de travail sont nettement améliorées du fait d'un environnement olfactif plus confortable masquant les odeurs désagréables.

D'autres initiatives mettant en jeu l'odorat ont vu le jour, c'est le cas par exemple de l'approche Snoezelen, initiée dans les années 1970 au Pays-Bas par deux psychologues, Jan Hulsegge et Ad Verheul(107). Ce terme, né de la contraction de « *Snuffelen* » qui signifie sentir, renifler et de « *Doezelen* » qui se traduit par somnoler, est une démarche d'accompagnement reposant sur une approche multisensorielle mettant en jeu les cinq sens et fondée sur la

communication non verbale. Son principe repose sur l'aménagement d'un espace totalement dédié à cette approche dans lequel règne une ambiance paisible, éclairé d'une lumière tamisée et bercé d'une musique douce, où des odeurs agréables sont diffusées, le tout propice à un climat sécurisant. Les murs et le sol sont couverts de tapis de mousse aux couleurs choisies en fonction de l'effet attendu (blanc pour la détente, couleurs vives pour la stimulation), des matelas à eau ou à air peuvent être utilisés ainsi que des outils stimulant le sens tactile, le tout encadré par un personnel spécifiquement formé.

L'avantage de cette approche est de pouvoir s'adapter à chaque individu, c'est pourquoi initialement appliquée dans le cadre du handicap, elle se développe dans les secteurs gériatrique et psychiatrique. De nombreuses études scientifiques réalisées sur des personnes âgées démentes ont conclu globalement que cette méthode présente « *un effet intéressant à court terme sur la diminution des troubles du comportement* »(108). L'approche Snoezelen fait partie intégrante des approches non-médicamenteuses reconnues pour l'accompagnement des personnes dépendantes, mais représente cependant un investissement financier bien supérieur à la seule aromathérapie olfactive.

En ce qui concerne l'aromathérapie scientifique en milieu hospitalier, la Fondation Gattefossé créée en 2008 par la société Gattefossé, a pour vocation de valoriser cette pratique comme approche thérapeutique complémentaire à l'allopathie classique. Il ne s'agit pas d'un organisme de formation, sa mission est essentiellement de soutenir les hôpitaux dans leur démarche, par la remise de prix et de bourses afin d'encourager le développement de l'aromathérapie clinique et d'en tirer des résultats significatifs auprès des patients dans les domaines prioritaires que sont : l'infectiologie, l'oncologie, la gériatrie, les soins palliatifs, la psychiatrie et la gestion de la douleur(109).

La grande majorité des études cliniques réalisées sur le sujet s'accorde sur le fait que l'aromathérapie est le plus souvent reçue positivement par les patients et les soignants. Du fait des résultats cliniques encourageants, les services qui l'ont essayée l'ont par la suite définitivement adoptée, ne trouvant que des avantages à cette pratique. De ce fait plusieurs organismes de formation ont vu le jour afin de développer les connaissances des équipes soignantes quant à l'utilisation des huiles essentielles et d'instaurer des protocoles dans les services concernés.

Les bénéfices de l'aromathérapie olfactive ont franchi les murs des établissements de soins afin de s'implanter en ville, comme dans les salles d'attente des cabinets dentaires afin de réduire l'anxiété des patients, voire même en dehors du domaine de la santé, comme dans les salles de sport pour y parfumer l'atmosphère et stimuler leurs adhérents. Cette méthode de soin naturelle est à même de trouver sa place dans tous les milieux accueillant du public et d'autant plus auprès des personnes vulnérables, qu'elles soient malades, âgées ou handicapées, qu'elles présentent des affections physiques ou bien mentales. C'est pourquoi les milieux hospitaliers, les Ehpad, autrement dit toutes les structures pouvant accueillir ce type de patients, ont tout intérêt à développer cette méthode naturelle dans le but d'accompagner ces personnes le plus souvent anxieuses, dépressives et algiques.

Dans certains services de soins, notamment en gériatrie et en psychiatrie, les individus admis sont le plus souvent polymédiqués et donc plus à risque de développer des effets indésirables. C'est essentiellement à ce niveau-là que l'aromathérapie peut être la plus utile, afin d'une part de réduire les effets secondaires induits par l'allopathie et d'autre part de diminuer la consommation de médicaments, ce qui contribue à la limitation des dépenses de santé notamment des antidépresseurs et des hypnotiques, ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie et du confort des patients. Parmi eux, les sujets souffrant de maladies neurodégénératives sont des patients de choix pour bénéficier des vertus de l'aromathérapie olfactive, c'est pourquoi cette thèse portera sur deux profils, les sujets atteints des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

TROISIÈME PARTIE : aromathérapie appliquée aux maladies neurodégénératives

1. Prise en charge de l'anxiété et de la dépression

1.1. Dépression

La dépression touche 15 à 20 % de la population générale sur la vie entière(110). D'un point de vue clinique elle se caractérise par un certain nombre de symptômes différents, pas toujours spécifiques et qui varient d'un sujet à l'autre, comme la tristesse pathologique ou la perte de plaisir, avec un retentissement majeur sur la vie du patient et de son entourage.

La définition de l'épisode dépressif est caractérisée par la CIM-10, qui est la classification de référence de l'OMS, selon laquelle pour être considérée comme telle, la dépression doit répondre aux trois grands critères suivants(111) :

- L'épisode présente une durée d'au moins deux semaines.
- Le sujet présente au moins deux des trois symptômes principaux suivants :
 - Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins deux semaines ;
 - Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables ;
 - Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.
- Présence d'au moins deux des symptômes suivants :
 - Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi ;
 - Sentiments injustifiés de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée ;
 - Pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type ;
 - Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par autrui), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations ;
 - Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalé ou observé) ;

- Perturbation du sommeil de n'importe quel type ;
- Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

L'origine physiopathologique de la dépression n'est pas exactement identifiée, cependant plusieurs hypothèses tentent d'expliquer ce phénomène :

- L'hypothèse monoaminergique qui est la plus plébiscitée, selon laquelle la dépression résulte d'un défaut de neurotransmission, induisant une diminution des concentrations synaptiques en monoamines (sérotonine et noradrénaline).
- L'hypothèse hypothalamo-hypophysaire qui se caractérise par une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, ou axe corticotrope, entraînant une sécrétion anormalement élevée de cortisol semblable à la réponse neuroendocrine au stress qui contribue à l'état dépressif(112).
- L'hypothèse neurotrophique pour qui ce phénomène serait dû à une diminution de la neurogénèse hippocampique et donc de la taille de cette partie du cerveau, en cause le déséquilibre de la balance entre le glutamate et GABA impliquée dans la neuroplasticité(110).
- Plus récemment l'hypothèse glutamatergique qui relève un déséquilibre de transmission glutamatergique dans les épisodes dépressifs majeurs(113).

La dépression est particulièrement fréquente chez les sujets souffrant de troubles neurodégénératifs du fait du lien étroit qu'il existe entre le cerveau, l'esprit, le comportement et l'humeur.

Elle touche plus de 50 % des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer(114) chez qui, lorsque ces symptômes apparaissent, un déclin plus rapide de leurs fonctions cognitives s'opère par rapport aux patients ne souffrant pas de dépression, d'où l'intérêt de les traiter le plus tôt possible. Cependant chez ce type de patient, le diagnostic peut s'avérer difficile car souvent les symptômes de la dépression sont masqués par le déclin cognitif. D'un point de vue épidémiologique, la dépression tardive peut être considérée comme un facteur de risque ou un symptôme précoce de l'apparition de la démence(115).

En ce qui concerne la maladie de Parkinson, la dépression touche entre 40 et 50 % des sujets à n'importe quel stade, et peut, lorsqu'elle n'est pas traitée, ici aussi être à l'origine d'un déclin accéléré marqué par une initiation précoce de la thérapie dopaminergique, une plus grande incapacité fonctionnelle, une détérioration physique et cognitive plus rapide ainsi qu'une augmentation de la mortalité(116).

L'olfaction constitue sur le plan physiologique une piste intéressante dans la dépression, du fait des connexions étroites qui existent entre les voies olfactives et les aires cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur et des émotions, notamment au niveau du système limbique(117). De plus, le système olfactif interagit directement avec l'hippocampe qui joue un rôle essentiel dans la neurogénèse(110). Un autre argument en faveur du lien étroit entre l'odorat et la dépression est qu'un déficit de perception des odeurs peut être à l'origine de symptômes dépressifs ; plusieurs études tendent à prouver que les odeurs peuvent potentiellement avoir un impact sur l'amélioration de ces symptômes(117).

1.2. Anxiété

L'anxiété est une émotion qui correspond à un état psychologique, physiologique et comportemental signalant un danger, réel ou seulement perçu comme tel. C'est un phénomène normal présent chez tous les individus, qui peut cependant devenir pathologique lorsqu'il est démesuré, on parle alors de troubles anxieux et son taux de prévalence avoisine les 30 % dans la population sur la vie entière(118).

L'origine de l'anxiété est, comme pour la dépression, difficile à établir, cependant la découverte fortuite de médicaments pouvant la réduire ainsi que les techniques de neuro-imagerie ont permis d'en appréhender les causes(119) :

- L'hypothèse GABAergique : le GABA est un neurotransmetteur naturel qui a pour fonction de diminuer l'activité nerveuse des neurones, empêchant donc la surexcitation neuronale potentiellement responsable de l'anxiété, cette dernière pourrait donc être provoquée par un hypofonctionnement de la transmission GABAergique.
- L'hypothèse sérotoninergique : les observations cliniques, les tests de provocation ainsi que la neuro-imagerie fonctionnelle impliqueraient le système sérotoninergique comme possible acteur dans l'anxiété, cependant il est difficile d'en identifier la relation précise.

L'anxiété est, comme la dépression, un problème majeur dans l'évolution de la santé mentale des patients atteints des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Elle concerne pour la première de ces deux pathologies en moyenne 39% (120), et pour la seconde 31%(121) des sujets.

Le lien entre l'odorat et l'anxiété peut être mis en évidence par le phénomène de conditionnement olfactif étudié en 1983 par Kirk-Smith et al. qui est toujours d'actualité(122). Ce conditionnement se met en place en deux temps, dans un premier temps des sujets séparés en deux groupes sont soumis à la réalisation d'une tâche inductrice d'anxiété, un groupe est exposé à une odeur neutre en faible concentration (non consciemment perçue) et l'autre n'est exposé à aucune odeur. Dans un second temps, quelques jours plus tard, les sujets se retrouvent en présence de l'odeur initiale, et bien qu'elle ne soit toujours pas consciemment perçue, le niveau d'anxiété des participants augmente automatiquement.

Plus récemment, une étude scientifique publiée en 2013 dans le journal de Neurosciences(123) a utilisé des techniques comportementales et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour examiner le cerveau de sujets humains soumis simultanément à une anxiété induite et à des odeurs. Avant le test, les sujets ont été exposés à un panel d'odeurs neutres qu'ils ont évaluées, suite à cela ils ont été exposés durant l'IRMf à une série d'images et de textes dérangeants ainsi qu'aux odeurs précédemment identifiées. À mesure que l'anxiété augmente il a été observé une modification de la perception des odeurs neutres qui deviennent alors désagréables pour les sujets, entraînant une boucle de rétroaction qui pourrait rendre l'individu plus sensible à l'anxiété à mesure que les effets s'accumulent. Il a également été mis en évidence que ce phénomène est lié à deux parties distinctes du cerveau, une dédiée au traitement olfactif et l'autre aux émotions, qui deviennent intimement liées dans des conditions d'anxiété, ce qui prouve le lien entre cette dernière et l'odorat.

En somme, l'anxiété et la dépression sont des symptômes qui s'associent fréquemment aux pathologies neurodégénératives et qui sont de plus des facteurs de mauvais pronostic. Diverses molécules actives sur le système nerveux central traitent de manière efficace ces affections et permettent d'en réduire leur impact. Cependant ces médicaments présentent des effets indésirables importants, notamment l'abus ou la dépendance, la sédation, l'amnésie, le dysfonctionnement cognitif, le dysfonctionnement sexuel et les effets anticholinergiques. Ces effets néfastes médicamenteux affectent l'observance thérapeutique des patients ce qui met en jeu l'efficacité de leur prise en charge. La place de l'aromathérapie prend ici tout son sens, d'une part du fait de l'efficacité avérée de certaines huiles essentielles dans l'accompagnement

de ces symptômes et d'autre part du fait de l'absence d'effet indésirable lorsque les modalités d'utilisation et les précautions d'emploi sont respectées.

1.3. Huiles essentielles

1.3.1. Le genre *Citrus*

Le genre *Citrus* comprend tous les agrumes et ces derniers appartiennent tous à la famille des *Rutaceae*. Les espèces qui composent cette famille sont des arbres ou des arbustes pouvant atteindre à l'état naturel 10 à 15 mètres de hauteur, taille rarement atteinte en culture où les plantes sont soumises à des tailles réductrices afin de faciliter la récolte des fruits. En ce qui concerne les caractéristiques botaniques ces espèces présentent des feuilles simples, coriaces et persistantes, d'aspect brillant et cireux, les fleurs agréablement odorantes de couleur blanche à légèrement rosée sont fixées à l'aisselle des feuilles et les fruits sont des baies enveloppées d'une écorce parfois très épaisse(68).

Les espèces du genre *Citrus* qui présentent le plus d'intérêt dans la prise en charge de l'anxiété et de la dépression sont les suivantes :

Citrus aurantium L. ssp. *aurantium* (= *C. aurantium* L. ssp. *amara* Engl.)(124)



Figure 32 : Bigaradier(125)

Cet arbre originaire d'Inde, appelé oranger amer ou encore bigaradier, est à l'origine de trois types d'extraits aromatiques, la distillation de ses fleurs donne l'huile essentielle de néroli, ses feuilles donnent l'huile essentielle de petit grain bigarade et l'expression à froid du zeste de son fruit est à l'origine de l'essence d'orange amère, toutes différentes quant à leurs composition chimique (68,79,126) :

Huile essentielle de néroli (fleur) :

- Composition chimique :
 - 40 – 45 % d'alcool : linalol, terpinéol, géraniol, nérol
 - 30 – 40 % de monoterpènes : pinène, limonène
 - 10 – 15 % d'esters : acétate de linalyle, de néryle et de géranyle
 - 5 – 6 % de sesquiterpénols : nérolidol, farnésol
- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Neurotonique, antidépresseur : asthénie nerveuse, dépression nerveuse, insomnies
 - Rééquilibrant psycho-émotionnel : mélancolie, tristesse, morosité
 - Antiinfectieux
 - Antihypertenseur

Huile essentielle de petit grain bigarade (feuille) :

- Composition chimique :
 - 50 – 70 % d'esters : acétate de linalyle
 - 30 – 40 % de monoterpénols : linalol, terpinéol
 - 10 % de monoterpènes : myrcène, ocimène
- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Rééquilibrant nerveux et émotionnel : calmant, sédatif
 - Antispasmodique neurotrope : dystonies neurovégétatives
 - Antiinflammatoire : rhumatismes et autres états inflammatoires locomoteurs
 - Antiinfectieux : infections et inflammations du tissu cutané comme l'acné

Essence d'orange amère :

- Composition chimique :
 - 90 – 92 % de monoterpènes : 86 % de limonène, 5 % de myrcène
 - < 3 % d'alcool : linalol, citronellol, nérol, géraniol
 - 2 % d'esters : acétates de géranyle, de néryle, de citronellyle et de linalyle
 - 0,8 % d'aldéhydes : néral, gèranial, citronellal
 - Traces de coumarines et furanocoumarines (0,09 %)
- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Apaisant, calmant et sédatif : anxiété et nervosité
 - Carminatif : flatulences et ballonnements provoqués par les troubles dyspeptiques

***Citrus sinensis* (L.) Osbeck (= *C. aurantium* L. var. *dulcis* L.)(124)**



Figure 33 : Oranger doux(127)

L'oranger doux est issu de multiples hybridations de son ancêtre, l'oranger amer, et est probablement l'arbre fruitier à agrumes le plus cultivé pour la consommation alimentaire. L'essence de zeste d'orange douce est également la matière aromatique la plus vendue car elle est beaucoup employée dans les industries, cosmétique, alimentaire et pharmaceutique ainsi qu'en parfumerie.

Essence d'orange douce(79) :

- Composition chimique :
 - 80 % de terpènes : limonène
 - 5 % d'alcools : linalol, carvéol
 - 2 % d'aldéhydes terpéniques : citronellal
 - 1 – 2 % de furocoumarines : bergaptène

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Calmante, apaisante : stress, anxiété, nervosité
 - Carminative stomachique : dyspepsie, lourdeur digestive
 - Antiseptique atmosphérique et de contact

Citrus aurantium L. ssp. bergamia (Wight & Arnott) Engler(124)



Figure 34 : Bergamotier(128)

L'origine du bergamotier est incertaine, il serait probablement issu d'un croisement entre un bigaradier et un citronnier, voire d'une hybridation apparue accidentellement à partir d'un citronnier. Du zeste de son fruit est extrait l'essence de bergamote qui est utilisée en parfumerie et entre dans la composition de l'eau de Cologne.

La présence dans cette essence de furanocoumarines confère à celle-ci un caractère photo-carcinogène, cependant lorsqu'elle est rectifiée par distillation afin d'être débarrassée de ces composants elle n'est plus nocive, mais perd en intensité olfactive(126).

Essence de bergamote(79) :

- Composition chimique :
 - 60 % de terpènes : limonène, pinène, camphène
 - 30 % d'esters : acétate de linalyle
 - Alcool : linalol, géraniol
 - Aldéhydes terpéniques : citrals
 - Furocoumarines : bergaptène

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Psychoactif, calmant et sédatif : agitation, stress, insomnie
 - Antispasmodique, tonique digestif et carminatif : météorisme, colite spasmodique
 - Antiseptique atmosphérique

Les composés aromatiques des espèces du genre *Citrus* ont largement été étudiés dans la littérature scientifique sur les modèles animaux quant à leur vertu anxiolytique, menant à la conclusion que certains montrent des effets semblables à ceux des anxiolytiques. Cet effet est notamment mis en évidence dans une étude de 2013 menée par Costa et al.(129) au cours de laquelle de l'essence de *C. aurantium* (orange amère) est administrée par voie orale à des souris mâles soit en traitement aigu à 5mg/kg, soit en traitement répété sur quatorze jours à 1mg/kg/jour. Suite à cette expérience le mécanisme d'action de l'effet anxiolytique a été déduit, il serait uniquement médié par le système sérotoninergique car l'effet était annulé par l'antagoniste sérotoninergique 5-HT1A, et non pas par le Flumazénil qui est un antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines. Cet effet anxiolytique serait lié aux principaux composés de cette essence que sont le limonène et le β -myrcène, qui sont biologiquement actifs sur le système nerveux central.

Dans une autre étude, l'effet de l'essence de *C. aurantium* est évalué par Leite et al.(130) chez le rat, mais cette fois-ci par voie olfactive, à des concentrations allant de 1 à 5% p/p par inhalation d'une durée de sept minutes. Une conclusion similaire quant à l'effet anxiolytique des molécules de limonène et de β -myrcène est obtenue à partir d'une concentration de 2,5% en essence inhalée.

Un article scientifique de 2018 de Wolffenbüttel et al.(131) compare les effets de l'essence de *C. sinensis* à l'huile essentielle de feuilles de *C. aurantium* (petit grain bigarade) chez des souris mâles adultes vaporisés à 10% v/v pendant trente minutes. L'essence produit un effet anxiolytique similaire à celui du groupe contrôle positif, représenté par des sujets à qui du diazépam est administré en intrapéritonéal, ainsi qu'un effet dépressur du système nerveux central et un effet sédatif, ces effets semblent liés à sa forte concentration en limonène. Cependant l'inhalation de l'huile essentielle de petit grain bigarade n'a pas produit d'effet anxiolytique ou sédatif, d'une part du fait de l'absence de limonène, et d'autre part du fait des conditions expérimentales, à savoir le faible taux de linalol présent dans la chambre d'inhalation associé à une durée d'exposition trop courte ; or dans d'autres conditions expérimentales, notamment dosé à plus de 30% et inhalé pendant vingt-quatre heures, le linalol a prouvé son effet anxiolytique sur des gerbilles(132).

Études cliniques :

Des études chez l'Homme sont également réalisées, mais dans une moindre proportion que chez l'animal. Une étude de 2017 menée par Chaves Neto et al.(133) évalue l'effet anxiolytique de l'essence de *C. aurantium* inhalée chez des usagers de crack en sevrage, fortement sujets à l'anxiété. Les 51 volontaires sont exposés soit à l'huile essentielle en nébulisation, soit à de l'eau distillée associée à un émulsifiant pour le groupe contrôle. L'anxiété est provoquée par la prise de parole en public, le sujet doit prononcer un discours de quatre minutes où il doit décrire les moments d'angoisse de sa vie devant une caméra, dont l'image est affichée sur un écran de télévision. Il ressort de cette expérience que cette essence provoque un effet anxiolytique aigu chez les consommateurs de crack abstinents, ce qui est d'une grande pertinence clinique comme alternative thérapeutique complémentaire dans le contrôle de l'anxiété lors des sevrages de stupéfiants.

Une autre étude parue en 2019 de Moslemi et al.(134) porte sur l'effet anxiolytique de l'huile essentielle de fleur de *C. aurantium* (néroli) en inhalation sur cent-quarante patients hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu. Les sujets dont le taux d'anxiété est mesuré avant et après l'intervention sont séparés en deux groupes exposés trois fois par jour soit à l'huile essentielle, soit à un placebo. Avant l'intervention les taux d'anxiété étaient similaires pour les deux groupes, cependant après l'intervention ils deviennent significativement différents mettant en évidence l'effet anxiolytique de l'huile essentielle de néroli et l'absence d'effet indésirable.

L'innocuité de ces essences en diffusion permet leur utilisation même chez l'enfant, comme l'ont étudié Jafarzadeh et al.(135), en évaluant l'effet de l'essence de *C. sinensis* sur l'anxiété de trente enfants (dix garçons et vingt filles) âgés de six à neuf ans répartis au hasard en deux groupes lors de deux visites pour un traitement dentaire. La nébulisation s'est effectuée dans une salle de 10m², où 2ml d'essence d'orange placée dans la verrerie diffusait deux minutes toutes les dix minutes. Le premier groupe était exposé à l'arôme uniquement lors de la deuxième séance, tandis que le second l'était seulement lors de la première. Au cours de ces séances l'anxiété fut mesurée à l'aide du cortisol salivaire et du pouls des enfants avant et après l'intervention lors de chaque visite. Il est ressorti de cette étude une différence significative entre les deux groupes lors de l'exposition à l'essence, avec une réduction du cortisol salivaire ainsi que du pouls, donc une diminution de l'anxiété lors de l'intervention sous atmosphère aromatique.

L'essence de *C. bergamia*, également riche en limonène, présente comme les précédentes une activité sur les fonctions psychologique et physiologique des individus, en agissant sur le système nerveux parasympathique, notamment sur le rythme cardiaque, et sur l'anxiété des sujets par inhalation(136).

1.3.2. *Lavandula angustifolia* P. Miller



Figure 35 : Lavande vraie(137)

Les lavandes appartiennent toutes à la grande famille de *Lamiaceae*, parmi les nombreuses espèces qui la compose, *Lavandula angustifolia* pousse à l'état sauvage essentiellement en Provence mais peut être cultivée dans des régions plus septentrionales.

D'un point de vue caractéristiques botanique, il s'agit d'un sous-arbrisseau de trente à quatre-vingt centimètres de haut qui pousse en touffe compacte. Ses feuilles sont de couleur gris-vert, étroites, flexibles et d'aspect duveteux, ses fleurs sont regroupées en épis de couleur bleu-violet, dont le fin parfum est très apprécié en parfumerie. L'huile essentielle est issue de la distillation des sommités fleuries et présente les caractéristiques suivantes (68,79) :

- Composition chimique :
 - 45 – 55 % d'esters terpéniques : acétate de linalyle, de lavandulyle, de terpényle
 - 35 – 50 % de monoterpénols : linalol, terpinéol, lavandulol
 - 5 % de terpènes : pinène, ocimène

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Active sur le système nerveux central : nervosité, angoisse, émotivité
 - Calmant, relaxant, sédatif : troubles du sommeil
 - Antalgique, antiinflammatoire du tissu cutané et du système locomoteur : rhumatismes, inflammations circulatoires (phlébites, œdème)
 - Spasmolytique puissant : crampes musculaires
 - Cicatrisant et régénérant cellulaire : brûlures, prurit, dermatoses infectieuses, allergiques et cicatricielles

L'huile essentielle de *Lavandula angustifolia* possède, avec les essences d'agrumes, des propriétés anxiolytiques et apaisantes reconnues par excellence. Les études pharmacologiques *in vivo* ont initialement confirmé ces vertus, notamment en 2007 quand Bradley et al.(132) comparent les effets de l'exposition à cette huile essentielle par voie inhalée à l'action du diazépam, sur des gerbilles adultes. Le groupe ayant reçu l'huile essentielle est divisé en deux, un groupe exposé de façon aiguë pendant vingt-quatre heures en continu et l'autre de façon chronique et continue durant deux semaines. Le groupe contrôle est également séparé en deux et a reçu du diazépam en injection intrapéritonéale dosé à 1mg/kg, soit en aigu par une unique injection trente minutes avant l'évaluation, soit en chronique tous les matins pendant deux

semaines. Les résultats qui découlent de cette étude semblent montrer que le profil du groupe ayant reçu l'huile essentielle de lavande de façon chronique est globalement similaire au groupe contrôle traité par le diazépam en chronique, cette huile essentielle induirait donc un effet anxiolytique et sédatif notable, qui est cependant moins marqué lors d'une exposition aiguë.

Des études scientifiques visant à déterminer les cibles pharmacologiques sur le système nerveux central de l'huile essentielle de *L. angustifolia* ont été menées. L'une en 2017 (138) réalisée sur des récepteurs *in vitro* a conduit à la conclusion que l'huile essentielle de lavande et ses principaux composants que sont le linalol et l'acétate de linalyle, présentent une affinité pour les récepteurs NMDA du glutamate de manière dose-dépendante, et sont également capable de se lier au transporteur de la sérotonine, alors qu'ils n'ont pas montré d'affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines.

Une autre étude, sur modèle animal, réalisée en 2014 par Takahashi et al.(139) a mis au jour deux caractéristiques très importantes, d'une part l'influence de la stimulation olfactive et d'autre part le mécanisme d'action de cette huile essentielle par voie inhalée. Les sujets de cette expérience sont des souris réparties en deux groupes, un groupe étant normosmique et l'autre anosmique, tous deux soumis à la diffusion de la même huile essentielle de *L. angustifolia*. Les résultats ont montré une diminution du taux d'anxiété dans les deux groupes, ce qui indique que la perception olfactive n'est pas nécessaire pour que l'huile essentielle soit efficace, ce qui est très intéressant en clinique sachant que l'âge et les pathologies neurodégénératives peuvent altérer cette fonction. Cette découverte exclue donc un mécanisme d'action purement psychologique de l'huile essentielle en inhalation. D'autre part, cette étude a mis en évidence dans les mêmes conditions que précédemment, que cette huile essentielle augmente de manière significative les taux de sérotonine dans le cortex préfrontal, le striatum et l'hippocampe, ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle la neurotransmission sérotoninergique, probablement par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT1A, participe au mécanisme pharmacologique par lequel l'huile essentielle de lavande exerce son effet anxiolytique.

Ce mécanisme d'action sérotoninergique pourrait également intervenir dans la prise en charge de la dépression, qui selon son hypothèse monoaminergique serait causée par la diminution des concentrations synaptiques en sérotonine, ce qui pourrait ainsi être améliorée par l'huile essentielle de lavande.

Au sujet de la dépression, une étude de 2019 réalisée par Sánchez-Vidana et al.(140) a évalué l'efficacité de l'huile essentielle de lavande par voie inhalée chez l'animal sur une période de quatorze jours. Pour ce faire vingt-quatre rats mâles adultes ont été répartis au hasard en quatre groupes :

- Un groupe témoin,
- Un groupe soumis à des doses élevées de corticostéroïdes (40mg/kg) administrées de façon quotidienne en sous cutané afin d'induire chez eux un comportement dépressif,
- Un groupe exposé quotidiennement à l'huile essentielle de lavande en inhalation,
- Un groupe exposé aux corticostéroïdes et à l'huile essentielle.

Les résultats ont montré que le traitement par l'huile essentielle de lavande améliore le comportement dépressif induit par l'administration chronique de corticostéroïde, ce qui représente une option prometteuse dans le traitement de la dépression, qui n'a hélas pas encore été expérimentée chez l'Homme.

En ce qui concerne les molécules actives impliquées dans l'effet de cette huile essentielle, une étude conduite par Takahashi et al.(141) a évalué l'effet anxiolytique de différentes espèces de lavande (*L. angustifolia* et *L. latifolia*) en inhalation chez des souris, en mettant en relation leur effet avec leur teneur en linalol et acétate de linalyle. Il a ainsi été mis en évidence une corrélation positive lorsque ces deux molécules sont présentes simultanément, ce qui suggère que l'acétate de linalyle, qui ne présente pas d'action anxiolytique en soi, augmente l'effet anxiolytique du linalol.

Au-delà de la recherche animale, chez l'Homme aussi l'huile essentielle de lavande a fait ses preuves dans la prise en charge de l'anxiété. Elle a d'ailleurs récemment été étudiée en centre de dialyse auprès de trente-quatre patients(142). Ces individus hémodialysés sont naturellement soumis au stress et à l'anxiété du fait de l'invasivité et de la durée de réalisation du procédé, qui dure plusieurs heures et doit être réitéré plusieurs fois par semaine. Dans cette étude, la moitié des sujets ont été exposés à deux gouttes d'huile essentielle de lavande à proximité de l'oreiller toutes les nuits pendant une semaine, tandis que l'autre moitié n'a bénéficié d'aucune intervention. La différence des taux d'anxiété entre les deux groupes, déterminée à l'aide de l'échelle d'Hamilton, s'est montrée significativement différente ce qui implique donc que l'huile essentielle de lavande en inhalation chronique présente un pouvoir anxiolytique significatif chez l'Homme.

1.3.3. *Cananga odorata* (Lam.) Hook.f. & Thomsom



Figure 36 : Ylang-ylang(143)

L'ylang-ylang est un grand arbre de la famille des Annonaceae originaire des zones tropicales humides, notamment Madagascar qui est le principal producteur. Il peut atteindre quinze à vingt mètres de haut à l'état sauvage, bien qu'en culture il soit maintenu à moins de trois mètres afin de faciliter la cueillette des fleurs utilisées pour produire l'huile essentielle. Celles-ci sont jaunes et de grande taille, axillaires, solitaires ou en grappe, au parfum entêtant d'odeur chaude et sucrée. La durée de distillations détermine la fraction récupérée et conditionne son odeur et son prix. En tout, cinq fractions peuvent être extraites des fleurs d'Ylang-Ylang, la première appelée tête de distillation, est obtenue en une heure, c'est celle-ci qui sera la plus odorante et également la plus chère, c'est d'ailleurs pour cela qu'elle est réservée à la parfumerie. La dernière fraction appelée queue de distillation représente le Totum, autrement dit la fraction qui comprend le plus de molécules qui entrent dans la composition de la plante, c'est celle-ci qui sera employée en aromathérapie et présente les caractéristiques suivantes (68,79,126) :

- Composition chimique :
 - 60 – 70 % de sesquiterpènes : α -farnésène, β -caryophyllène, germacrène D
 - 50 – 55 % d'alcools : linalol, farnésol
 - 15 – 20 % d'esters : acétates de géranyle et de benzyle, benzoates de méthyle et de benzyle
 - 15 % de phénols méthyl-éthers : para-crésol méthyl éther

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Rééquilibrante nerveuse et sexuelle : dépression, asthénie sexuelle, aide au lâcher prise
 - Calmante, relaxante, sédative : troubles du sommeil
 - Analgésique, morphine-like potentielle par action centrale : douleurs profondes et lancinantes (odontalgie, douleurs cancéreuses et de fin de vie)
 - Antiarythmique : palpitations, extrasystoles, arythmie

Les effets thérapeutiques de l'huile essentielle d'ylang-ylang sur l'anxiété et la dépression ont été très peu étudiés, cependant une équipe de recherche conduite par Nan Zhang et al. y consacra deux articles consécutifs, l'un en 2016 ayant pour but de prouver l'effet de cette huile essentielle sur un modèle animal(144) et l'autre en 2018 afin d'en étudier son mécanisme d'action(145).

La première de ces deux études a porté sur des souris, chez qui le taux d'anxiété induite fut corrélé à l'exposition olfactive aigue et chronique à l'huile essentielle. Celle-ci eut l'effet anxiolytique attendu, ce qui a poussé les chercheurs à isoler les principaux composants afin de mettre en lumière ceux responsables de cette activité. Pour ce faire, une chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse a été réalisée et a permis d'attribuer cet effet au benzoate de benzyle, au linalol et à l'alcool benzylique. Il a ensuite été mis en évidence que l'exposition à l'huile essentielle d'ylang-ylang a entraîné des modifications quantitatives en neurotransmetteurs. La concentration en dopamine striatale s'est vu diminuée, tandis que la concentration en sérotonine hippocampique a augmentée, d'où l'effet anxiolytique ainsi qu'un potentiel effet antidépresseur à long terme.

La seconde étude visait à étudier, sur des souris chez qui l'anxiété fut induite, les effets ainsi que le mécanisme d'action de l'huile essentielle de *Cananga odorata* par voie olfactive. Cette dernière prouva son efficacité de manière dose-dépendante, en réduisant le taux de phosphorylation de ERK1/2 dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. ERK1/2 est une protéine

qui joue le rôle de transducteur du signal suite à l'activation d'un récepteur par un ligand, qui en l'occurrence dans ce contexte est le récepteur à la sérotonine. De plus, l'huile essentielle a également impacté à la baisse le taux de corticostérone plasmatique chez les sujets de l'étude, confirmant ainsi son action sur l'anxiété.

1.3.4. Associations d'huiles essentielles

Du fait de l'efficacité isolée des huiles essentielles précédemment abordées, nous pouvons nous interroger sur l'intérêt de leur utilisation en mélange dans la prise en charge des patients anxieux et dépressifs.

Une étude réalisée en 2008 par Chang So Young(146) s'est consacrée à l'évaluation de l'effet d'une association d'huiles essentielles appliquée en massage sur des sujets cancéreux en phase terminale de la maladie. Celle-ci était composée à parts égales d'huiles essentielles de bergamote (*Citrus bergamia*), de lavande (*Lavandula angustifolia*) et d'encens (*Boswellia carterii*), diluées à 1,5% dans de l'huile d'amande douce. L'étude dénombrait cinquante-huit patients dont la dépression et la douleur furent évaluées avant et après l'intervention, vingt-huit ont bénéficié de cette association, tandis que les trente autres constituaient le groupe contrôle chez qui seule l'huile végétale était appliquée. Dans les deux cas l'opération consistait en un massage des mains d'une durée de cinq minutes pendant sept jours consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré des différences significatives davantage marquées dans le groupe expérimental ayant bénéficié des massages aromatiques que dans le groupe contrôle en ce qui concerne l'évolution des scores de la douleur et de la dépression. Il en ressort que le massage à lui seul peut améliorer la qualité de vie des patients en phase terminale du cancer, avec un effet d'autant plus marqué lorsqu'il est associé aux huiles essentielles. Ces dernières ont permis d'une part de créer une atmosphère aromatique apaisante, et d'autre part, par les mécanismes d'action précédemment abordés, d'agir sur le système nerveux central des sujets affectant ainsi leur état psychologique ainsi que leur seuil de tolérance à la douleur.

Une seconde étude plus récente s'est penchée sur l'efficacité de l'aromathérapie sur les symptômes dépressifs des personnes âgées vivant dans la communauté chinoise. Conduite en 2018 par Xiong et al.(147), elle ciblait soixante sujets dépressifs de plus de soixante ans répartis au hasard en trois groupes distincts de vingt personnes, un premier groupe ayant bénéficié de massages aromatiques, un second groupe exposé aux huiles essentielles en inhalation, et un dernier groupe contrôle chez qui aucune intervention n'a été réalisée. Le but de cette expérience

était d'une part, d'évaluer l'effet des huiles essentielles sur les symptômes dépressifs et d'autre part, de comparer l'effet de celles-ci administrées soit en massage, soit en inhalation, afin de déterminer laquelle de ces deux voies d'administration est la plus efficace.

L'association ici étudiée est un mélange d'huile essentielle de lavande (*Lavandula angustifolia*) ainsi que d'essences d'orange douce (*Citrus sinensis*) et de bergamote (*Citrus bergamia*), le tout dans un rapport de 2:1:1.

Le protocole d'intervention de cette étude est le suivant :

- Les sujets du groupe de massage aromathérapeutique ont bénéficié de trente minutes de massage avec le mélange dilué à 1 % dans de l'huile d'amande douce, deux fois par semaine pendant huit semaines.
- Les patients du groupe d'aromathérapie par inhalation ont été exposés pendant trente minutes à 50 µl du mélange d'huiles essentielles dilué dans 10 ml d'eau purifiée en diffusion, deux fois par semaine pendant huit semaines.

La dépression des soixante patients a été évaluée à l'aide de questionnaires réalisés avant le test, après celui-ci ainsi qu'en suivi à six et dix semaines après l'arrêt du protocole d'aromathérapie ; le dosage de la concentration en sérotonine a également été réalisé seulement avant et après le test.

Les résultats de cette étude ont révélé que dans les groupes d'aromathérapie en massage et en inhalation, les patients ont présenté des scores cliniques de dépression significativement plus faibles que les participants du groupe témoin à l'issue des huit semaines de traitement, signe d'une diminution des symptômes dépressifs. De plus, en comparaison au test initial, les scores sont restés inférieurs les six et dix semaines qui ont suivi la fin de l'essai. D'un point de vue biologique, les concentrations en sérotonine ont augmenté dans les groupes d'aromathérapie par rapport aux valeurs initiales.

Cette étude a permis de mettre en évidence l'efficacité du protocole de soin aromathérapeutique chez les sujets âgés dépressifs, avec une efficacité semblable pour les deux voies d'administration, qu'elle soit cutanée ou inhalée. Ce résultat nous pousse à penser que l'effet thérapeutique réside essentiellement dans les propriétés olfactives des huiles essentielles du fait de la volatilité des molécules qui les composent et de leurs effets sur le système nerveux central, modulant à la hausse la sécrétion de sérotonine.

2. Prise en charge de l'insomnie et de l'agitation vespérale

2.1. Insomnie

Le sommeil correspond à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil, il est composé d'une succession de cycles de soixante à cent-vingt minutes chacun. Ces cycles sont eux même organisés en alternance de phases de sommeil lent de profondeur croissante et de sommeil paradoxal correspondant chacun à une activité cérébrale différente (148) :

- Le sommeil lent correspond à une baisse de l'activité cérébrale et à une diminution du tonus musculaire, et cela parallèlement à la profondeur du sommeil. Au cours de cette phase se distinguent le sommeil lent léger du sommeil lent profond, ce dernier étant caractérisé par une activité électroencéphalographique synchronisée, lente et de grande amplitude. C'est durant cette phase que s'opère la réparation physique du corps, les rythmes cardiaques et respiratoires sont ralentis, les mouvements oculaires disparaissent, les fonctions nerveuses ainsi que les systèmes nerveux central et autonome ralentissent.
- Le sommeil paradoxal correspond à l'activation du système nerveux central, l'activité électroencéphalographique se désynchronise, elle devient rapide et peu ample, proche de celle de l'éveil et les mouvements oculaires deviennent rapides et irréguliers, ceux-ci associés à une relaxation musculaire complète. C'est lors de cette phase que le sujet rêve, sa fréquence cardiaque est alors irrégulière, avec alternance de bradycardie et de tachycardie, sa respiration est saccadée. Ce sommeil est responsable de la récupération psychique et nerveuse.

Au vu de la composition d'un cycle et de la répétition de ceux-ci, on note que le sommeil varie au cours d'une même nuit, mais celui-ci varie également au cours de la vie du sujet. Le sommeil lent est plus profond durant la croissance jusqu'à l'âge de vingt ans environ, puis au cours du vieillissement celui-ci devient plus léger ce qui explique l'augmentation des troubles du sommeil avec l'avancée en âge(149). Parmi les troubles du sommeil, le plus fréquent est l'insomnie, elle touche un français adulte sur cinq et dans ses formes sévères elle concerne 10% des adultes qui sont alors quotidiennement traités par des somnifères(150). Les insomnies se manifestent sous diverses formes, ponctuelles ou chroniques, elles peuvent être caractérisées

par des difficultés d'endormissement, par des réveils nocturnes ou encore par une sensation de sommeil non récupérateur.

Les origines de ce trouble sont très variées, elles peuvent être liées à une maladie physique ou organique sous-jacente qu'il faut traiter avant d'entamer un traitement par somnifères, comme par exemple la douleur qui est une des premières causes. L'origine peut également être hormonale, comme l'hyperthyroïdie qui s'accompagne d'excitation et de nervosité, ou la maladie de Cushing caractérisée par un excès de cortisol, ou encore lors des variations de sécrétion d'oestrogènes chez les femmes lors des règles ou de la ménopause. L'hormone principale qui peut également être mise en cause est la mélatonine, autrement appelée hormone du sommeil celle-ci est sécrétée par la glande pinéale en situation d'obscurité au début de la nuit et favorise le déclenchement du sommeil, cependant avec le vieillissement sa production est moins efficace ce qui explique les troubles du sommeil liés à l'âge(149).

L'insomnie est fréquente chez les patients atteints de troubles neurodégénératifs ; au cours des démences, comme celles liées aux maladies d'Alzheimer et de Parkinson, les sujets perdent leur rythme de sommeil. Ils se réveillent au cours de la nuit comme s'il s'agissait du matin et souffrent de ce fait de fatigues diurnes, potentiellement accentuées par les traitements médicamenteux(150). En ce qui concerne l'architecture du sommeil des sujets âgés déments, comparés aux non déments, elle se caractérise par une diminution du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal avec augmentation du nombre et de la durée d'éveils entre les cycles(151), associée à la perte des repères spatiotemporels, qui fait que le sujet déambule en pleine nuit. L'insomnie devient de plus en plus prononcée avec l'évolution de la maladie, ce qui est d'autant plus difficile à assumer pour les aidants car ce trouble se répercute sur leur propre sommeil ce qui est une source majeure de stress physique et psychologique, pouvant conduire à la dépression, il s'agit d'ailleurs de la raison principale d'institutionnalisation(152).

L'insomnie pourrait accélérer le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer, comme l'a démontré une étude conduite par Kang et al. en 2009 sur des souris transgéniques(153), qui privées de sommeil pendant trois semaines ont vu s'accélérer le développement des plaques amyloïdes dans leur cerveau. L'amélioration du sommeil pourrait quant à elle potentiellement inhiber l'agrégation des protéines toxiques et ralentir la progression de la pathologie, ce qui met en évidence que le cycle veille-sommeil pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.

En ce qui concerne la maladie de Parkinson, l'insomnie chronique touche plus de 50% des sujets, une des causes majeures lorsque la pathologie est à un stade avancée est la douleur ressentie par le patient, qui du fait d'une carence nocturne en dopamine, peut subir des blocages et des contractures douloureuses, ou bien à l'inverse le patient peut présenter des mouvements anormaux souvent associés à des cris lors du sommeil paradoxal(154).

Les médicaments hypnotiques utilisés pour traiter l'insomnie ont en commun une action dépressive sur le système nerveux central, ce qui contribue efficacement à réduire la latence d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes, ainsi qu'à augmenter la durée du sommeil. Cependant ils sont associés à un nombre important d'effets indésirables, notamment la somnolence diurne, l'aggravation de l'insomnie après l'arrêt du traitement, la confusion, l'amnésie antérograde, de plus ils font tous courir le risque d'une baisse de vigilance au réveil, exposant donc à un risque de chute et d'accidents ménagers graves d'autant plus marqués chez la personne âgée démente(155).

2.2. Agitation vespérale

L'agitation vespérale est essentiellement un trouble de la maladie d'Alzheimer, elle touche jusqu'à 66% des personnes atteintes et apparaît à un stade modéré de l'évolution de la pathologie puis se dissipe en général à un stade avancé. Elle correspond à une augmentation marquée de l'agitation, de l'agressivité, de la confusion mentale et de la déambulation en fin de journée ; tout comme l'insomnie, elle affecte le quotidien du malade et des aidants pour qui ces comportements sont difficiles à gérer(156).

Les causes sont très diverses, l'agitation vespérale peut être déclenchée par :

- La fatigue, qui associée à un pic d'activité lors du dîner suivi par une diminution de celle-ci, peut être à l'origine d'anxiété et de confusion,
- La faim, la soif, la douleur ou l'inconfort,
- La perturbation du rythme circadien qui fait que le malade a du mal à distinguer le jour de la nuit,
- Une activité physique insuffisante l'après-midi par rapport au matin,
- Le déclin de la lumière en fin de journée, associé à de faibles éclairages qui produisent des ombres sur des objets communs de l'environnement, qui accentuées par les troubles de la vision peuvent être à l'origine d'hallucinations.

Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour soulager l'agitation vespérale chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, cependant certains antipsychotiques et sédatifs peuvent atténuer ce symptôme au prix d'effets indésirables comme l'étourdissement, la sédation et l'accoutumance.

En revanche l'aromathérapie peut être employée tant pour l'insomnie que pour l'agitation vespérale, dans le but d'apaiser le patient et ses aidants, tout en diminuant la consommation de médicaments actifs sur le système nerveux central, limitant ainsi les effets secondaires et le risque de chute lié à leur consommation. Certaines huiles essentielles aux vertus calmantes et apaisantes pourront en soirée être diffusées afin d'aider à l'apaisement et à l'endormissement, ce qui sera bénéfique pour le patient comme pour les aidants.

2.3. Huiles essentielles

2.3.1. *Lavandula angustifolia* P. Miller

Comme abordé précédemment, la lavande est reconnue pour ses propriétés anxiolytiques et potentiellement antidépressive à long terme, cependant elle est également efficace dans la prise en charge des insomnies et de l'agitation par son effet apaisant sur le système nerveux central. L'huile essentielle de lavande est probablement la plus traitée par la communauté scientifique, de nombreux d'articles vantent ses vertus sur l'Homme dans les hôpitaux et les maisons de retraites.

Dans une première étude de 2013 réalisée en Norvège, Berit Johannessen(157) a recruté sur la base du volontariat vingt-quatre résidents de maison de retraite ainsi que douze infirmières qui ont accepté de se prêter à l'expérience et de recueillir des données sur les patients. Dans ce pays où l'aromathérapie était à l'époque de l'étude très peu développée, ce qui a d'ailleurs valu une certaine réticence de la part des soignants. Les infirmières ont au préalable été formées aux bases de cette thérapeutique afin de la pratiquer au mieux.

Le protocole de l'étude consistait, par le biais d'un diffuseur à ventilation, à répandre dans l'atmosphère des chambres, l'huile essentielle de *Lavandula angustifolia*, à raison de douze à quinze gouttes trente minutes avant le coucher jusqu'au matin, et cela pendant trois mois. Des données ont été recueillies par les infirmières qui ont rédigé des rapports quotidiens sur chaque résident en relevant des données comme la qualité du sommeil, l'anxiété, l'agitation, l'humeur perçue par le patient ainsi que la consommation de médicaments.

Les infirmières ont globalement relevé un effet positif sur la grande majorité des résidents, la nuit elles ont noté une diminution de l'errance et des troubles du sommeil, relatant un sommeil plus structuré, et le jour les résidents étaient plus alertes et de meilleure humeur. À l'issue de cette étude, la majorité des infirmières a souhaité continuer à utiliser les huiles essentielles auprès des patients désireux et quelques-unes se sont même formées à l'aromathérapie afin d'approfondir leurs connaissances dans cette pratique et de la faire connaître à l'ensemble du personnel médical et paramédical.

Le bénéfice de l'huile essentielle de lavande n'est d'ailleurs pas limité aux patients des établissements de soins, ses propriétés peuvent également être bénéfique pour le personnel soignant lui-même. Diverses études l'ont d'ailleurs exploré, notamment une menée en 2016 sur soixante infirmières coréennes travaillant de nuit (158) qui voient leur sommeil perturbé après une nuit de travail. Celles-ci ont inhalé l'huile essentielle durant trois minutes sur un tampon placé à dix centimètres de leur nez, puis ont dormi avec celui-ci placé à trente centimètres de leur tête. La qualité de leur sommeil a été mesurée de deux manières différentes, l'une subjective grâce à l'échelle de Verran et Synder-Halpern et l'autre objective par actigraphie. Cette dernière méthode consiste à évaluer les périodes d'éveil et de sommeil grâce à un capteur placé sur le poignet des sujets de l'étude. Ces deux méthodes ont conclu à une différence significative entre le groupe expérimental et le groupe contrôle, ce qui a permis de mettre en évidence une augmentation de la qualité du sommeil chez les infirmières de nuit en décalage horaire.

En ce qui concerne l'état agité des patients atteints de démence, l'huile essentielle de *Lavandula angustifolia* a également fait ses preuves, notamment dans une étude de 2007 menée par Lin et al.(159) qui s'est portée sur soixante-dix sujets déments dont 63 % touchés par la maladie d'Alzheimer.

Cette étude randomisée croisée a duré huit semaines, les participants ont été séparés au hasard en deux groupes homogènes, le premier exposé à l'huile essentielle inhalée pendant trois semaines, tandis que le groupe contrôle était traité par de l'huile de tournesol. Suite à une période d'élimination de deux semaines, les groupes ont été inversés, le premier fut donc en contact avec le placebo tandis que le second reçu le traitement aromathérapeutique, ce qui fait que les deux groupes ont reçu les deux traitements.

La diffusion de l'huile essentielle a été réalisée pour chaque patient grâce à deux diffuseurs, placés de chaque côté de l'oreiller, dans lequel ont été placés des cotons imbibés de quelques gouttes de celle-ci, et cela pendant au moins une heure par nuit.

La réponse clinique a été évaluée à l'aide de différents tests, comme l'échelle de Cohen-Mansfield mesurant l'agitation des patients, ainsi que l'inventaire neuropsychiatrique dont le but est de recueillir des informations sur la présence, la gravité et le retentissement des troubles du comportement.

À l'issue du traitement aromathérapeutique, l'ensemble des scores totaux moyens de ces deux tests ont diminué, ce qui traduit une amélioration significative de l'état des sujets déments dans les domaines comme l'agitation, l'agressivité, l'irritabilité et les troubles du comportement nocturnes. De plus, il est à noter que lors de cette étude aucun effet indésirables n'a été rapporté, ce qui est un grand avantage en comparaison avec les effets secondaires induits par les thérapies allopathiques utilisées pour traiter ces troubles.

Quelques années plus tard, de la même manière que dans la précédente étude, une équipe de recherche turque(160) évalua également l'efficacité de cette huile essentielle par voie inhalée sur une cohorte de patients atteints de démence modérée à sévère à leur domicile, pendant quatre semaines. Le même test d'évaluation de l'agitation ainsi que l'inventaire neuropsychiatrique ont été réalisés. La diffusion de l'huile essentielle a été réalisée par brumisation pendant une heure au coucher. Les scores des tests d'évaluation se sont révélés être significativement plus bas dans le groupe d'intervention, révélant une amélioration de l'état des patients, ce qui de fait améliorerait également la santé mentale des aidants.

2.3.2. *Origanum majorana* L.

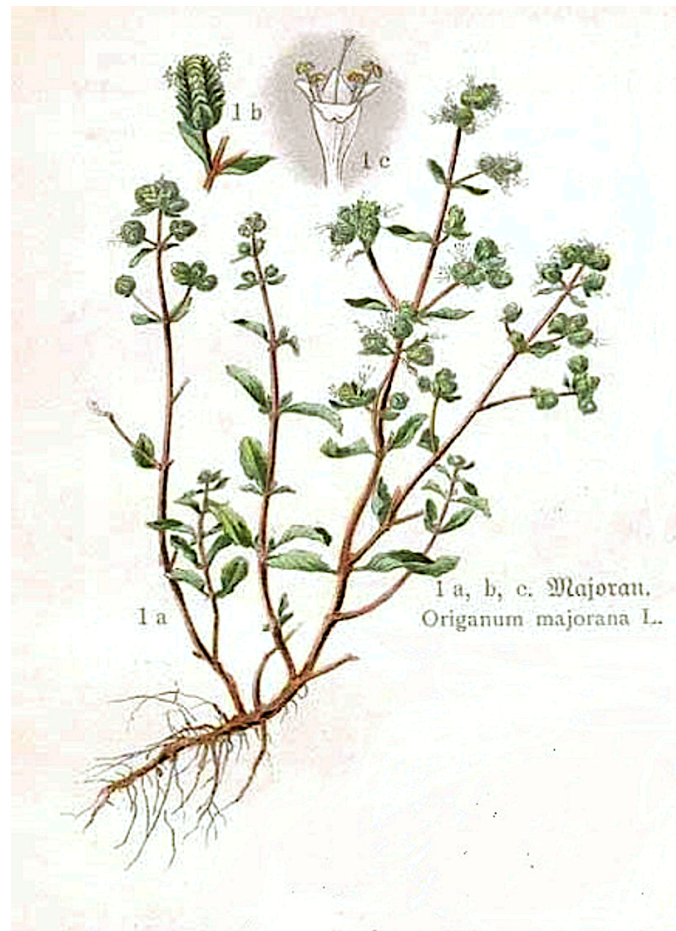


Figure 37 : Marjolaine(161)

La marjolaine des jardins, autrement appelée marjolaine a coquille, est une plante vivace de la famille des *Lamiaceae*, elle se trouve à l'état sauvage dans les régions orientales chaudes, cependant elle est très cultivée en Europe, notamment dans le sud de la France. D'un point de vue botanique, cette plante ne dépasse pas cinquante centimètres de hauteur et se présente en touffe densément feuillue, qui présente à l'extrémité de ses rameaux des inflorescences compactes regroupées en corymbes. L'huile essentielle est extraite des sommités fleuries et présente les caractéristiques suivantes(68,79) :

- Composition chimique :
 - 45 – 50 % d'alcools terpéniques : terpinéol, linalol, thujanol
 - 35 – 40 % de terpènes : sabinène, terpinène, paracymène, terpinolène
 - 3 % de sesquiterpènes : caryophyllène

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Rééquilibrant neurotonique et calmante : insomnie, anxiété, neurasthénie
 - Antiinfectieux à large spectre d'action : infections respiratoires et digestives
 - Antalgique, antiinflammatoire : rhumatismes, arthrose, névralgie
 - Antispasmodique

En 2012 une équipe coréenne composée de Jung et Choi(162) a réalisé une étude scientifique sur l'effet de l'huile essentielle d'*Origanum majorana* sur le cerveau humain. Pour ce faire, vingt-trois jeunes femmes en bonne santé ont été recrutées, la qualité de leur sommeil a été évaluée grâce à l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh, ce questionnaire a permis de déterminer que certaines présentaient des troubles du sommeil et d'autres non.

Afin d'évaluer l'effet de l'arôme sur l'activité électrique du cerveau des sujets aux test, celles-ci ont bénéficié d'une exploration électroencéphalographique avant, pendant et après l'exposition à l'huile essentielle.

Les résultats de cette expérience ont révélé une variation des ondes cérébrales en lien avec l'inhalation de l'huile essentielle. La fréquence des ondes thêta a augmenté au niveau des lobes frontaux et temporaux des deux hémisphères cérébraux, ainsi qu'au niveau du lobe pariétal gauche et occipital droit, ceci était associé à un ralentissement des rythmes alpha du lobe occipital et bêta du lobe temporal.

L'augmentation de la fréquence thêta est révélatrice d'une relaxation profonde associée à la somnolence, ces ondes apparaissent normalement chez le sujet qui commence à s'endormir. De plus, la diminution des ondes alpha et bêta sont également les signes d'une diminution de l'état d'éveil du cerveau. L'effet somnifère de l'huile essentielle de marjolaine s'est opéré tant chez les sujets présentant une bonne qualité du sommeil que chez ceux souffrant de problèmes à l'endormissement.

2.3.3. *Mentha x piperita* L.



Figure 38 : Menthe poivrée(163)

La menthe poivrée est une plante vivace de la famille des *Lamiaceae*, probablement originaire d'Angleterre et est à l'heure actuelle cultivée dans de nombreux pays d'Europe pour la production d'huile essentielle. Il s'agit d'un hybride, indiqué par le signe « x » dans la nomenclature binomiale, entre les espèces *Mentha aquatica* et *Mentha spicata*, ce qui en fait de ce fait une plante stérile, qui cependant se reproduit rapidement par l'émission de stolons, qui peuvent être souterrains ou aériens.

D'un point de vue botanique, cette plante se dresse par une tige quadrangulaire en général à moins de quatre-vingt centimètres de hauteur, ses inflorescence roses sont groupées en épis terminaux et ses feuilles vertes, ovales en dents de scie, portent des poils sécréteurs d'huile essentielle qui présente les caractéristiques suivantes(68,79) :

- Composition chimique :
 - 40 – 50 % d'alcools terpéniques : menthol
 - 30 – 50 % de cétones terpéniques : menthone
 - 5 – 15 % de terpènes : pinènes, limonène
 - 11 % d'esters terpénique : acétate de menthyle
 - 5% d'oxydes terpéniques : 1,8 cinéole

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Antalgique, anesthésiante : céphalées, douleurs musculaires, côlon irritable, prurit
 - Tonique et stimulant cérébral
 - Antiinfectieuse : infections ORL, cystites
 - Stomachique, anti nauséuse : indigestion, paresse digestive, mal des transports

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la menthe poivrée présenterait selon des études récentes un effet sédatif, qui reste cependant encore trop peu connu du fait d'un faible nombre d'études sur le sujet. Or, beaucoup d'espèces de menthes existent, *Mentha citrata* par exemple, autrement appelée menthe bergamote, présente des effets relaxants et sédatifs avérés de par sa forte teneur en linalol, en revanche son huile essentielle n'est pas couramment commercialisée. Contrairement à cette espèce, l'huile essentielle de menthe poivrée, qui est largement commercialisée, présente un très faible taux de linalol, de ce fait son effet sédatif ne sera donc pas attribué à ce composant.

Deux récentes études cliniques se sont intéressées à comparaison entre les huiles essentielles de *Lavandula angustifolia* et de *Mentha x piperita* quant à leurs effets sur le sommeil chez des patients présentant des pathologies différentes. Ces deux études distinctes réalisées en Iran en 2020 ont suivi une méthodologie expérimentale similaire, tant sur l'évaluation de la qualité du sommeil des participants, grâce à l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh, que sur le mode opératoire.

La première des deux études conduite par Hamzeh et al.(164) a évalué les effets de l'aromathérapie inhalée sur cent-vingt patients atteints d'un cancer. La seconde menée par Mahdaviikian et al.(165) a inclus cent-cinq patients présentant des pathologies cardiaques. Ces sujets ont dans chaque étude été séparés au hasard en trois groupes, deux groupes expérimentaux d'aromathérapie et un groupe témoin exposé à de l'eau distillée aromatique.

Chacun des patients a bénéficié de trois gouttes d'huile essentielle ou d'eau distillée, placées sur un linge au niveau du cou, cela durant vingt minutes chaque soir à vingt-et-une heures pendant une semaine.

Les résultats de ces deux études sont similaires, il a été mis en évidence une différence significative du score de Pittsburgh avant et après l'intervention aromathérapeutique par rapport aux groupes témoins, ce qui évoque un effet bénéfique de ces deux huiles essentielles sur le sommeil. De plus, aucune différence significative entre les deux groupes expérimentaux n'a été constatée, les deux arômes auraient donc des effets similaires quant à l'amélioration de la qualité du sommeil.

Le pouvoir sédatif de l'huile essentielle de lavande n'est plus à prouver, ces deux études ont essentiellement servi à mettre en évidence celui de la menthe poivrée, qui contre toute attente s'est révélé aussi efficace que celle-ci. Cependant le mécanisme d'action de cette dernière sur le sommeil reste encore inconnu.

L'aromathérapie olfactive représente une réelle alternative naturelle à l'allopathie dans la prise en charge des troubles du sommeil, tels que l'insomnie et l'agitation vespérale, qui a l'avantage d'être exempte d'effets indésirables. Les hypnotiques entraînent un risque de dépendance et présentent comme effet indésirable principal une fatigue diurne favorisant grandement le risque de chute, qui à un âge avancé peut être lourde de conséquences. Les huiles essentielles quant à elles permettent une amélioration notable de la qualité du sommeil, associée à une vigilance accrue durant la journée. Il s'agit d'une approche efficace et simple pouvant enrichir la prise en charge thérapeutique des patients, dans le but de diminuer leur consommation en somnifères, ainsi que le risque de chute lié à leur utilisation.

3. Prise en charge de l'apathie

3.1. Apathie

L'apathie se caractérise par une diminution de la motivation, une perte d'intérêt global et d'initiative et par l'absence de réponse émotionnelle. Elle est souvent associée à la dépression, avec qui elle partage certains symptômes comme par exemple le retrait social et la démotivation, cependant l'apathie pure n'est pas associée à des symptômes dépressifs comme la culpabilité, le désespoir ou la tristesse. L'autre point commun entre ces deux syndromes est le mauvais pronostic qui découle de leur présence, en effet l'apathie est associée à une augmentation des déficits cognitifs, à un déclin fonctionnel accéléré, à une diminution de la qualité de vie et à une morbidité accrue(166).

Le traitement pharmacologique courant de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tel que le Donépézil, qui augmentent les taux et la durée d'action de l'acétylcholine, cependant il ne se sont pas avérés réellement efficaces à long terme tant sur l'apathie que sur la maladie d'Alzheimer, ce qui a valu leur déremboursement par l'assurance maladie. Les résultats d'études sur les interventions non-pharmacologique dans la prise en charge de l'apathie démontrent des effets bénéfiques chez les patients déments, comme par exemple des interventions multisensorielles basées sur la musique, qui visent à intégrer des sources d'intérêt et de stimulation intellectuelle positives dans les soins(167). C'est à ce niveau que l'aromathérapie trouve sa place, grâce aux propriétés psychostimulantes de certaines huiles essentielles, qui permettront en journée de motiver et stimuler intellectuellement les sujets déments.

De nombreuses études sur les huiles essentielles présentant des propriétés stimulantes ont été réalisées à travers le monde, cependant bon nombre d'entre elles concernent des huiles essentielles d'espèces végétales originaires de Chine non couramment commercialisées en Europe. Cette partie s'intéressera uniquement aux huiles essentielles que l'on peut aisément se procurer en France.

3.2. Huiles essentielles

3.2.1. *Lavandula angustifolia* P. Miller

S'il devait exister une huile essentielle universelle, il s'agirait sans nul doute de l'arôme aux multiples vertus par excellence issu de la lavande.

Il semble paradoxal que cette huile essentielle puisse dans un sens favoriser le sommeil, et aussi bien maintenir en éveil, cela a pourtant été démontré dans une étude menée par Sakamoto en 2005(168). Celle-ci comptait trente-six participants de sexe masculin d'une moyenne d'âge de vingt-cinq ans, tous étudiants à l'université et répartis en trois groupes. Le but de cette expérience était de comparer la concentration des sujets au cours d'une journée de travail, entrecoupée de pauses de trente minutes pendant lesquelles un arôme était diffusé.

La journée était scindée en cinq sessions d'une heure, réparties de 9h30 à 17h, chacune nécessitant une concentration sur ordinateur sous forme de tests cognitifs assimilables à un travail monotone.

Un groupe était exposé à l'huile essentielle de lavande, le second à celle de jasmin, tous deux durant vingt minutes pendant chaque pause, lors desquelles il était interdit de dormir. Le dernier groupe quant à lui n'était exposé à aucun des deux composés.

Lors des premières sessions le niveau de concentration était similaire entre les groupes, ce n'est qu'à partir de la quatrième exposition qu'une différence significative s'est opérée, celle-ci correspondant à la période post-prandiale lors de laquelle les performances cognitives sont généralement les plus faibles. Cependant, seul le groupe exposé à la lavande présentait des niveaux de concentration significativement plus élevés en comparaison avec le groupe contrôle, celui bénéficiant de l'huile essentielle de jasmin n'a quant à lui présenté aucun effet notable.

Selon cette étude, il semblerait que l'exposition olfactive à l'huile essentielle de *Lavandula angustifolia* pendant les périodes de repos empêcherait la détérioration des performances lors des séances de travail ultérieures.

3.2.2. *Vetiveria zizanoïdes*

Le vétiver est une plante herbacée de la famille des *Poaceae*, originaire des régions tropicales et subtropicales, disposée en touffe dense d'un à deux mètres de hauteur. Les racines peuvent atteindre une profondeur de plus de trois mètres, ce qui confère à la plante une importante force d'ancrage au sol. Ce sont ces dernières qui présentent un intérêt aromatique, elles doivent pour ce faire rester en terre durant une année pour que le taux en huile essentielle soit maximal. Celles-ci présentent les caractéristiques suivantes(68,79) :

- Composition chimique :
 - 30 – 40 % de sesquiterpènes : vétivène, vétivazulène
 - 20 – 30 % de sesquiterpénols : khusimol, vétivénol
 - Esters sesquiterpéniques : acétate de vétivényle
 - Sesquiterpénones : vétivones

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Immunostimulante : faiblesse immunitaire
 - Emménagogue : aménorrhées
 - Décongestionnante circulatoire et tissulaire

Les propriétés antiasthéniques de l'huile essentielle de vétiver ne sont pas couramment décrites dans les livres de référence, cependant quelques articles scientifiques explorent cette piste et mettent en valeur des résultats prometteurs.

La racine de vétiver présente la caractéristique d'être très odorante, si bien qu'en 2012 Matsubara et al.(169) ont étudié l'effet des composés volatils émis directement par les racines de vétiver, et non son huile essentielle, sur le cerveau humain. Il a été mis en évidence chez dix-huit étudiants âgés de vingt à vingt-huit ans, des temps de réaction plus rapides ainsi qu'une stimulation de l'activité du nerf sympathique, aidant ainsi les sujets lors de l'expérience à maintenir leurs performances dans des tâches de discriminations visuelles.

Suite à cela, Cheaha et al.(98) ont en 2016 mené une étude se basant non pas sur une évaluation subjective de l'efficacité du vétiver comme précédemment, mais sur une méthode objective, quantifiable et reproductible sur la base de l'électroencéphalographie. Le but de cette expérience était d'évaluer l'effet de l'inhalation d'huile essentielle de vétiver sur le sommeil et l'éveil. Pour ce faire, des rats adultes, chez qui ont été implantés au préalable des électrodes dans le cerveau au niveau des cortex frontaux et pariétaux, ont été séparés en deux groupes, l'un exposé à l'arôme, et l'autre à de l'eau, tous deux placés sur un morceau de coton dans une chambre prévue à cet effet. L'enregistrement électroencéphalographique des ondes du cerveau, initié trente minutes avant le début de l'inhalation et jusqu'à une heure après, a permis de mettre en relation des variations électriques produites par les lobes frontaux et pariétaux lors de l'inhalation de l'huile essentielle.

Les résultats de cette expérience mettent en évidence une réduction significative de la puissance des fréquences lentes au bout de quelques minutes suivant le début de l'inhalation, ainsi qu'une augmentation significative immédiate de la fréquence gamma, cette dernière persistant pendant au moins une heure après. Les ondes gamma sont représentatives d'une importante activité mentale rencontrée notamment lors des traitements cognitifs attentifs, des processus créatifs et lors de la résolution des problèmes.

De plus, le temps de veille des sujets de l'étude a été doublé par rapport au groupe témoin, ce phénomène a d'ailleurs été associé à une diminution significative de la durée totale du sommeil lent, en revanche il n'y a pas eu de différence significative quant à la durée du sommeil paradoxal.

En somme, l'inhalation d'huile essentielle de vétiver aurait des effets stimulants, elle permettrait d'améliorer la vigilance et l'exécution des tâches, tout en augmentant la période d'éveil total.

3.2.3. *Rosmarinus officinalis* L. CT cinéole



Figure 39 : Romarin(170)

Le romarin est un arbrisseau persistant de la famille des *Lamiaceae*, endémique des garrigues méditerranéennes, et compte plus de cent-cinquante variétés. Pouvant atteindre plus d'un mètre de haut, ses feuilles coriaces sont vertes en forme d'aiguille, ses fleurs sont de petite taille et de couleur blanche, violettes ou bleues selon la variété.

En fonction de son origine géographique, on dénombre différents chémotypes, à camphre en Provence, à verbénone en Corse et à 1,8 cinéole au Maroc. Dans cette partie il sera traité le chémotype 1,8 cinéole.

L'huile essentielle, pratiquement incolore et au parfum puissant, est issue de la distillation des rameaux fleuris de la plante, elle présente les caractéristiques suivantes(68,79) :

- Composition chimique :
 - 60 à 65 % d'oxydes terpéniques : 1,8 cinéole
 - 5 à 10 % d'alcools terpéniques : bornéol
 - 5 à 10 % d'esters terpéniques : acétate de bornyle

- Propriétés et indications thérapeutiques :
 - Antivirale, antibactérienne, antifongique : otites, sinusites.
 - Anticatarrhale, expectorante.
 - Antalgique externe : céphalées, algies rhumatismales et sportives.

Comme pour le vétiver, les propriétés stimulantes de l'huile essentielle de romarin ne sont pas couramment décrites dans les ouvrages de référence, cependant quelques études ont évalué ces effets sur les animaux et l'Homme.

Un article de 2017 rédigé par Tewelde et al.(171) paru dans le journal pharmaceutique éthiopien a décrit l'activité psychostimulante de l'huile essentielle de romarin sur des souris. Plusieurs essais ont été réalisés sur celle-ci, comme l'évaluation du temps de sommeil et le test de suspension par la queue. L'huile essentielle s'est avérée efficace, entraînant un retard significatif du début de l'endormissement, ainsi qu'une diminution de la durée du sommeil, ceci associé à une meilleure mobilité des sujets.

Cette activité tonifiante sur le système nerveux central a également été mise en évidence chez l'Homme en 2012, lorsque Moss et Oliver(172) ont tenté de corrélérer la variation des performances cognitives des participants avec leur concentration plasmatique en 1,8 cinéole suite à l'inhalation d'huile essentielle de romarin.

Pour évaluer leurs performances, vingt volontaires sains, douze femmes et huit hommes, ont dû réaliser des séries de soustractions en un temps limité, ainsi que des tâches de traitement rapide de l'information visuelle. Cette dernière consistait à repérer le plus rapidement possible des séquences de trois chiffres pairs ou impairs consécutifs dans une série continue de chiffres. Cette expérience a été réalisée dans une cabine fermée d'environ 10m³ dans laquelle diffusaient par ventilation quatre gouttes d'huile essentielle de romarin. La diffusion débutait cinq minutes avant l'entrée du participant, et durait de quatre à dix minutes avant l'initiation du test cognitif. À la fin de celui-ci un prélèvement sanguin était réalisé sur tous les participants.

Il est ressorti de cette étude que les résultats des performances cognitives, soit le nombre de réponses correctes aux tests, sont significativement liés à la concentration plasmatique en 1,8 cinéole, et ce de manière dose dépendante. De plus, selon les auteurs de cet article, sur la base de précédentes études, « l'inhalation d'huile essentielle de romarin pourrait avoir un impact positif sur les performances cognitives en empêchant la dégradation de l'acétylcholine, maintenant ainsi la stimulation cholinergique ».

3.2.4. Associations stimulantes

Un grand nombre d'associations d'huiles essentielles aux vertus tonifiantes et vivifiantes sont commercialisées, sans forcément d'étude scientifique réalisées auparavant, mais celles-ci demeurent pourtant efficaces à l'usage. Pour n'en citer que deux :

- Complexe Pranarom® « force et vitalité » composée des huiles essentielles suivantes : pin maritime, eucalyptus globuleux et mentholé, menthe verte, orange douce, ravintsara et mandravasarotra.
- Complexe Puressentiel® « énergie positive » comprenant les huiles essentielles suivantes : pin sylvestre, menthe poivrée, menthe pouliot, romarin à cinéole et sauge officinale.

Une étude scientifique de 2018 de Han et al.(173) portait sur l'évaluation de l'efficacité d'un mélange d'huiles essentielles sur la fatigue centrale chez le rat. Dans cette expérience trente-trois rats ont été répartis au hasard en trois groupes, un premier groupe contrôle, un second groupe où les rats ont été privés de sommeil de façon chronique pendant vingt-et-un jours, et enfin un troisième où les sujets ont subi le même sort tout en inhalant un complexe de neuf huiles essentielles.

L'association étudiée est composée des huiles essentielles suivantes avec les proportions indiquées entre parenthèses (les noms en gras sont les huiles essentielles couramment commercialisées en France) :

- Santal blanc : *Santalum album* (8),
- **Bigaradier** : *Citrus aurantium* (4),
- **Citron** : *Citrus limonum* (4),
- **Benjoin** : *Styrax benzoin* (5),
- **Pamplemousse** : *Citrus paradisi* (1),
- **Menthe poivrée** : *Mentha piperita* (6),
- Thé : *Camellia sinensis* (0,2),
- Shi chang pu : *Acori tatarinowii* (0,2),
- Rhodiola : *Rhodiola crenulatae* (0,2).

Les rats du groupe d'olfactothérapie ont été mis en contact avec 100µl de ce complexe dispersé dans 300µl d'eau, diffusé à l'aide d'un brumisateurs, tous les jours pendant quarante-cinq minutes dans une salle dédiée.

Il découle de cette expérience que les rats ayant bénéficié de l'aromathérapie olfactive ont montré une plus grande endurance lors des tests, ce qui suggère selon les auteurs que cette association de plusieurs huiles essentielles pourrait contribuer à l'amélioration de la fonction physique, en atténuant la fatigue centrale, tout en améliorant la cognition spatiale et la prise de décision.

L'avantage majeur des associations d'huiles essentielles est qu'elles apportent au patient l'ensemble des vertus propres de chaque huile prise de manière isolée. De compositions infinies, elles peuvent s'adapter à chacun en fonction des préférences du patient, des résultats espérés, de l'expérience de l'aromathérapeute et de l'ambiance olfactive recherchée.

Selon l'ouvrage « Aromathérapie » de Dominique Baudoux(79), plusieurs huiles essentielles présentent des vertus antiasthéniques, neurotoniques et réénergisantes, qui pourraient de ce fait entrer dans la composition de mélanges tonifiants :

- Arbre à thé (feuille) : *Melaleuca alternifolia*,
- Bois de rose (feuilles sur rameau) : *Aniba rosaeodora*,
- Cannelle de Ceylan (écorce) : *Cinnamomum zeylanicum*,
- Cannelle de Chine (rameau feuillé) : *Cinnamomum cassia*,
- Coriandre douce (graine) : *Coriandrum sativum*,
- Épinette noire (aiguille) : *Picea mariana*,
- Giroflier (bouton floral) : *Eugenia caryophyllus*,
- Muscadier (noix) : *Myristica fragrans*,
- Origan compact (sommité fleurie) : *Origanum compactum*,
- Pin sylvestre (aiguille) : *Pinus sylvestris*,
- Ravintsara (feuille) : *Cinnamomum camphora*.

Toujours selon cet ouvrage, Dominique Baudoux propose une association pour lutter contre l'asthénie intellectuelle et nerveuse composée des huiles essentielles suivantes avec les proportions indiquées entre parenthèses :

- Bois de rose : *Aniba rosaeodora* (3)
- Laurier noble : *Laurus nobilis* (1)
- Pamplemousse : *Citrus paradisi* (1)
- Huile végétale de noyau d'abricot (4)
- Épinette noire : *Picea mariana* (1)

L'auteur préconise d'appliquer ce mélange sur la face interne des poignets afin de l'inhaler au besoin. Celui-ci peut également être diffusé, pour ce faire l'huile végétale ne sera pas rajoutée.

L'aromathérapie olfactive trouve entièrement sa place dans la prise en charge des états asthéniques. Elle n'a évidemment pas vocation à guérir l'apathie des patients neurodégénératifs, mais du fait de l'absence de thérapeutique efficace pour ce symptôme, elle peut, par l'action psychostimulante de certaines huiles essentielles, améliorer l'attention des malades sans contrainte d'utilisation et sans effet indésirable.

4. Prise en charge de la douleur

4.1. Lien entre douleur et émotion

La définition officielle de la douleur est, selon l'association pour l'étude de la douleur, « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes* ». Le signal douloureux est perçu par le biais de plusieurs intermédiaires, tout d'abord l'information est initiée par un stimulus au niveau des terminaisons nerveuses situées dans la peau, les muscles, les articulations mais également les organes comme le tube digestif ou le cœur par exemple. Ensuite elle se propage par les nerfs nocicepteurs pour être transmise à la moelle épinière, puis enfin au cerveau et ce n'est qu'à ce niveau que le signal est identifié comme une douleur. On distingue la douleur aiguë qui est intense mais brève, de la douleur chronique qui excède trois mois et devient récurrente. Différentes formes de douleurs peuvent être distinguées(174)(175) :

- Les douleurs par excès de nociception, ce sont les plus fréquentes et correspondent à un excès de stimulation des récepteurs périphériques de la douleur ; elles sont calmées par les thérapies antalgiques. Elles se distinguent en deux types :
 - o Les douleurs nociceptives qui correspondent à des douleurs d'origine externe, comme les brûlures ou les coups.
 - o Les douleurs inflammatoires liées à une origine interne comme l'arthrose, les douleurs digestives, ou encore l'inflammation au cours d'états infectieux.

- Les douleurs neuropathiques qui sont associées à une altération du système nerveux, central ou périphérique, et se manifestent en l'absence de tout stimulus, ressenties comme des décharges électriques ou des coups de poignard et potentiellement accompagnées d'un trouble de la sensibilité. Les causes de ces douleurs sont diverses, elles peuvent découler de la section ou de la compression d'un nerf, d'une infection virale comme le zona, de tumeurs ou encore de troubles métaboliques comme le diabète. Ce type de douleur n'est pas sensible aux antalgiques classiques, elle pourra être calmée par des traitements antiépileptiques, antidépresseurs, etc.

- Les douleurs psychogènes qui sont dues à un dysfonctionnement du système neuropsychique, comme un trouble émotionnel ou psychiatrique, une hypochondrie etc. et qui seront également traitées par des antidépresseurs.

La douleur n'est pas un phénomène univoque, elle est au contraire multifactorielle et implique quatre composantes indissociables qui jouent un rôle dans la perception de celle-ci(176) :

- Une composante affective-émotionnelle qui confère à la perception douloureuse son caractère désagréable, elle est déterminée par le stimulus nociceptif mais également par le contexte dans lequel le stimulus est appliqué, comme par exemple l'incertitude de l'évolution de la maladie. Cette composante correspond à ce qu'éprouve moralement le patient, elle peut avoir un retentissement sur son affectif et ses émotions, voire se développer en anxiété et en dépression.
- Une composante sensori-discriminative qui correspond à ce que le patient ressent, tant sur la nature et la localisation que sur la durée et l'intensité du stimulus douloureux.
- Une composante cognitive qui confère à la douleur une sensorialité propre à chacun, c'est ce que le patient pense et dit de sa douleur, elle se base sur l'histoire de chaque patient, sur son expérience algique antérieure personnelle ou observée, sur son interprétation et la valeur qu'il donne à la douleur.
- Une composante comportementale qui correspond à la manière qu'a le patient de réagir à la douleur, autrement dit ce que le patient montre, elle englobe les manifestations verbales et non verbales observables, comme la position, les grimaces, les plaintes, les cris ou bien les pleurs.

Parmi les quatre composantes algiques, la composante affective-émotionnelle suggère un lien étroit entre les émotions et la perception douloureuse, il serait donc possible que celles-ci puissent s'influencer dans un sens comme dans l'autre. D'après la neuroanatomie, le système olfactif et celui de la douleur sont liés, par le système limbique, l'hypothalamus et le thalamus médiodorsal(177). Ce phénomène est d'ailleurs effectif dès la naissance, comme cela a été mis en évidence dans une étude scientifique conduite en 2009 par Nishitani et al. portant sur l'effet antalgique de l'odeur du lait maternel(178). Dans cette étude, 48 nouveau-nés arrivés à terme

ont été séparés en quatre groupes lors de la réalisation du test de Guthrie, qui consiste à prélever du sang en piquant le talon du sujet, au cours duquel ils ont été exposés à une odeur différente selon le groupe trois minutes avant le prélèvement sanguin, et jusqu'à neuf minutes après.

Le premier groupe est exposé au lait maternel de leur propre mère, un second groupe est soumis au lait maternel d'une autre mère, un troisième est mis en contact avec du lait maternisé et un groupe témoin est exposé à une solution saline. La douleur ressentie par les nourrissons est évaluée par les indices comportementaux que sont les pleurs, les grimaces et leur activité motrice, de plus, les sujets du groupe témoin et du groupe lait maternel de la propre mère ont été soumis à la mesure du cortisol salivaire, autrement appelée hormone du stress, comme indice biochimique avant et après le stimulus douloureux.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence que le groupe de nouveau-nés ayant inhalé l'odeur du lait de leur propre mère présentait un taux de cortisol salivaire non significativement augmenté contrairement au groupe témoin et que seul ce premier groupe a présenté une moindre perception douloureuse par rapport aux deux autres groupes qui n'ont montré aucun changement significatif par rapport au groupe témoin. Cette expérience met en évidence que certaines odeurs peuvent influencer la perception algique par leur effet apaisant bien que les mécanismes mis en jeu ne soient pas connus.

Ce phénomène a également été observé chez l'adulte, notamment dans une étude de 2013 de Bartolo et al.(179) qui étudia l'effet de différentes notes olfactives associées à des stimuli douloureux chez dix-huit sujets adultes. L'indice de nociception ayant rendu possible la mesure de la réponse algique des sujets dans cette expérience est le réflexe de retrait, qui par son amplitude a permis d'évaluer la réponse subjective à la douleur.

Les participants ont été soumis à des stimulations électriques du nerf sural par voie percutanée grâce à une paire d'électrodes, tout en étant exposés successivement à différentes odeurs possédant des valences émotionnelles différentes : agréable (vanilline), désagréable (acide N-valérique) et neutre (eau distillée). La mesure de l'amplitude du réflexe de retrait a été significativement plus importante avec une odeur désagréable et réduite par une odeur agréable. Les résultats de cette étude suggèrent ainsi que les stimuli olfactifs peuvent moduler la nociception spinale chez l'homme.

Ce phénomène est également confirmé en 2020 par Gossrau et al.(177) dans une étude de quatre semaines portant sur quarante-huit patients souffrant de lombalgies chroniques. Comme dans la précédente, une stimulation électrique cutanée a été appliquée aux sujets de l'étude, ici le but initial était d'évaluer les seuils de détection et de tolérance à la douleur de chacun. Suite à cela vingt-huit patients ont été exposés quotidiennement à quatre odeurs (rose, vanille, chocolat, et pêche), et cela toutes les deux heures sur une période de quatre semaines, tandis que les quatorze restants n'ont bénéficié d'aucun entraînement olfactif. À l'issue de la période expérimentale, une nouvelle stimulation électrique identique à la première a mis en évidence chez les sujets ayant bénéficié de l'entraînement olfactif une augmentation significative du seuil de tolérance à la douleur, pour un seuil de détection inchangé. Les résultats indiquent que l'exposition régulière aux odeurs augmenterait le seuil de tolérance à la douleur chez les patients souffrant de lombalgies chroniques. L'expérimentateur conclut donc que « l'entraînement olfactif chez les patients souffrant de douleurs chroniques pourrait contribuer à réduire la chronicisation de la douleur par désensibilisation ».

4.2. Huiles essentielles

4.2.1. Le genre *Citrus*

Très peu d'études cliniques ont été réalisées sur l'effet thérapeutique des huiles essentielles en inhalation sur la douleur, cependant les études non cliniques montrent des résultats prometteurs. Notamment celle de Ikeda et al. de 2014(180) qui a évalué, chez des souris, l'effet de l'inhalation d'essence de citron (*Citrus limonum*) sur le comportement nociceptif induit par l'injection de formol en sous cutanée dans la patte arrière gauche. Suite à une exposition aromatique d'une heure, l'injection a été suivie par l'enregistrement du temps de léchage sur une durée d'environ une heure. Il a été mis en évidence que les souris exposées à l'arôme ont réduit de manière significative le temps de léchage de la patte douloureuse. L'effet analgésique a été attribué, après dissection du cerveau des sujets de l'étude, à l'activation du cortex cingulaire antérieur situé derrière le lobe frontal, ainsi qu'au système inhibiteur de la douleur descendante liée à la dopamine. L'essence de citron peut donc, en inhalation, avoir une action pharmacologique sur les mécanismes de la douleur.

D'autres études ont porté sur l'essence de bergamote (*Citrus bergamia*), dont une réalisée par Scuteri et al. en 2018(181), qui s'est comme la précédente focalisée sur l'évaluation de la réponse algique suite à l'injection de formol dans une des pattes arrières de souris, associée à l'inhalation de cet arôme. Cette dernière met en évidence les propriétés antinociceptives notables de l'essence de bergamote, d'autant plus marquées lorsque les souris bénéficiaient d'un prétraitement aromathérapeutique, en comparaison avec le seul traitement administré immédiatement après l'injection de formol. Il y a donc là une notion d'augmentation du seuil de tolérance à la douleur en lien avec l'entraînement olfactif.

Outre son effet notable en inhalation, les chercheurs se sont également penchés sur les effets thérapeutiques de l'essence de bergamote par voie injectable chez le rongeur, mettant en évidence des effets très prometteurs. Une récente étude de 2020 menée par Lombardo et al.(182) a porté sur l'évaluation des effets analgésique et antiinflammatoire de cet arôme. Dans un premier temps la composition de l'essence de bergamote fut modifiée afin d'en ôter les furanocoumarines qui présentent une certaine toxicité.

La première des expériences consistait à évaluer le potentiel antiinflammatoire de l'essence, pour ce faire des œdèmes au niveau des pattes arrière de rats ont été induits par injection de carraghénine, précédés une heure auparavant par une injection intrapéritonéale de l'essence aromatique. Il a été mis en évidence une activité antiœdémateuse dans les tissus atteints par l'inflammation aiguë, ce qui a été confirmé par une étude histologique et immunohistochimique effectuée dans les sections de tissus de pattes arrière, montrant une réduction du taux de cytokines pro-inflammatoires par rapport aux rats témoins.

La seconde expérience reposait sur l'injection intrapéritonéale d'acide acétique chez des souris, produisant chez celles-ci des douleurs matérialisées par des constrictions abdominales. Suite à cela, l'injection de l'essence de bergamote a réduit significativement le nombre de constrictions par rapports aux sujets témoins, ce qui vient confirmer l'effet antiinflammatoire et suggère son rôle analgésique périphérique par inhibition de la libération des médiateurs nociceptifs que sont les cytokines, bradykinine et prostaglandine.

Dans cette étude, l'effet de l'essence de bergamote a eu une efficacité superposable à celle de l'indométacine, médicament appartenant à la classe des antiinflammatoires non stéroïdiens ayant servi de témoin dans ces expériences. En ce qui concerne les molécules aromatiques responsables des effets thérapeutiques, les scientifiques ont suggéré qu'il pourrait

s'agir des monoterpènes que sont le linalol, le limonène et l'acétate de linalyle, qui sont les principaux composants de l'essence de bergamote, en agissant de façon combinée conduisant aux effets antiinflammatoire et analgésique mis en évidence.

4.2.2. *Lavandula angustifolia* P. Miller

L'huile essentielle de lavande pourrait bien représenter la panacée des huiles essentielles. Ses effets avérés, parmi lesquels ses actions sur le sommeil, l'anxiété, l'agitation et la cicatrisation, viennent se compléter par une activité sur le processus nociceptif, effectif selon différents modes d'administration.

Par voie inhalée, cette huile essentielle a montré des résultats concluants dans une étude de 2016 conduite par Hasanzadeh et al.(183) portant sur la comparaison entre celle-ci et l'application de froid à visée antalgique chez des patients subissant une ablation post chirurgicale d'un drain thoracique. Cette étude a concerné une cohorte de quatre-vingts sujets hospitalisés dans l'unité de soins intensifs de chirurgie cardiaque de l'hôpital Imam Reza (Iran) suite à un pontage aorto-coronarien.

Les patients ont été randomisés en groupes de vingt, bénéficiant chacun d'un des protocoles suivant lors du retrait du drain thoracique :

- Groupe I : application de froid à l'aide d'une poche de gel réfrigéré jusqu'à ce que la température de la peau atteigne 13°C, il s'agit d'une méthode non pharmacologique couramment utilisée afin d'atténuer la douleur en ralentissant la conduction nerveuse.
- Groupe II : inhalation de deux gouttes d'huile essentielle de lavande sur un coton placé à dix centimètres du nez, pendant vingt minutes avant le retrait du drain thoracique.
- Groupe III : combinaison de l'application de froid et de l'aromathérapie olfactive.
- Groupe témoin : aucune action lors du retrait du drain thoracique.

L'intensité et la qualité de la douleur et de l'anxiété des patients fut évaluée à cinq temps : dix minutes avant, immédiatement, cinq, dix et quinze minutes après le retrait du drain.

Les résultats de l'expérience mettent en évidence une réduction significative de l'intensité de la douleur dans les trois groupes d'intervention par rapport au groupe témoin, aux quatre temps suivant le retrait du drain. Cependant il n'a pas été constaté de différence entre les

trois groupes expérimentaux en ce qui concerne les scores de la douleur, en revanche, dans les deux groupes d'aromathérapie une diminution de l'anxiété immédiate après le retrait du drain a été relevée par rapport au groupe I.

L'absence de différence significative entre les groupes I et II met en évidence que l'huile essentielle de lavande en inhalation semble être aussi efficace que la seule application de froid dans le traitement de la douleur. De plus, du fait de son activité anxiolytique avérée, cette huile essentielle aborde la prise en charge de la douleur sous un double aspect, d'une part en agissant sur la sphère anxiogène induite par la douleur, et d'autre part sur la sphère algique elle-même.

Outre ses vertus par inhalation, l'huile essentielle de lavande est également active sur la douleur par les voies topique et interne, ces deux dernières voies d'administration sont d'ailleurs plus étudiées que cette première dans la littérature scientifique. Par exemple, sur modèle animal, les douleurs neuropathiques induites chez la souris sont soulagées par une administration aiguë par voie orale de cette huile essentielle (dosée à 100mg/kg), avec une intensité comparable à celle de la Prégabaline(184), qui est le médicament de référence dans cette affection.

En application cutanée, de nombreuses recherches ont été faites sur l'Homme, notamment une qui ciblait quarante-huit patients souffrant d'un syndrome du canal carpien. Celle-ci a comparé l'efficacité d'une pommade contenant de l'huile essentielle de lavande associée à une orthèse de poignet de nuit, à celle d'un onguent placebo également associé à une orthèse. Il s'est avéré que la pommade à l'huile essentielle de lavande s'est montrée significativement plus efficace que la pommade placebo dans la prise en charge de la douleur du syndrome du canal carpien léger à modéré(185).

La thérapie olfactive trouve sa place dans l'accompagnement non pharmacologique du sujet algique, du fait du lien étroit qu'il existe entre les odeurs, les émotions et la perception douloureuse. L'influence des odeurs sur le cerveau, associée aux propriétés apaisantes de certaines huiles essentielles pourraient représenter une approche thérapeutique non négligeable dans la gestion des états douloureux, qu'ils soient d'origine nociceptive ou neuropathique. De plus, du fait de l'aspect émotionnel influençant la perception douloureuse, les autres méthodes non pharmacologiques telles que les thérapies par la musique, la lumière ou encore les massages, trouvent également leur place dans cette prise en charge. Ces différentes approches,

développées dans la méthode Snoezelen, sont d'ailleurs employées en établissement de soin et présentent des résultats concluants dans la prise en charge de la douleur, notamment chez les personnes âgées et dans les services de soins psychiatriques(186).

5. L'aromathérapie en institution

L'aromathérapie s'est difficilement implantée dans les institutions françaises du fait de l'absence de preuve biologique de leur efficacité. Cependant comme nous avons pu le voir, un nombre croissant de recherches sont faites sur le sujet, et en parallèle le nombre d'établissements de soin s'initiant à l'utilisation des huiles essentielles croît progressivement. En comparaison, les pays asiatiques davantage adeptes des thérapies naturelles, sont par rapport à l'Europe très avancés en termes d'aromathérapie clinique, ce qui explique également l'important nombre de publications sur le sujet émanant de ces pays.

Selon une étude japonaise de 2009, l'aromathérapie apporterait de réelles améliorations sur l'état de santé mentale des personnes âgées démentes. Jimbo et al.(187) ont évalué l'efficacité d'un protocole d'aromathérapie sur vingt-huit sujets déments, dont dix-sept atteints de la maladie d'Alzheimer. L'expérience a été conduite sur trois périodes, la première consistait au contrôle des patients, la seconde au traitement d'aromathérapie inhalée et la dernière à une période d'arrêt, chacune d'une durée de vingt-huit jours.

Afin de mettre en évidence un changement de comportement des patients au cours de l'expérience, l'expérimentateur a évalué les troubles mentaux ainsi que les états de démence ou de maladie d'Alzheimer de ceux-ci à quatre temps : avant et après la période de contrôle, après l'aromathérapie et à la fin de la période de sevrage.

Différents mélanges d'huiles essentielles étaient diffusés par ventilation en fonction du moment de la journée :

- Le matin à neuf et onze heures : un mélange de 0,08 ml d'huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis*) et de 0,04 ml d'essence de citron (*Citrus limonum*).
- Le soir de dix-neuf heures trente à vingt-et-une heures : un mélange de 0,08 ml d'huile essentielle de lavande (*Lavandula angustifolia*) et de 0,04 ml d'essence d'orange (*Citrus sinensis*).

À l'issue de cette expérience, tous les patients de l'étude ont présenté une amélioration significative de l'orientation personnelle liée à la fonction cognitive, en particulier les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. De plus aucun effet indésirable n'a été identifié, ni même de différence significative dans les paramètres sanguins et biochimiques. Les auteurs concluent en mettant en valeur le potentiel d'amélioration de la fonction cognitive par l'aromathérapie, utilisable selon eux en traitement, mais également en prévention de la dégénérescence neuronale car celle-ci influencerait la neuropoïèse, donc le développement de nouveaux neurones.

En France aussi des études cliniques sur l'aromathérapie commencent de plus en plus à être réalisées, notamment une de 2016 conduite par Bilien et al.(188) qui avait pour but d'évaluer les bénéfices des huiles essentielles inhalées en unité d'hébergement renforcée. Celle-ci s'est déroulée à l'hôpital Georges Clémenceau à Paris, dans le service de gériatrie, déjà adepte de l'aromathérapie depuis 2010.

Cette étude concernait seize patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade sévère présentant des troubles du comportement tels qu'agitation, agressivité et déambulation. Le protocole prévu était similaire au précédent, réparti en trois périodes de trois semaines chacune, une première de sevrage, une seconde de réintégration de l'aromathérapie et enfin une dernière à nouveau de sevrage. Chaque semaine, étaient évaluées l'agitation et l'agressivité des patients par des scores scientifiquement reconnus, ainsi que les modifications des traitements psychotropes ou à visée neurologique tels que les anxiolytiques et les psychotropes.

Pour cette expérience six à huit gouttes d'un complexe d'huiles essentielles était diffusé par filtre ventilé quinze minutes toutes les heures de neuf heures à dix-sept heures. Celui-ci était composé des huit huiles essentielles suivantes :

- Bois de Hô : *Cinnamomum camphora*,
- Cannelle de Ceylan : *Cinnamomum zeylanicum*,
- Girofle : *Eugenia caryophyllus*,
- Litsée citronnée : *Litsea citrata*,
- Myrte rouge : *Myrtus communis*,
- Sauge sclarée : *Salvia sclarea*,
- Vétiver : *Vetiveria zizanoïdes*,
- Ylang-ylang : *Cananga odorata*.

L'étude ne s'est cependant pas déroulée comme prévue, car durant la première période de sevrage les patients ont présenté des troubles du comportement exacerbés sans modification des traitement psychotropes, mettant en danger les sujets les plus vulnérables. Cette première période a donc été arrêtée prématurément après deux semaines, afin de réintégrer au plus vite le traitement aux huiles essentielles, induisant par la suite une baisse significative des scores d'agitation et d'agressivité.

Dans cette étude, l'efficacité du traitement par aromathérapie olfactive a été démontrée de deux manière, de façon directe par la diminution significative des scores de référence et de manière indirecte par l'exacerbation des troubles comportementaux à l'arrêt de celle-ci.

L'olfactothérapie présente un intérêt majeur dans l'accompagnement des malades, elle pourrait trouver sa place dans tous les établissements de soins, pour tous les patients, en particuliers les sujets vulnérables tels que les personnes âgées, les handicapés, les patients atteints par des troubles neurodégénératifs, sans restriction d'âge et pour un moindre investissement compte tenu du bénéfice humain qu'elle produit.

Cependant, les huiles essentielles n'ont pas encore dévoilé tous leurs secrets, les chercheurs étudient de plus en plus leurs effets *in vitro* ou sur modèle animal quant à leurs potentiels effets sur le cerveau et la mémoire, ce qui constituerait peut-être une perspective d'avenir dans la découverte de traitements contre les maladies neurodégénératives.

6. Perspectives

Un grand nombre d'essais non cliniques sont menés afin de découvrir de nouveaux traitements dans toutes sortes de pathologies. Parmi eux la recherche en aromathérapie prend une place croissante, notamment dans la recherche contre les maladies incurables comme celles d'Alzheimer et de Parkinson. Non encore applicables sur l'Homme, ces découvertes trouveront peut-être un jour une place dans les thérapeutiques de routine, pour prévenir le développement de ces troubles, voire les guérir.

Cette partie ne se consacrera plus uniquement à l'aromathérapie olfactive, mais bien à toutes les voies d'administration pouvant avoir un effet notable et présentant un intérêt dans le traitement de ces maladies, sans entrer dans le détail quant à la composition chimique de chacune des huiles essentielles abordées.

Dans les études *in vitro* les huiles essentielles démontrent déjà leur efficacité sur les cellules nerveuses. En 2015 Mizuno et al.(189) ont mis en contact plusieurs arômes durant vingt-quatre heures avec des cellules hypothalamiques immortalisées soumises à un stress oxydatif par du peroxyde d'hydrogène.

Pour ne citer que deux molécules de cette expérience, le limonène et le citronellol ont présenté un intérêt antioxydant, en atténuant la mort neuronale induite par l'agent oxydant de manière dose dépendante. Le premier est essentiellement présent dans les essences d'agrumes, et dans les huiles essentielles de fenouil, de géranium, de néroli et de myrrhe. Le second est quant à lui présent dans les huiles essentielles de géranium et de rose de Damas.

Les effets antioxydants et neuroprotecteurs sont à la base des recherches en aromathérapie dans le traitement des maladies neurodégénératives, mais pas seulement dans celles-ci. La surproduction d'espèces réactives de l'oxygène dans l'organisme associée à un déficit des systèmes de défense interne peuvent également conduire, en plus des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, à des pathologies comme les cancers, l'arthrite et le vieillissement. La recherche en aromathérapie représente donc un intérêt majeur dans le traitement de toutes ces affections, ce qui est encourageant au vu des études suivantes réalisées *in vivo* qui exposent des résultats très prometteurs.

Études non cliniques des effets neuroprotecteurs de différentes huiles essentielles inhalées suite à l'injection intracérébrale de peptide β -amyloïde :

Le but de ces études était de déterminer pour chacune le caractère neuroprotecteur d'une huile essentielle particulière sur un modèle de maladie d'Alzheimer induite chez le rat, toutes selon le même protocole expérimental.

Pour ce faire, les rats ont été séparés en quatre ou cinq groupes en fonction des expériences, tous détenus dans les mêmes conditions pendant vingt-et-un jours et ont bénéficié d'une inhalation quotidienne d'huile essentielle, soit pendant une heure pour les deux premières études, soit pendant quinze minutes pour les deux dernières :

- Un groupe témoin chez qui seule de l'eau saline a été injectée dans le cerveau,
- Un groupe ayant reçu une injection intracérébrale du peptide β -amyloïde,
- Un groupe β -amyloïde exposé à 1 % d'huile essentielle inhalée, cette dose représente une dose courante utilisée en aromathérapie,
- Un groupe β -amyloïde exposé à 3 % d'huile essentielle inhalée, cette dose élevée permet d'évaluer la toxicité liée à un dosage plus important,
- Selon les études, un cinquième groupe où les rats β -amyloïde ont été exposés à du Donépézil en injection intrapéritonéale.

L'injection intracérébrale de peptide β -amyloïde a été effectuée au niveau des ventricules, vingt jours avant le début du traitement par aromathérapie inhalée. À l'issue de cette période d'incubation, en comparaison avec le groupe contrôle, les sujets ont développé des dysfonctions cognitives notables liées au stress oxydatif, semblables à celles observées chez les malades d'Alzheimer. Ceci étant dû à une augmentation significative du stress oxydatif dans le tissu hippocampique, en lien avec la baisse d'activité des principales enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. La hausse des concentrations en espèces réactives de l'oxygène participe à la dégradation des cellules cérébrales, en association à l'augmentation de l'activité acétylcholinestérasique qui contribue à la diminution de la concentration hippocampique en acétylcholine.

Les résultats des différentes études en fonction de chacune des huiles essentielles sont les suivants :

- *Coriandrum sativum*, (coriandre, graine) 2013, Cioanca et al.(190) : il a été constaté une baisse significative de l'activité oxydante, une action antiapoptotique, ainsi qu'une diminution des dépôts amyloïdes aux deux doses d'huiles essentielles par rapport au groupe contrôle.
- *Juniperus communis* (genévrier, baies), 2015, Cioanca et al.(191) : il a été mis en évidence que l'inhalation de cette huile essentielle induirait une amélioration significative de la mémoire spatiale à court et long termes par rapport au groupe contrôle. Ce phénomène serait dû à la sensible diminution de l'activité acétylcholinestérasique, ainsi qu'aux propriétés antioxydantes de l'huile essentielle.
- *Pinus halepensis* (pin d'Alep, aiguilles), 2019, Postu et al.(192) et *Tetraclinis articulata* (cyprès de l'Atlas, feuilles), 2019, Sadiki et al.(193) : dans ces deux études il a été constaté une forte action protectrice contre les dommages oxydatifs dans l'hippocampe en lien avec l'augmentation de l'activité antiradicalaire. Cet effet était associé à une amélioration des performances mnésiques caractérisée par une diminution du nombre d'erreurs de mémoire lors des tests, et à un effet nootropique accru en lien avec la baisse significative de l'activité acétylcholinestérasique. Il a été mis en évidence que l'augmentation de la concentration en huile essentielle a entraîné une hausse du pourcentage d'inhibition des radicaux libres, en somme, l'activité antiradicalaire est proportionnelle à la concentration en huile essentielle inhalée.

Toutes ces expériences ont mis en évidence le caractère antioxydant, neuroprotecteur et nootropique des huiles essentielles étudiées, par l'amélioration des dysfonctions cognitives dans le modèle de maladie d'Alzheimer induite par la protéine β -amyloïde chez le rat. Celles-ci pourraient donc être considérées comme de potentiels outils thérapeutiques pour atténuer la toxicité de la protéine β -amyloïde et le dysfonctionnement neuronal dans la maladie d'Alzheimer. Il est également important de noter que l'effet antioxydant sur le cerveau serait également bénéfique dans la maladie de Parkinson, ce qui sera abordé peu après.

Cependant, les chercheurs ignorent encore à l'heure actuelle si l'action des huiles essentielles résulte de la somme des activités de chaque constituant ou s'ils agissent de façon synergique, ou si un seul constituant intervient dans les effets observés.

D'autres études ont été réalisées en prenant également des rongeurs comme modèle expérimental, chez qui des troubles cognitifs ont été induits par l'utilisation d'autres composés tels que la colchicine ou la scopolamine :

***Syzygium aromaticum* (girofle, boutons floraux) : 2016 Kumar et al.(194)**

Dans cette étude, des rats ont subi une injection intracérébrale ventriculaire bilatérale de colchicine, ce qui a été à l'origine d'une altération significative des performances cognitives, en lien avec l'augmentation du stress oxydatif et à l'inflammation neuronale.

Les rats ont ensuite bénéficié d'une injection intrapéritonéale, soit d'huile essentielle de clou de girofle seule, soit de Minocycline qui présente des effets antiinflammatoires et neuroprotecteurs largement rapportés dans la littérature scientifique, soit de l'association des deux, et ce une fois par jour pendant vingt-et-un jours.

Les injections d'un des composés ont amélioré significativement les performances cognitives des rats et réduit les dommages oxydatifs par rapport au groupe contrôle n'ayant subi que l'injection de colchicine. L'association des deux a induit une modulation supérieure significative de l'effet neuroprotecteur de l'huile essentielle par rapport à leurs effets isolés.

En somme, le potentiel neuroprotecteur de l'huile essentielle de clou de girofle a permis une inversion des troubles de la mémoire induits par la colchicine, une diminution du stress oxydatif et une réduction de l'inflammation neuronale.

***Rosmarinus officinalis* CT 1,8 cinéole (romarin, rameaux fleuris) : 2018 Satou et al.(195)**

Dans cette étude, un modèle de démence de type Alzheimer a été induit par injection intrapéritonéale de scopolamine chez des souris. L'effet de l'huile essentielle inhalée sur le cerveau a été évaluée à différentes concentrations selon le groupe, 4 ou 8 μ L par litre d'air pendant quatre-vingt-dix minutes précédant l'injection de scopolamine.

Il a été mis en évidence une amélioration des fonctions cognitives des souris de manière non dépendante de la concentration. Suite à cela, l'examen histologique du cerveau des sujets a permis de déterminer la présence des principaux constituants de l'huile essentielle dans le tissu cérébral, à savoir l' α -pinène, le β -pinène et le 1,8 cinéole, aux deux concentrations de diffusion et cela de manière dose dépendante.

Cette étude met en évidence une potentielle action pharmacologique sur le cerveau de l'huile essentielle de romarin, en particulier celle du 1,8 cinéole pour qui la concentration était deux fois plus élevée que les autres composants majoritaires, et qui pourrait être à l'origine de l'amélioration de la fonction cognitive dans le modèle de démence induit chez la souris.

Eplingiella fruticosa (feuilles) : 2019 Bererra-Filho et al.(196)

Enfin, cette dernière étude non clinique concerne la maladie de Parkinson et l'intérêt de l'huile essentielle d'*Eplingiella fruticosa* dans l'amélioration de ses symptômes. Cette plante aromatique de la famille des *Lamiaceae* n'est pas cultivée en France, c'est au Brésil que les chercheurs ont collecté les feuilles et ont produit l'huile essentielle.

Pour évaluer l'efficacité de cet arôme, un modèle de maladie de Parkinson a été induit chez des souris. Pour ce faire, elles ont reçu une injection sous cutanée quotidienne de Réserpine, il s'agit d'un composé qui induit un comportement de catalepsie de façon progressive, autrement dit une perte de l'activité motrice, une rigidité musculaire ainsi qu'une fixité posturale.

Suite à cela, deux thérapies aromatiques administrées par voie orale chaque jour pendant quarante jours ont été testé :

- La première consistait en l'administration de l'huile essentielle seule diluée dans une solution saline par un émulsifiant,
- Dans la seconde l'huile essentielle était complexée avec la β -cyclodextrine, il s'agit d'un oligosaccharide cyclique qui peut encapsuler des molécules hydrophobes afin de les protéger de la dégradation.

Au cours de l'expérience, les souris ont bénéficié d'évaluations comportementales et à l'issue de celle-ci une quantification du taux de peroxydation des lipides membranaires du striatum a été réalisée.

Il a été mis en évidence, avec le traitement par l'huile essentielle seule et complexée, un retard d'apparition de l'état cataleptique associé à une diminution du stress oxydatif striatal. Ce phénomène est d'ailleurs d'autant plus marqué lorsque l'arôme est associé à la β -cyclodextrine, qui a eu pour rôle de renforcer son effet neuroprotecteur. Cette huile essentielle présenterait donc un profil neuroprotecteur potentiel pour la maladie de Parkinson, probablement médié par une action antioxydante.

Cuminum cyminum (cumin, graine) : 2015, Morshedi et al.(197)

Cette dernière étude *in vitro* explore le potentiel inhibiteur de l'huile essentielle de cumin dans le processus de fibrillation de la protéine α -synucléine. Ce processus étant de mauvais pronostic dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson, les chercheurs tentent de trouver une molécule capable de bloquer ce phénomène.

Dans cette expérience, l'effet de l'huile essentielle a été comparé à celui de la baicaléine qui est une flavone issue de la racine de *Scutellaria baicalensis* traditionnellement utilisé en décoction en médecine traditionnelle chinoise. Cette dernière présente un effet inhibiteur avéré sur l'agrégation et la fibrillation de l' α -synucléine(198).

L'analyse des différentes fractions de l'huile essentielle de cumin a permis de mettre en évidence le cuminaldéhyde comme composé actif inhibant l'assemblage des protéines en fibrilles. Cette molécule, à l'origine de l'odeur caractéristique du fruit, est l'aldéhyde majoritaire de l'huile essentielle et représente 20 à 30 % de sa composition chimique totale(68). De plus, lorsque ce composé a été mis en présence d'un inducteur de la fibrillation, il a montré des effets inhibiteurs de celle-ci supérieurs à ceux de la baicaléine.

Le cuminaldéhyde est une molécule prometteuse dans le traitement de la maladie de Parkinson. Toutefois les études *in vitro* ne sont pas directement transposables *in vivo*, il faudrait donc mener des recherches non cliniques puis cliniques pour confirmer cette hypothèse. Cependant, si l'on se base sur les précédentes études qui ont mis en évidence la présence de molécules aromatiques dans le cerveau des rongeurs suite à l'inhalation d'huiles essentielles, cette molécule présenterait donc les caractéristiques physicochimiques requises pour s'y retrouver également.

L'administration par inhalation constitue une voie d'entrée directe vers le cerveau, du fait de la proximité qu'il existe entre celui-ci et le bulbe olfactif. Cette facilité d'accès peut donc être à l'origine d'effets nocifs dès lors que certaines molécules aromatiques, polluants ou xénobiotiques qui seraient délétères pour les cellules nerveuses l'emprunteraient, et favoriseraient au contraire le développement des maladies neurodégénératives.

7. Limites et danger

Les huiles essentielles, bien que largement efficaces dans la prise en charge de certains troubles, seraient dans certains cas susceptibles d'induire ou de faire progresser les maladies neurodégénératives. C'est du moins la conclusion d'une étude publiée en 2016 menée par Morshedi et al.(199). Ce même groupe de recherche qui l'année précédente mettait en évidence l'effet inhibiteur du cuminaldéhyde dans la fibrillation de la protéine α -synucléine, a testé, toujours *in vitro*, les effets de quinze huiles essentielles sur ce phénomène dans les mêmes conditions.

Le choix des espèces testées s'est fait parmi les huiles essentielles les plus couramment utilisées, comme additifs et arômes dans les industries alimentaire et cosmétique, parfums ou encore remèdes utilisés en médecine traditionnelle. Les quinze espèces végétales dont sont issues les huiles essentielles testées sont les suivantes :

- | | | |
|--|---------------------------------|------------------------------------|
| - <i>Ferula gummosa</i> | - <i>Mentha spicata</i> | - <i>Citrus limonum</i> |
| - <i>Eucalyptus globulus</i> | - <i>Mentha piperita</i> | - <i>Thymus vulgaris</i> |
| - <u><i>Myrtus communis</i></u> | - <i>Cuminum cyminum</i> | - <i>Lavandula officinalis</i> |
| - <i>Satureja hortensis</i> | - <i>Artemisia dracunculus</i> | - <i>Mentha pulegium</i> |
| - <u><i>Rosmarinus officinalis</i></u> | - <i>Citrus sinensis</i> | - <u><i>Foeniculum vulgare</i></u> |

Parmi les espèces citées ci-dessus, les deux notées en gras ont diminué le taux de fibrillation de l' α -synucléine, en revanche les trois espèces soulignées ont favorisé ce phénomène. Ces résultats sont inquiétants du fait de l'utilisation courante des huiles essentielles de romarin, de fenouil et de myrte. Parmi elles, c'est cette dernière qui a eu le plus grand impact, si bien que son effet, dépendant de la concentration, est devenu significatif à partir de 1 % d'huile essentielle dans le milieu. En plus de favoriser le phénomène de fibrillation, elle a également été à l'origine de la formation d'agrégats davantage toxiques.

Les tests complémentaires ont montré que les composants majoritaires de cette huile essentielle ne sont pas individuellement responsables de cet effet délétère, il serait donc lié à l'effet synergique de chacun d'eux, y compris ceux présents en faible quantité.

D'autres études doivent être menées afin de déterminer le caractère néfaste in vivo de cette huile essentielle très utilisée en thérapeutique et en cosmétique. Elle présente en outre de nombreuses vertus bénéfiques, et n'en reste pas moins efficace pour traiter l'insomnie ainsi que la sphère broncho-pulmonaire par ses actions anticatarrhale, expectorante et antiinfectieuse.

L'atout majeur de certaines huiles essentielles est de présenter un haut pouvoir antioxydant et ainsi, comme nous l'avons vu auparavant, être à l'origine d'un effet neuroprotecteur. Cependant, en fonction du type d'huile essentielle utilisé et de la dose, celle-ci peut paradoxalement induire un effet pro-oxydant, c'est du moins ce qui a été constaté en 2008 dans les recherches de Bakkali et al.(200). C'est notamment le cas des huiles essentielles contenant des dérivés terpéniques et phénoliques, dont certains de ces derniers sont d'ailleurs utilisés comme additifs alimentaires naturels.

Cet effet pro-oxydant surviendrait suite au franchissement de la membrane cellulaire par l'huile essentielle, qui endommagerait ensuite la paroi mitochondriale entraînant l'altération du flux d'électrons de la chaîne respiratoire de celle-ci. Ce phénomène est à l'origine de la libération de radicaux libres dans la cellule, qui oxydent et endommagent les lipides de la membrane cellulaire, les protéines et l'ADN. De plus, certains composés phénoliques des huiles essentielles seraient oxydés au contact des espèces réactives de l'oxygène, ce qui conduirait à la formation de radicaux phénoxylés très réactifs qui s'ajouteraient aux radicaux libérés de la mitochondrie. Toutes ces réactions peuvent évidemment conduire à la mort cellulaire par apoptose ou par nécrose.

Toutefois, le caractère pro-oxydant de certains composés confère à ceux-ci une cytotoxicité importante à l'origine de nombreuses recherches quant à leurs vertus antitumorales. C'est notamment le cas de l'huile essentielle d'*Origanum compactum*, très riche en phénols aromatiques comme le carvacol, qui peut induire l'apoptose des cellules cancéreuses par son action antiproliférative, ce qui est par exemple exploré dans le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant(201).

En définitive, les huiles essentielles présentent de nombreuses propriétés thérapeutiques, mais peuvent présenter des effets toxiques, d'où l'importance de la recherche dans la découverte des molécules actives qui les composent et de leurs cibles pharmacologiques.

CONCLUSION

La complexité des huiles essentielles, tant sur leur composition chimique que sur leurs actions pharmacologiques, rend délicate la pratique de l'aromathérapie pour une population non avisée et non correctement formée. De plus, souffrant d'un faible nombre de preuves scientifiques en comparaison à l'allopathie, l'aromathérapie n'est, à tort, pas toujours prise en considération par les professionnels de santé. Cependant, celle-ci suscite un intérêt grandissant dans la communauté scientifique, qui entreprend un nombre croissant de recherches non cliniques et cliniques, ce qui pourra aboutir dans un futur proche à la placer au cœur des thérapeutiques conventionnelles.

En somme, la recherche de preuves scientifiques et la formation des professionnels de santé sont donc deux prérequis *sine qua non* à la systématisation de l'aromathérapie dans la démarche de soin en institution.

Il est crucial de rappeler que les huiles essentielles n'ont pas vocation à se substituer à l'allopathie, mais dans une optique de complémentarité elles trouveraient leur place dans l'accompagnement thérapeutique des patients atteints entre autres des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Rappelons que les maladies neurodégénératives représentent un problème majeur de santé publique, d'une part du fait du caractère incurable de ces affections, mais également du nombre croissant de malades en lien avec le vieillissement populationnel et l'accroissement des facteurs de risques. Cette prise en charge additionnelle trouve donc un intérêt dans l'amélioration des conditions de vie de ces patients fragiles, étant donné l'impasse thérapeutique dans laquelle ils se trouvent et les difficultés qu'ils ressentent dans l'évolution de leur maladie.

En pratique, l'aromathérapie olfactive peut être employée en vue de traiter des symptômes peu sévères, de diminuer la fréquence et l'intensité des effets indésirables, ou encore d'augmenter le potentiel thérapeutique des traitements déjà instaurés chez ces personnes vulnérables et progressivement dépendantes. Les principaux avantages de ce mode d'administration sont, l'absence d'effet indésirable, ce qui est largement relaté dans la littérature scientifique, sa facilité d'emploi et de mise en place en routine, ainsi que l'avantage du mode d'administration, qui grâce à l'exposition passive permet de contourner le problème d'observance et également d'en faire bénéficier les aidants.

Le problème récurrent relevé dans les études cliniques est le nombre restreint de patients inclus, de ce fait, pour obtenir la crédibilité qu'elle mérite, il serait intéressant de conduire des études de grande envergure afin d'étayer les preuves de l'impact des huiles essentielles sur le comportement humain et les fonctions biologiques.

L'exploration des possibilités quant à l'application des huiles essentielles dans le traitement curatif des troubles associés aux pathologies neurodégénératives semble, à l'heure actuelle, prometteuse sur modèle animal. Cependant, par manque de moyens financiers et matériels alloués aux recherches dans ce domaine, l'aromathérapie ne parvient pas à susciter l'intérêt des grands groupes pharmaceutique pour qui ces produits, du fait de leur caractère naturel, sont difficilement brevetables.

Plus généralement, il est important de relever qu'un des aspects qui pourrait être pris en considération dans la prise en charge des maladies neurodégénératives est la prévention. Autrement dit, la réduction des facteurs de risque qui favoriseraient le développement de celles-ci, notamment l'arrêt de l'utilisation massive de certains pesticides incriminés de manière avérée dans le développement de la maladie de Parkinson.

Outre les indications détaillées dans cette thèse, l'aromathérapie offre un large spectre d'action thérapeutique dans la prise en charge d'un grand nombre de troubles, comme par exemple les infections des voies aériennes et cutanée, l'inflammation ou encore les troubles de la digestion pour ne citer qu'eux. À la manière des pays asiatiques dans lesquels elle est largement implantée, et dans une optique de santé publique, les structures de soins françaises gagneraient à suivre cette voie dans l'intérêt des malades. Avant toute chose, pour qu'un tel projet soit réalisable il est nécessaire d'obtenir l'adhésion des patients et de l'équipe soignante, sans laquelle la pratique de toute thérapie complémentaire serait d'avance vouée à l'échec. Tous les services hospitaliers quels qu'ils soient pourraient développer l'aromathérapie, de la néonatalogie à la gériatrie, en passant par la psychiatrie et la traumatologie. Ainsi, afin de systématiser l'utilisation de l'aromathérapie en clinique, il est nécessaire au préalable de rédiger des procédures, reproductibles et adaptables au plus grand nombre de malades, de manière à les standardiser et ainsi faciliter leur emploi par le personnel soignant formé. Différents protocoles peuvent être développés en fonction de l'âge du patient, de ses pathologies, de ses préférences et des effets recherchés, dans le but de traiter ou atténuer un trouble, voire de lui apporter bien-être et réconfort. L'aromathérapie est donc applicable à tous et est promue à un avenir prometteur dans le domaine des thérapeutiques naturelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Maladie d'Alzheimer [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
2. Rosa-Neto P, Leuzy, Antoine. Imagerie moléculaire en TEP dans la maladie d'Alzheimer. Rev Can Mal Alzheimer Autres Démences.
3. PubChem. Donepezil [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3152>
4. PubChem. Galantamine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9651>
5. PubChem. Rivastigmine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/77991>
6. PubChem. Memantine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4054>
7. Maladie d'Alzheimer et dépression : des liens fréquents ? [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. 2014 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/4969/maladie-dalzheimer-et-depression-des-liens-frequents/>
8. Zahodne LB, Devanand DP, Stern Y. Coupled cognitive and functional change in Alzheimer's disease and the influence of depressive symptoms. J Alzheimers Dis JAD. 2013;34(4):851-60.
9. Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA, Gatchel J, Hanseeuw BJ, Rentz DM, et al. Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults. Am J Psychiatry. 12 janv 2018;175(6):530-7.
10. Becker E, Rios CLO, Lahmann C, Rücker G, Bauer J, Boeker M. Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. Br J Psychiatry. nov 2018;213(5):654-60.
11. DeMichele-Sweet MAA, Sweet RA. Genetics of Psychosis in Alzheimer Disease. Curr Genet Med Rep. mars 2014;2(1):30-8.
12. Connors MH, Ames D, Woodward M, Brodaty H. Psychosis and Clinical Outcomes in Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2018;26(3):304-13.

13. Theleritis C, Siarkos K, Katirtzoglou E, Politis A. Pharmacological and Nonpharmacological Treatment for Apathy in Alzheimer Disease : A systematic review across modalities. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(1):26-49.
14. Lane-Brown AT, Tate RL. Apathy after acquired brain impairment: a systematic review of non-pharmacological interventions. *Neuropsychol Rehabil.* août 2009;19(4):481-516.
15. Rea R, Carotenuto A, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Apathy in Alzheimer's disease: any effective treatment? *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:421385.
16. Padala PR, Burke WJ, Shostrom VK, Bhatia SC, Wengel SP, Potter JF, et al. Methylphenidate for apathy and functional status in dementia of the Alzheimer type. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* avr 2010;18(4):371-4.
17. Paholpak P, Carr AR, Barsuglia JP, Barrows RJ, Jimenez E, Lee GJ, et al. Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* nov 2016;29(6):344-51.
18. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1 mai 2002;14(2):223-36.
19. Passadori A, Stoffel V, Planton V, Chaudet M-A. Éducation thérapeutique du patient (ETP) parkinsonien au centre Camus de Mulhouse. *Ann Phys Rehabil Med.* 11 sept 2013;56(S1):194-5.
20. Moisan, F., Wanneveich, M., Kab, S., Moutengou, E., Boussac-Zarebska, M. Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bull Hépidémiologique Hebd.* 27 oct 2017;128-40.
21. Parkinson (maladie de) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>
22. Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies. *Neurosci Lett.* 3 juin 2019;709:134316.
23. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2009;66(4):494-504.
24. Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, et al. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol.* 1 mars 2017;32(3):203-16.
25. Mutez E, Chartier-Harlin M-C, Destée A. Génétique de la maladie de Parkinson. 20 févr 2013;
26. Couloume L, Derkinderen P. Tremblements. *AKOS Traité Médecine.* 25 sept 2018;

27. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2008;79(4):368-76.
28. PubChem. Levodopa [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6047>
29. Defebvre L. Les complications motrices de la dopathérapie chez le malade parkinsonien : sémiologie clinique et modalités d'évaluation. *Therapies*. 1 janv 2004;59(1):93-6.
30. Bastide MF, Bézard E. [L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease]. *Bull Acad Natl Med*. mars 2015;199(2-3):201-12.
31. Thobois S, Broussolle E. Traitement initial de la maladie de Parkinson. *Presse Médicale*. 1 mars 2008;36(1-C2):86-91.
32. PubChem. Ropinirole [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5095>
33. PubChem. Pramipexole [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/119570>
34. PubChem. Piribedil [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4850>
35. PubChem. Rotigotine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/59227>
36. PubChem. Apomorphine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6005>
37. PubChem. Bromocriptine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31101>
38. PubChem. Selegiline [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26757>
39. PubChem. Rasagiline [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3052776>
40. PubChem. Safinamide [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131682>
41. PubChem. Entacapone [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281081>
42. PubChem. Tolcapone [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4659569>
43. PubChem. Opicapone [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135565903>

44. PubChem. Biperiden [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2381>
45. PubChem. Trihexyphenidyl [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5572>
46. PubChem. Tropatepine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/72148>
47. PubChem. Amantadine [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2130>
48. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:97-105.
49. Fraix V, Pollak P, Chabardes S, Ardouin C, Koudsie A, Benazzouz A, et al. La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris).* 1 mai 2004;160(5, Part 1):511-21.
50. Lévy R, Pillon B. Cognitive disorders in Parkinson's disease without dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 23 déc 2006;4(1):25-34.
51. Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhommée E, Klinger H, Xie J, et al. Maladie de Parkinson : de la physiopathologie des troubles psychiques à la maîtrise du traitement dopaminergique. *Rev Neurol (Paris).* 1 oct 2010;166(10):816-21.
52. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 déc 2009;24(16):2391-7.
53. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002;40(13):2257-67.
54. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle%20/maladie-parkinson>
55. Mollion H, Thobois S. Évolution démentielle chez un patient présentant une maladie de Parkinson idiopathique. *Rev Neuropsychol.* 2010;Volume 2(5):13-7.
56. Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, Defebvre L, Azulay J-P. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson : problématique clinique et physiopathologique. *Rev Neurol (Paris).* 1 févr 2010;166(2):158-67.
57. Lee JM, Koh S-B, Chae SW, Seo W-K, Kwon DY, Kim JH, et al. Postural Instability and Cognitive Dysfunction in Early Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci.* juill 2012;39(4):473-82.
58. Pinto S, Ghio A, Teston B, Viallet F. La dysarthrie au cours de la maladie de

- Parkinson. Histoire naturelle de ses composantes : dysphonie, dysprosodie et dysarthrie. *Rev Neurol (Paris)*. 24 sept 2010;166(10):800-10.
59. Mercier-D'oleac C, Atkinson-Clement C, Brulefert-Rejas C, Desmoulins M, Viallet F, Pinto S. Un dépistage de la dysphagie dans la maladie de Parkinson dès la consultation chez le neurologue ? *Rev Neurol (Paris)*. 1 mars 2017;173:S140.
60. Le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>
61. Marlier L, Gaugler C, Astruc D, Messer J. La sensibilité olfactive du nouveau-né prématuré. *Arch Pédiatrie*. 16 janv 2007;14(1):45-53.
62. Issanchou S. Développement des préférences alimentaires, rôle des prédispositions et des apprentissages. *Prat En Nutr*. 20 févr 2017;13(49):18-21.
63. Pernollet J-C, Sanz G, Briand L. Les récepteurs des molécules odorantes et le codage olfactif. *C R Biol*. 1 sept 2006;329(9):679-90.
64. Lepousez G, Gheusi G. Olfaction : quand le cortex redistribue les cartes. *médecine/sciences*. 1 août 2011;27(8-9):687-9.
65. Schéma physiologie de l'olfaction [Internet]. 2015 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://commenttrompernossens.wordpress.com/2015/12/19/fonctionnement-de-lodorat/>
66. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/sens.html>
67. Lacroix J-S, Landis B-N. Physiologie de la muqueuse respiratoire rhinosinusienne et troubles fonctionnels. *Oto-Rhino-Laryngol*. 19 févr 2009;(20-290-A-10).
68. Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale : les huiles essentielles*. Sang de la terre; 2019.
69. Un Français sur dix souffre de troubles de l'odorat [Internet]. CNRS Le journal. [cité 24 déc 2019]. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/un-francais-sur-dix-souffre-de-troubles-de-lodorat>
70. Bonfils P. Physiologie, exploration et troubles de l'olfaction. *Oto-Rhino-Laryngol*. 11 déc 2007;
71. Serratrice J, Serratrice G. Olfaction et gustation. *Neurologie*. 14 déc 2012;(17-003-M-10).
72. Bianchi A-J, Guépet-Sordet H, Manckoundia P. Modifications de l'olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : mise au point. *Rev Médecine Interne*. 18 déc 2014;36(1):31-7.

73. Rahayel S, Frasnelli J. L'odorat dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. *Ortho Mag*. 25 sept 2012;18(101):19-22.
74. Rombaux P, Huart C, Mouraux A. Physiologie et exploration des troubles de l'olfaction. *Oto-Rhino-Laryngol*. 31 mai 2016;(20-285-A-10).
75. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 1 juin 2016;133(3):203-6.
76. Pranarôm I Distillation et expression [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pranarom.com/fr/aromatherapie-scientifique/distillation-et-expression>
77. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3)
78. Couic-Marinier F, Lobstein A. Composition chimique des huiles essentielles. *Actual Pharm*. 1 avr 2013;52(525):22-5.
79. Baudoux D. *Aromathérapie*. Dunod; 2017.
80. Bouyahya A, Bakri Y, Et-Touys A, Talbaoui A, Khouchlaa A, Charfi S, et al. Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*. 15 mars 2017;1-11.
81. Kaloustian J, Hadji-Minaglou F. *La connaissance des huiles essentielles: qualilogie et aromathérapie*. Springer Paris; 2012.
82. Festy D. *Ma bible des huiles essentielles*. Paris, France: Leduc.s pratique; 2019.
83. Fondation Gattefossé [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gattefosse.com/fr/foundation/foundation-master>
84. PubChem. Isopinocampone [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/86707>
85. PubChem. Thymol [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6989>
86. PubChem. Eugenol [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3314>
87. Larivière A, Miremont-Salamé G, Bertrand S, Couchouron F, Haramburu F. Des terpènes dans les cosmétiques : à propos de deux cas de convulsions. *Therapies*. 1 nov 2005;60(6):607-9.
88. Bourrain J-L. Allergies aux huiles essentielles : aspects pratiques. *Rev Fr Allergol*. 18 déc 2013;53(S1):30-2.
89. Allergies au parfum - Commission européenne [Internet]. [cité 14 avr 2020].

Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/perfume-allergies/fr/index.htm#3

90. Essari LA, Delmas C, Guenard L, Khayath N, Blay F de. L'asthme allergique à l'huile essentielle de menthe poivrée : une allergie peut-être pas assez connue ? *Rev Fr Allergol*. 23 nov 2017;57(6):433-6.
91. Brun J-P, Fernandez X. *Parfums antiques*. Silvana Editoriale; 2015.
92. Schaal B. À la recherche du temps gagné. *Spirale*. 12 oct 2011;n° 59(3):35-55.
93. Ferdenzi C, Jousain P, Digard B, Luneau L, Djordjevic J, Bensafi M. Individual Differences in Verbal and Non-Verbal Affective Responses to Smells: Influence of Odor Label Across Cultures. *Chem Senses*. 1 janv 2017;42(1):37-46.
94. Les effets du marketing olfactif - Inflexens [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inflexens.com/les-effets-du-marketing-olfactif-38-dachats-dimpulsion/>
95. Chang K-M, Shen C-W. Aromatherapy benefits autonomic nervous system regulation for elementary school faculty in taiwan. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2011;2011:946537.
96. Chuang K-J, Chen H-W, Liu I-J, Chuang H-C, Lin L-Y. The effect of essential oil on heart rate and blood pressure among solus por aqua workers. *Eur J Prev Cardiol*. juill 2014;21(7):823-8.
97. Kwaingjai J, Hiranyachattada S, Wattanapiromsakul C, Kumarnsit E. Modification of Electrical Brain Wave by Citrus sp . Essential Oil Inhalation. 2013;
98. Cheaha D, Issuriya A, Manor R, Kwangjai J, Rujiralai T, Kumarnsit E. Modification of sleep-waking and electroencephalogram induced by vetiver essential oil inhalation. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2016;5(1):72-8.
99. Diffuseur par nébulisation [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.puressentiel.com/diffuseur-a-nebulisation-pour-huiles-essentielles-bois-naturel>
100. Diffuseur ultrasonique [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pranarom.com/blog/guide-des-huiles-essentielles/l-olfacto/diffuseur-ultrasonique>
101. Diffuseur par ventilation [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.natureetdecouvertes.com/huiles-essentielles-diffuseur/diffuseur-huiles-essentielles/par-ventilation/diffuseur-d-huiles-essentielles-a-froid-92096190>
102. Diffuseur par chaleur douce [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.puressentiel.com/diffuseur-a-chaleur-douce-pour-huiles-essentielles-ceramique>
103. Sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles : l'Anses appelle à la vigilance [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/sprays-et-diffuseurs-%C3%A0-base-d%E2%80%99huiles-essentielles-l%E2%80%99anses-appelle>

%C3%A0-la-vigilance-0

104. Delmas C, Weiler A-S, Ortega S, Duong O, Dazy A, Ott M, et al. Mesure de la concentration aérienne de COV terpéniques (dont le limonène) selon plusieurs procédures lors de pulvérisations d'un mélange d'huiles essentielles. *Rev Fr Allergol*. 16 juin 2016;56(4):357-63.
105. Maroy D, Kinet V, Gatellier M. L'usage de l'aromathérapie en soins palliatifs [Internet]. Vol. 4e éd., *Manuel de soins palliatifs*. Dunod; 2014 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.lama.univ-amu.fr/manuel-de-soins-palliatifs--9782100712366-page-783.htm>
106. Masraff J. Importance des odeurs pour le patient et pour le personnel soignant. *InfoKara*. 2005;Vol. 20(1):3-6.
107. Présentation du concept Snoezelen [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.snoezelen-france.fr/snoezelen/presentation-du-concept-snoezelen>
108. Que penser du Snoezelen en gérontologie ? [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.snoezelen-france.fr/revue-de-presse/28-que-penser-du-snoezelen-en-gerontologie>
109. Fondation Gattefossé [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.gattefosse.com/fr/foundation-special-content/the-gattefosse-foundation-and-aromatherapy>
110. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
111. Sladana P. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte - Haute Autorité de Santé. 2017;45.
112. Société de Neuroendocrinologie - 19 - Dépression, stress et axe corticotrope [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.societe-neuroendocrinologie.fr/Breves/19-Depression-stress-et-axe-corticotrope>
113. Roméo B. La kétamine dans la dépression : données cliniques et mécanismes d'actions supposés. *PSN*. 2016;Volume 14(3):17-29.
114. Lyketsos CG, Lee HB. Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. A practical update for the clinician. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):55-64.
115. Baquero M, Martín N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J Clin Cases WJCC*. 16 août 2015;3(8):682-93.
116. Marsh L. Depression and Parkinson's Disease: Current Knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*. déc 2013;13(12):409.
117. Brand G, Schaal B. L'olfaction dans les troubles dépressifs : intérêts et perspectives.

L'Encéphale. 1 avr 2017;43(2):176-82.

118. Norton J, Capdevielle D, Boulenger J-P. Épidémiologie, facteurs de risque, incapacité et coût social des troubles anxieux. Les troubles anxieux. Lavoisier; 2014.

119. Colasanti A, Nutt D. Neurobiologie des troubles anxieux. Les troubles anxieux. Lavoisier; 2014.

120. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 15 janv 2016;190:264-71.

121. Broen MPG, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016;31(8):1125-33.

122. Kirk-Smith MD, Van Toller C, Dodd GH. Unconscious odour conditioning in human subjects. *Biol Psychol*. 1983;17(2-3):221-31.

123. Krusemark EA, Novak LR, Gitelman DR, Li W. When the Sense of Smell Meets Emotion: Anxiety-State-Dependent Olfactory Processing and Neural Circuitry Adaptation. *J Neurosci*. 2013;33(39):15324-32.

124. Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales, 5ème édition. Lavoisier. 2016.

125. Image *Citrus aurantium* [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://smartprod.univ-rouen.fr/sites/smartprod.univ-rouen.fr/files/thumbnails/image/oranger.jpg>

126. Aromaofficine - site de conseil en aromathérapie pour les pharmaciens d'officine [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.aromaofficine.fr/index.html>

127. Image *Citrus sinensis* [Internet]. data.abuledu.org. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <http://data.abuledu.org/wp/index.php?LOM=11699>

128. Image *Citrus bergamia* [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.biolib.de/koehler/BERGAMON.jpg>

129. Costa CARA, Cury TC, Cassettari BO, Takahira RK, Flório JC, Costa M. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT(1A)-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:42.

130. Leite MP, Fassin Jr. J, Baziloni EMF, Almeida RN, Mattei R, Leite JR. Behavioral effects of essential oil of *Citrus aurantium* L. inhalation in rats. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18:661-6.

131. Wolffenbüttel AN, Zamboni A, Becker G, Dos Santos MK, Borille BT, de Cássia

- Mariotti K, et al. Citrus essential oils inhalation by mice: Behavioral testing, GCMS plasma analysis, corticosterone, and melatonin levels evaluation. *Phytother Res PTR*. 2018;32(1):160-9.
132. Bradley BF, Starkey NJ, Brown SL, Lea RW. Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. *J Ethnopharmacol*. 2007;111(3):517-25.
133. Chaves Neto G, Braga JEF, Alves MF, de Moraes Pordeus LC, Dos Santos SG, Scotti MT, et al. Anxiolytic Effect of *Citrus aurantium* L. in Crack Users. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2017;2017:7217619.
134. Moslemi F, Alijaniha F, Naseri M, Kazemnejad A, Charkhkar M, Heidari MR. *Citrus aurantium* Aroma for Anxiety in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Altern Complement Med N Y N*. 2019;25(8):833-9.
135. Jafarzadeh M, Arman S, Pour FF. Effect of aromatherapy with orange essential oil on salivary cortisol and pulse rate in children during dental treatment: A randomized controlled clinical trial. *Adv Biomed Res*. 2013;2:10.
136. Watanabe E, Kuchta K, Kimura M, Rauwald HW, Kamei T, Imanishi J. Effects of bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) essential oil aromatherapy on mood states, parasympathetic nervous system activity, and salivary cortisol levels in 41 healthy females. *Forsch Komplementarmedizin* 2006. 2015;22(1):43-9.
137. Image *Lavandula angustifolia* [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.biolib.de/koehler/LAVENDEL.jpg>
138. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets. *Front Pharmacol*. 2017;8:280.
139. Takahashi M, Yamanaka A, Asanuma C, Asano H, Satou T, Koike K. Anxiolytic-like effect of inhalation of essential oil from *Lavandula officinalis*: investigation of changes in 5-HT turnover and involvement of olfactory stimulation. *Nat Prod Commun*. 2014;9(7):1023-6.
140. Sánchez-Vidaña DI, Po KK-T, Fung TK-H, Chow JK-W, Lau WK-W, So P-K, et al. Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. *Neurosci Lett*. 2019;701:180-92.
141. Takahashi M, Satou T, Ohashi M, Hayashi S, Sadamoto K, Koike K. Interspecies comparison of chemical composition and anxiolytic-like effects of lavender oils upon inhalation. *Nat Prod Commun*. 2011;6(11):1769-74.
142. Şentürk A, Tekinsoy Kartın P. The Effect of Lavender Oil Application via Inhalation Pathway on Hemodialysis Patients' Anxiety Level and Sleep Quality. *Holist Nurs Pract*.

2018;32(6):324-35.

143. Image *Cananga odorata* [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: http://www.hear.org/pier/imagepages/singles/Cananga_odorata_Blanco1_221.htm
144. Zhang N, Zhang L, Feng L, Yao L. The anxiolytic effect of essential oil of *Cananga odorata* exposure on mice and determination of its major active constituents. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 2016;23(14):1727-34.
145. Zhang N, Zhang L, Feng L, Yao L. *Cananga odorata* essential oil reverses the anxiety induced by 1-(3-chlorophenyl) piperazine through regulating the MAPK pathway and serotonin system in mice. *J Ethnopharmacol.* 2018;219:23-30.
146. Chang SY. [Effects of aroma hand massage on pain, state anxiety and depression in hospice patients with terminal cancer]. *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* 2008;38(4):493-502.
147. Xiong M, Li Y, Tang P, Zhang Y, Cao M, Ni J, et al. Effectiveness of Aromatherapy Massage and Inhalation on Symptoms of Depression in Chinese Community-Dwelling Older Adults. *J Altern Complement Med N Y N.* 2018;24(7):717-24.
148. Poirot I, Schröder C. *Sommeil et psychiatrie.* Dunod; 2016.
149. *Sommeil* [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
150. Léger D. Les maladies du sommeil les plus fréquentes. *Que Sais-Je.* 2017;28-96.
151. Onen F, Onen S-H. Altérations des rythmes du sommeil dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Médecine Interne.* 2003;24(3):165-71.
152. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc.* 2015;15(1):65-74.
153. Kang J-E, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science.* 2009;326(5955):1005-7.
154. *Le sommeil* [Internet]. France Parkinson. [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/vivre-avec-la-maladie/conseils-pratiques/sommeil/>
155. McCleery J, Cohen DA, Sharples AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD009178.
156. *L'agitation vespérale | Société Alzheimer du Nouveau-Brunswick* [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://alzheimer.ca/fr/nb/Living-with-dementia/Understanding-behaviour/Sundowning>
157. Johannessen B. Nurses experience of aromatherapy use with dementia patients experiencing disturbed sleep patterns. An action research project. *Complement Ther Clin Pract.* 2013;19(4):209-13.
158. Kim W, Hur MH. [Inhalation Effects of Aroma Essential Oil on Quality of Sleep for

- Shift Nurses after Night Work]. *J Korean Acad Nurs*. 2016;46(6):769-79.
159. Lin PW, Chan W, Ng BF, Lam LC. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(5):405-10.
160. Turten Kaymaz T, Ozdemir L. Effects of aromatherapy on agitation and related caregiver burden in patients with moderate to severe dementia: A pilot study. *Geriatr Nurs N Y N*. 2017;38(3):231-7.
161. Image *Origanum majorana* [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://antropocene.it/wp-content/uploads/2017/05/Origanum-majorana.jpg>
162. Jung H-N, Choi H-J. Effects of *Origanum Majorana* Essential Oil Aroma on the Electroencephalograms of Female Young Adults with Sleep Disorders. *J Life Sci*. 2012;22(8):1077-84.
163. Image *Mentha piperita* [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://antropocene.it/wp-content/uploads/2017/05/Mentha-piperita.jpg>
164. Hamzeh S, Safari-Faramani R, Khatony A. Effects of Aromatherapy with Lavender and Peppermint Essential Oils on the Sleep Quality of Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2020 [cité 7 sept 2020];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132346/>
165. Mahdavi S, Rezaei M, Modarresi M, Khatony A. Comparing the effect of aromatherapy with peppermint and lavender on the sleep quality of cardiac patients: a randomized controlled trial. *Sleep Sci Pract*. 2020;4(1):10.
166. Nobis L, Husain M. Apathy in Alzheimer's disease. *Curr Opin Behav Sci*. 2018;22:7-13.
167. Goris ED, Ansel KN, Schutte DL. Quantitative systematic review of the effects of non-pharmacological interventions on reducing apathy in persons with dementia. *J Adv Nurs*. 2016;72(11):2612-28.
168. Sakamoto R, Minoura K, Usui A, Ishizuka Y, Kanba S. Effectiveness of aroma on work efficiency: lavender aroma during recesses prevents deterioration of work performance. *Chem Senses*. 2005;30(8):683-91.
169. Matsubara E, Shimizu K, Fukagawa M, Ishizi Y, Kakoi C, Hatayama T, et al. Volatiles emitted from the roots of *Vetiveria zizanioides* suppress the decline in attention during a visual display terminal task. *Biomed Res Tokyo Jpn*. 2012;33(5):299-308.
170. Image *Rosmarinus officinalis* [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.biolib.de/koehler/ROSMARIN.jpg>
171. Tewelde E, Lindemann P, Asres K. Short Communication: Chemical composition and

- preliminary psychostimulant activity of essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. *Ethiop Pharm J.* 2017;33(2):141-6.
172. Moss M, Oliver L. Plasma 1,8-cineole correlates with cognitive performance following exposure to rosemary essential oil aroma. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2012 [cité 14 oct 2020];2(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23983963/>
173. Han C, Li F, Tian S, Liu Y, Xiao H, Wu X, et al. Beneficial effect of compound essential oil inhalation on central fatigue. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):309.
174. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
175. Qu'est-ce que la douleur ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-qu-est-ce-que-la-douleur->
176. Hammond C. Composantes de la douleur [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/compdoul.htm>
177. Gossrau G, Baum D, Koch T, Sabatowski R, Hummel T, Haehner A. Exposure to Odors Increases Pain Threshold in Chronic Low Back Pain Patients. *Pain Med Malden Mass.* 2020;
178. Nishitani S, Miyamura T, Tagawa M, Sumi M, Takase R, Doi H, et al. The calming effect of a maternal breast milk odor on the human newborn infant. *Neurosci Res.* 2009;63(1):66-71.
179. Bartolo M, Serrao M, Gamgebeli Z, Alpaidze M, Perrotta A, Padua L, et al. Modulation of the human nociceptive flexion reflex by pleasant and unpleasant odors. *Pain.* 2013;154(10):2054-9.
180. Ikeda H, Takasu S, Murase K. Contribution of anterior cingulate cortex and descending pain inhibitory system to analgesic effect of lemon odor in mice. *Mol Pain.* 2014;10:14.
181. Scuteri D, Crudo M, Rombolà L, Watanabe C, Mizoguchi H, Sakurada S, et al. Antinociceptive effect of inhalation of the essential oil of bergamot in mice. *Fitoterapia.* 2018;129:20-4.
182. Lombardo GE, Cirmi S, Musumeci L, Pergolizzi S, Maugeri A, Russo C, et al. Mechanisms Underlying the Anti-Inflammatory Activity of Bergamot Essential Oil and Its Antinociceptive Effects. *Plants Basel Switz.* 2020;9(6).
183. Hasanzadeh F, Kashouk NM, Amini S, Asili J, Emami SA, Vashani HB, et al. The effect of cold application and lavender oil inhalation in cardiac surgery patients undergoing chest tube removal. *EXCLI J.* 2016;15:64-74.

184. Sanna MD, Les F, Lopez V, Galeotti N. Lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) Essential Oil Alleviates Neuropathic Pain in Mice With Spared Nerve Injury. *Front Pharmacol.* 2019;10.
185. Eftekharsadat B, Roomizadeh P, Torabi S, Heshmati-Afshar F, Jahanjoo F, Babaei-Ghazani A. Effectiveness of *Lavandula stoechas* essential oil in treatment of mild to moderate carpal tunnel syndrome: A randomized controlled trial. *J Hand Ther Off J Am Soc Hand Ther.* 2018;31(4):437-42.
186. Seegers H, Serani I, Bogar M, Gei M, Baudet V, Witz L, et al. L'approche Snoezelen dans la prise en charge de la douleur en psychiatrie. *Wwwem-Premiumcomdatarevues02416972v40i320S0241697218301531.* 2019;
187. Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2009;9(4):173-9.
188. Bilien C, Depas N, Delaporte G, Baptiste N. Bénéfices de l'aromathérapie olfactive en unité d'hébergement renforcée. *Wwwem-Premiumcomdatarevues12686034v21i119S1268603416000451* [Internet]. 2016 [cité 14 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/1054839/resultatrecherche/2>
189. Mizuno D, Konoha-Mizuno K, Mori M, Yamazaki K, Haneda T, Koyama H, et al. An In Vitro System Comprising Immortalized Hypothalamic Neuronal Cells (GT1-7 Cells) for Evaluation of the Neuroendocrine Effects of Essential Oils. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;
190. Cioanca O, Hritcu L, Mihasan M, Hancianu M. Cognitive-enhancing and antioxidant activities of inhaled coriander volatile oil in amyloid β (1-42) rat model of Alzheimer's disease. *Physiol Behav.* 2013;120:193-202.
191. Cioanca O, Hancianu M, Mihasan M, Hritcu L. Anti-acetylcholinesterase and Antioxidant Activities of Inhaled Juniper Oil on Amyloid Beta (1-42)-Induced Oxidative Stress in the Rat Hippocampus. *Neurochem Res.* 2015;40(5):952-60.
192. Postu PA, Sadiki FZ, El Idrissi M, Cioanca O, Trifan A, Hancianu M, et al. *Pinus halepensis* essential oil attenuates the toxic Alzheimer's amyloid beta (1-42)-induced memory impairment and oxidative stress in the rat hippocampus. *Biomed Pharmacother.* 2019;112:108673.
193. Sadiki FZ, Idrissi ME, Cioanca O, Trifan A, Hancianu M, Hritcu L, et al. *Tetraclinis articulata* essential oil mitigates cognitive deficits and brain oxidative stress in an Alzheimer's disease amyloidosis model. *Phytomedicine.* 2019;56:57-63.
194. Kumar A, Aggrawal A, Pottabathini R, Singh A. Possible neuroprotective mechanisms

of clove oil against icv-colchicine induced cognitive dysfunction. *Pharmacol Rep PR*. 2016;68(4):764-72.

195. Satou T, Hanashima Y, Mizutani I, Koike K. The effect of inhalation of essential oil from *Rosmarinus officinalis* on scopolamine-induced Alzheimer's type dementia model mice. *Flavour Fragr J*. 2018;33(3):230-4.

196. Beserra-Filho JIA, de Macêdo AM, Leão AHFF, Bispo JMM, Santos JR, de Oliveira-Melo AJ, et al. *Eplingiella fruticosa* leaf essential oil complexed with β -cyclodextrin produces a superior neuroprotective and behavioral profile in a mice model of Parkinson's disease. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:17-29.

197. Morshedi D, Aliakbari F, Tayaranian-Marvian A, Fassihi A, Pan-Montojo F, Pérez-Sánchez H. Cuminaldehyde as the Major Component of *Cuminum cyminum*, a Natural Aldehyde with Inhibitory Effect on Alpha-Synuclein Fibrillation and Cytotoxicity. *J Food Sci*. 2015;80(10):H2336-2345.

198. Li Y, Zhao J, Hölscher C. Therapeutic Potential of Baicalein in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2017;31(8):639-52.

199. Morshedi D, Nasouti M. Essential Oils May Lead α -Synuclein towards Toxic Fibrils Formation. *Park Dis*. 2016;

200. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils--a review. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2008;46(2):446-75.

201. Khan F, Singh VK, Saeed M, Kausar MA, Ansari IA. Carvacrol Induced Program Cell Death and Cell Cycle Arrest in Androgen-Independent Human Prostate Cancer Cells via Inhibition of Notch Signaling. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19(13):1588-608.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.