HAL
open science

Place de l'aromathérapie dans la prise en charge des ulcères gastriques

Anaëlle Rault

To cite this version:

Anaëlle Rault. Place de l'aromathérapie dans la prise en charge des ulcères gastriques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03262572

HAL Id: dumas-03262572

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03262572

Submitted on 16 Jun 2021

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

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

N° d'ordre :

ANNÉE 2020

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

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Anaëlle Rault

Née le 12 Août 1994 à Saint-Brieuc

Place de l'aromathérapie dans la prise en charge des ulcères gastriques.

Thèse soutenue à Rennes le 19/06/2020

devant le jury composé de :

Anne GOUGEON
Professeur - Université de Rennes 1 / *Présidente de thèse*

Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT
Maître de conférence - Université de Rennes 1 / *Directrice de thèse*

Romain Mahé
Docteur en pharmacie / *Membre du jury*

ANNEE 2019-2020

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

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	Joël	X	HDR	
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X
FAILI	Ahmad		HDR	
FARDEL	Olivier	X	HDR	X
FELDEN	Brice	X	HDR	
GAMBAROTA	Giulio		HDR	
GOUGEON	Anne	X	HDR	
LAGENTE	Vincent	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR	
MOREL	Isabelle	X	HDR	X
PORÉE	François-Hugues	X	HDR	
SERGENT	Odile	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	X	HDR	
VAN DE WEGHE	Pierre		HDR	
VERNHET	Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	Josiane	X	HDR	
GUILLOUZO	André		HDR	
URIAC	Philippe	X	HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann		HDR	
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	

DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDR	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		HDR	
GOUAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LECUREUR	Valérie		HDR	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDR	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
KOWOUVI	Koffi	X		

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	X		
GUILLORY	Xavier			

Remerciements

A Madame Anne GOUGEON,
Merci de me faire l'honneur d'assurer la présidence mon jury de thèse.

A Madame Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT,
Merci de m'avoir accompagné dans ce long projet. Vos conseils, vos encouragements et votre disponibilité m'ont été d'une aide précieuse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur Romain Mahé,
Merci d'avoir accepter de faire partie de mon jury mais aussi pour les nombreux conseils que j'ai reçu cet été, aussi bien de ta part que de celle de toute l'équipe officinale.

A ma famille,
Je tiens surtout à remercier mes parents pour leurs conseils et soutien inconditionnel depuis toujours. Elouan, merci pour ces années de colocation où j'ai pu profiter de tes « talents culinaires » et ton soutien au quotidien. Valentin, pour préparer le goûter : crêpes, gaufres…

A mes amis,
A Camille, toujours présente dans les bons comme dans les mauvais moments, je tenais surtout à te remercier pour notre si belle amitié.
A Jacques, qui m'a inculqué l'esprit de compétition dès le CP, merci pour ces bons souvenirs.
A Bénédicte, merci pour tes conseils et ton soutien depuis le Québec.

Merci à la team Culottes coquines et à Ludivine pour toutes les soirées, les apéros, les fous rires…partagés pendant toutes ces années. Mais surtout un grand merci à toutes pour votre amitié. Merci aussi à mon binôme, Yahia, pour ta bonne humeur au quotidien.

Merci à mes amis de lycée pour tous ces bons moments partagés depuis une dizaine d'année et ceux à venir... Mention spéciale à Jeremy et Nicolas pour leur écoute à toute épreuve.

A mes collègues,
Merci aux équipes de la Pharmacie de la Fontaine, Pharmacie Nguyen et Pharmacie du Liffré pour m'avoir accueillie, conseillée et formée à devenir le pharmacien que je suis maintenant.

Serment de Galien :

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- *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.*

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

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

Table des matières

Sommaire des tableaux **8**

Sommaire des annexes **12**

Liste des abréviations **13**

Introduction **14**

I. Les Huiles essentielles **15**

A. Définitions **15**

i. Huile essentielle 15

ii. Aromathérapie 15

iii. Essence 15

B. Législation **16**

C. De la plante à l'huile essentielle **16**

i. Dénomination botanique 16

ii. Parties utilisées 17

iii. Méthodes d'extractions 17

iv. Propriétés physicochimiques des HE 18

v. Chémotype 18

vi. Principales familles chimiques 19

D. Aromathérapie **20**

i. Principales propriétés des HE 20

ii. Voies d'administration 20

iii. Précautions d'emploi 22

iv. Toxicité des HE 23

II. L'estomac **24**

A. Anatomie **24**

B. Cellules gastriques **25**

C. Physiologie de la sécrétion acide **25**

D. Ulcère gastrique **27**

i. Définition 27

ii. Symptômes 27

iii. Etiologies 28

iv. Diagnostic 28

v. Traitements 28
vi. Les règles hygiéno-diététiques 29
E. Helicobacter pylori 29
i. Présentation d'H. pylori 29
ii. Traitement 30
F. Tests utilisés dans les différentes études 31
i. Etude de l'action gastroprotectrice 31
ii. Etude de l'action anti-inflammatoire 31
iii. Etude de l'action antibactérienne 32
iv. Etude de l'action antalgique in vivo 32
v. Etude de l'action anti-oxydante 32
III. HE ayant une action dans le traitement des ulcères 33
A. HE gastroprotectrices selon Rozza et Pellizzon 34
i. Baccharis dracunculifolia DC 34
ii. Carlina acanthifolia All. 38
iii. Casesaria sylvestris Sw. 40
iv. Citrus aurantium spp. amara L. 44
v. Citrus limon : 53
vi. Croton cajucara Benth 56
vii. Hyptis martiusii Benth 63
viii. Hyptis spicigera Lam 73
ix. Lavandula x hybrida Reverchon Grosso 78
x. Lippia sidoides Cham : 82
xi. Ocimum minimum 91
xii. Pterodon emarginatus Vogel 93
xiii. Syzygium aromaticum L. : 96
xiv. Vanillosmopsis arborea Baker 104
B. HE actives contre *Helicobacter pylori* 111
Conclusion 115
Annexes 117
Bibliographie 124
Références iconographiques : 134

Sommaire des tableaux

Tableau 1 - Les principales familles chimiques 19

Tableau 2 – D'après : Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats – Massignani et al., 2009 (23) 36

Tableau 3 - D'après : Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC. – Klopell et al., 2007 (24).....37

Tableau 4- D'après : Antimicrobial, anti-inflammatory, anti-ulcer and anti-oxidant activities of *Carlina acanthifolia* root esssential oil. – Dordevic et al., 2007 (28).....39

Tableau 5 - D'après : Gastric antiulcer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Casesaria sylvestris Sw* – Esteves et al., 2005. (29).....42

Tableau 6 - D'après : Effects of limonene and essential oil of *Citrus aurantium* on gastric mucosa : role of prostaglandins and gastric mucus secretion – Moraes et al., 2009 (31) 46

Tableau 7 - D'après : Healing actions of the essential oil from *Citrus aurantium* and *d*-limonene in the gastric mucosa : The role of VEGF, PCNA ans COX_2 in cell proliferation – Moraes et al., 2013 (34) 48

Tableau 8- D'après : Gastric ulcers in Middle-Aged Rats : the healing effects of essential oil from *Citrus aurantium L*. – Polo et al., 2012 (32) 50

Tableau 9 - D'après : Gastroprotective effect of limonene in rats : influence of oxidative stress, inflammation and gene expression. – De Souza et al., 2018 (33).....51

Tableau 10 - D'après : Method for treating gastro-intestinal disorders – Wilkings, 2002 (35).....52

Tableau 11 - D'après : Gastroprotective mechanism of *Citrus lemon* (Rutaceae) essential oil and majority compounds limonene and β-pinene : involvement of HSP-70, VIP, SH NO and PGE_2. – Rozza et al., 2011 (36) 54

Tableau 12 - D'après : Effect of an essential oil from the Bark of *Croton cajucara Benth* on experimental gastric ulcer models in rats and mice. – Hiruma-Lima et al., 1999 (37) 58

Tableau 13 - D'après : Gastroprotective effect of the essential oil from *Croton cajucara* Benth. – Hiruma-Lima et al., 2000 (39) 59

Tableau 14 - D'après : Effect of essential oil obtained from *Croton cajucara* B. on gastric ulcer healing and protective factors of the gastric mucosa. – Hiruma-Lima et al., 2002 (38) 60

Tableau 15 - D'après : Involvement of GSH, SH compounds, NO, VIP and HSP-70 in the gastroprotective mechanism mechanism of *Croton cajucara B.* essential oil. – Rozza et al., 2011 (40) 61

Tableau 16 - D'après : Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis martiusii Benth* – Caldas et al., 2011 (45).....65

Tableau 17 - D'après : Gastroprotective and ulcer healing effects of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. – Caldas et al., 2014 (43) 66

Tableau 18 - D'après : Gastroprotective mecanisms of the monoterpene 1,8-cineol (=Eucalyptol) – Caldas et al., 2015 (46) 68

Tableau 19 - D'après : Anti-inflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineol a terpenoid oxide present in many plant essential oils. – Santos et Rao, 2000 (48) 71

Tableau 20 - D'après : 1,8-cineol, a food flavoring, prevents ethanol-induced gastric injury in rats. – Santos, Rao, 2001 (47) 72

Tableau 21 - D'après : Gastroprotective and ulcer healing effects of the essential oil of *Hyptis spicigera* Lam. – Takayama et al., 2011 (51).....75

Tableau 22 - D'après : Gastroprotective effects of α-pinene and it's correlation with antiulcerogenic activity of essential oil obtained from *Hyptis* species – Pinheiro et al., 2015 (52).....77

Tableau 23 - D'après : Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida Reverchon "Grosso"* essential oil – Barocelli et al., 2004 (53) 80

Tableau 24 - D'après : Topical anti-inflammatory activity of essential oil of *Lippia sidoides Cham* : possible mechanism of action - Veras et al., 2013 (55) 84

Tableau 25- D'après : Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxydant effect of the essential oil of *Lippia sidoides Cham* leaves - Monteiro et al., 2007 (56) 85

Tableau 26 - D'après : Flurbiprofen antioxydant mutual prodrugs as safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs : synthesis, pharmacological investigation and computational molecular modeling - Ashraf et al., 2016 (59) 86

Tableau 27 - D'après : Therapeutic potential and mechanism of thymol action against ethanol induced gastric mucosal injury in rat model – Chauhan et al., 2015 (60) 88

Tableau 28 - D'après : Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats : the role of prostaglandines, ATP sensitive K+ channels and gastric mucus secretion - Ribeiro et al., 2016 (61).....89

Tableau 29 - D'après : Evaluation of the gastric anti-ulcer, antimicrobial and antioxydant activities of the essential oil from *Ocimum minimum Linn* – Maia et al., 2004 (62).....92

Tableau 30 - D'après : Antiulcerogenic and anti-inflammatory activities of essential oil of *Pterodon emarginatus* seeds – Dutra et al., 2009 (64).....94

Tableau 31 - Potentiel gastroprotecteur de l'eugénol suite à une ingestion d'éthanol.....97

Tableau 32 - Activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène et de ses prodrogues 98

Tableau 33 – Indice d'ulcère suite à un traitement par l'ibuprofène ou ses prodrogues 98

Tableau 34 - D'après : Gastroprotective activity of essential oil of *Syzigium aromaticum* and it's major component eugenol in differents animals models. – Santin J.R et al., 2010. (66) 99

Tableau 35 - D'après : Anti-gastric activity of eugenol and cinnamic acid isolated from *Cinnamomi ramulus* – Jung et al., 2011 (67) 101

Tableau 36 - D'après : Esters prodrugs of Ketoprofen : Synthesis, hydrolysis kinetics and pharmacological evaluation – Dhokchawle et al., 2016 (69) 103

Tableau 37 - D'après : Gastroprotective mechanism of *Vanillosmopsis arborea bark* essential oil - Leite et al., 2009 (71) 106

Tableau 38 - D'après : Gastroprotection of (-)-α-bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice : the possible involved pharmacological mechanisms –Rocha et al., 2010 (75) 107

Tableau 39 – D'après : Pharmacological interaction of α-bisabolol and diclofenac on nociception, inflammation and gastric integrity in rats. – Ortiz M et al., 2018 (77) 109

Tableau 40 – Action anti-*Helicobacter pylori* des HE et de certains composés naturels 112

Sommaire des figures

Figure 1 - Distillation à la vapeur d'eau – Pranarom© 17
Figure 2 - Anatomie de l'estomac – Unisciel© 24
Figure 3 - Schéma illustrant les trois phases de la sécrétion gastrique 26
Figure 4 - Sécrétion de H^+ par la cellule pariétale – Dr Belloul© 26
Figure 5 - *Baccharis dracunculifolia* – Echeverria© 34
Figure 6 - *Carlina acanthifolia* - Inventaire nationnal 38
Figure 7 - *Casesaria sylvestris* - Inventaire nationnal du patrimoine naturel© 40
Figure 8 - *Citrus aurantium* – Wikipédia© 44
Figure 9 - *Citrus lemon* – Wikipédia© 53
Figure 10 - *Croton cajucara* - G. Léotard© 56
Figure 11 - *Hyptis spicigera* - Indiana coronado© 73
Figure 12 – *Lavandula hybrida* Grosso – Sanoflore© 78
Figure 13 - *Lippia sidoides* – Planeta Sustentavel© 82
Figure 14 - *Ocimum minimum* – Dan Alex© 91
Figure 15 - *Pterodon emarginatus* – Wikipédia© 93
Figure 16 - *Syzygium aromaticum* – Khöler© 96
Figure 17 - *Vanillosmopsis arborea* – Teixeira© 104
Figure 18 - Détermination de la sensibilité aux antibiotiques pour H. pylori CCUG 17874 – SFM© 111

Sommaire des annexes

Annexe 1 : Liste des HE réservées au monopole pharmaceutique 117

Annexe 2 : Proposition d'un tableau de correspondance afin de remplacer les HE peu usitées en France et ayant montré un potentiel gastroprotecteur.....118

Annexe 3 : HE mentionnées et leurs actions revendiquées par les sites grand public 119

Liste des abréviations

AI : Anti-inflammatoire

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – ex-ANSM

CCK : Choléystokinine

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

COX : Cyclo-oxygénase

CSE : Cystathionine γ-lyase – enzyme responsable de la production d'H_2S

HCl : Acide chlorhydrique

HE : Huile essentielle

i.d : intra-duodénale

i.p : intra-péritonéale

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

IU : Indice d'ulcère

RGO : Reflux gastro-œsophagien

PG : Prostaglandine

SC : Sous-cutané

SOD : Superoxyde dismutase

VO : Voie orale

Introduction

L'émergence de l'antibiorésistance, la méfiance contre la médecine conventionnelle et la demande de plus en plus importante des patients de se soigner plus naturellement, ont poussé les scientifiques à rechercher de nouvelles thérapeutiques. Ils se sont tournés vers l'aromathérapie et la phytothérapie, des médecines employées depuis très longtemps mais dont les propriétés étaient principalement validées par l'usage. Désormais, ces médecines sont de plus en plus étudiées, leur octroyant ainsi une validation scientifique.

Les inhibiteurs de la pompe à protons, traitement de premier choix en cas de gastrite et d'ulcères, sont de plus en plus décriés. En effet, ils sont prescrits trop longtemps aux patients. Par exemple, les patients âgés ayant une prescription d'anti-inflammatoire ponctuelle peuvent conserver leur traitement antisécrétoire *ad vitam eternam*. Leur prescription n'est pas justifiée sur le long terme. De plus les inhibiteurs de la pompe à protons ne sont pas dénués de risque car ils sont à l'origine de problèmes osseux et rénaux. Les huiles essentielles peuvent être utilisées en complément des IPP et à la suite du traitement pour limiter l'effet rebond de la production d'acide.
La diversité de composition des huiles essentielles en fait une thérapeutique anti-infectieuse de choix pour contourner l'antibiorésistance. En 2014, le chercheur Adnane REMMAL, est récompensé pour avoir associé des huiles essentielles aux antibiotiques. La bactérie est de nouveau sensible à l'antibiotique « boosté » par le composé naturel.

La première partie rappellera les généralités des huiles essentielles : définition, obtention et conditions d'utilisation. La seconde partie s'intéressera à l'estomac, aux ulcères gastriques, à *Helicobacter pylori* et aux différents paramètres étudiés afin de mettre en évidence le potentiel gastroprotecteur des produits étudiés. Enfin la troisième partie, sera consacrée aux huiles essentielles et leurs molécules ayant fait l'objet d'étude sur leurs activités gastroprotectrice et anti-*Helicobacter pylori*.
Etant donné que les patients se renseignent de plus en plus sur internet, l'annexe 3 cherchera à comparer les HE et leurs propriétés mentionnées par les sites grand public et la littérature scientifique.

I. Les Huiles essentielles

A. Définitions

i. Huile essentielle

Selon la Pharmacopée Européenne (1), 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 ».

ii. Aromathérapie

Etymologiquement, l'aromathérapie résulte de deux mots : *aroma* (odeur) et *therapia* (soin). Selon Jean VALNET (2), l'aromathérapie est le « traitement des maladies par des arômes végétaux, (…) c'est à dire les huiles essentielles ».

La naissance de l'aromathérapie (3) semblerait remonter à 5000 ans, par la découverte d'un alambic en terre cuite au Pakistan. C'est en Mésopotamie, il y a 4000 ans, que l'utilisation des huiles essentielles est mentionnée dans un contexte curatif. Quant aux Perses, ils sont les inventeurs de la distillation 1000 ans avant notre ère.
En 1928, René-Maurice Gattefossé, un chercheur lyonnais, devient le père de l'aromathérapie moderne. En 1931, il publie « *Aromathérapie* », un recueil de ses expériences et résultats de recherches.

iii. Essence

Une essence est une substance aromatique naturelle produite par un organe spécialisé de la plante. Les cellules productrices d'HE sont des structures histologiques spécialisées dans la synthèse et le stockage des essences (4) :

- Poils sécréteurs : chez les lamiacées, les astéracées…
- Poches glandulaires : chez les myrtacées, les rutacées…
- Canaux sécréteurs : chez les pinacées, les apiacées…

Les essences ont des rôles très variées au sein des plantes. En effet, par leur caractère odorant, elles peuvent avoir un rôle de communication chimique afin de permettre la pollinisation. C'est aussi un moyen de défense contre les prédateurs ou bien des précurseurs de biosynthèse…

Les essences sont synthétisées par le métabolisme secondaire de la plante. Ce dernier est indispensable pour l'interaction du végétal avec son environnement. La photosynthèse est à l'origine de la biogénèse des essences. Il en résulte trois voies principales (4) :

- La voie des terpènes : synthèse des monoterpènes, sesquiterpènes, iridoïdes… à partir de l'isopentényl-pyrophosphate (IPP).
- La voie des polyacétates : synthèse des phénols et des quinones à partir de l'acide mévalonique.
- La voie du shikimate : synthèse des coumarines, flavonoïdes, tannins… à partir de l'acide shikimique.

B. Législation

Selon le code de la santé publique, les HE sont considérées comme des préparations à base de plantes et suivent donc la réglementation appliquée aux médicaments à base de plantes (5).

Malgré leur toxicité, la plupart des HE sont en vente libre et elles ne sont pas uniquement réservées aux pharmaciens. Néanmoins, les professionnels de santé doivent spécifier pour chaque huile une utilisation unique ainsi que les précautions d'emploi inhérentes à leur utilisation (5).

La législation des HE dépend de leur usage : aromatisation, cosmétique, thérapeutique…

Certaines HE sont très dangereuses et leur vente est exclusivement réservée aux pharmaciens, par un décret de 2007 (6) (Annexe 1). Ce sont principalement des HE contenant des cétones à risque convulsivant, la thuyone, la pinocamphone et la méthylnonycétone. Par le décret du 31/07/1959, les HE pouvant servir à la fabrication de boissons alcoolisées (l'anis, la badiane, le fenouil et l'hysope) sont délivrées uniquement sur prescription médicale (7).

De plus, quatre HE sont inscrites sur la liste des substances vénéneuses : la sabine et la rue sur la liste I, le chénopode et la moutarde sur la liste II (7).

C. De la plante à l'huile essentielle

i. Dénomination botanique

Toute espèce botanique doit être définie par un nom de genre et d'espèce, suivis par l'initiale ou l'abréviation du botaniste l'ayant décrite en premier. Depuis 1753, mise en place par Linné, cette dénomination se fait en latin. Cette dernière est souvent accompagnée d'un nom vulgaire, mais il peut varier d'une région à une autre (4).

ii. Parties utilisées

Les essences sont produites par un ou plusieurs organes d'une plante, qui peuvent être isolés ou regroupés en glandes :

- Fleurs : camomille, rose…
- Feuilles : eucalyptus, gaulthérie…
- Zestes : orange, citron…
- Ecorce : cannelle…
- Racine : vétiver…
- Fruits : coriandre, aneth…
- Graines : carotte, fenouil…
- Rhizome : gingembre…
- Résine : encens, myrrhe…
- Bois : bois de Hô, cèdre de l'Atlas…

Il est nécessaire de toujours citer l'organe producteur de l'HE car une même plante peut donner plusieurs HE avec des compositions et donc des propriétés très différentes selon l'organe utilisé.

Par exemple, *Citrus aurantium* var *amara* (7) donne trois huiles essentielles en fonction de la partie de la plante utilisée :

- Zeste : HE d'orange amère
- Fleurs : HE de néroli
- Feuilles : HE de petit grain de bigaradier

iii. Méthodes d'extractions

Les deux méthodes d'extraction les plus utilisées sont la distillation à la vapeur d'eau et l'expression à froid. D'autres techniques existent mais sont non conformes à la pharmacopée (5). Les autres méthodes ne seront pas mentionnées ici.

a. Distillation à la vapeur d'eau

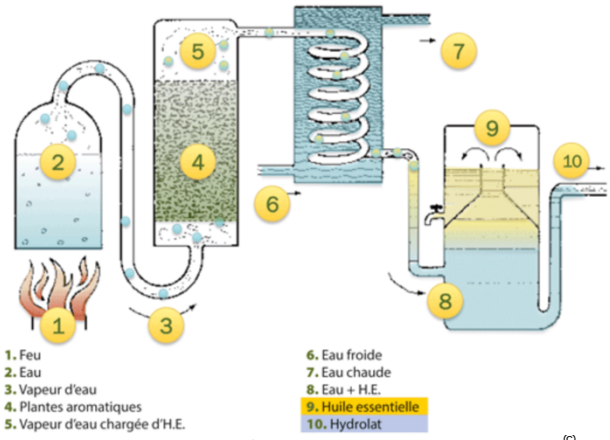


Figure 1 - Distillation à la vapeur d'eau – Pranarom©

C'est une technique ancestrale, réalisée dans un alambic, inventée par Avicenne et aussi nommée hydrodistillation (figure 1). La matière première végétale est mise en présence d'eau à ébullition ou de vapeur d'eau. Cette dernière, enrichie en composés aromatiques, se recondense dans un réfrigérant en serpentin. Un mélange d'HE et d'hydrolat est alors récupéré dans l'essencier (7).

b. Expression à froid

Cette méthode ne s'applique qu'aux agrumes, les *Citrus spp*, car l'écorce de leurs fruits contient les poches sécrétrices d'essences. C'est un procédé mécanique, les fruits frais sont pressés afin de détruire les poches et de libérer les essences. Ensuite, la partie solide, contenant la pulpe, les zeste, est séparée de la partie liquide. Par centrifugation, il est alors possible de recueillir l'essence (8).

iv. Propriétés physicochimiques des HE

Les propriétés indispensables (4) des molécules constitutives des HE sont :

- Insolubilité dans l'eau, à froid
- Liquide à température ambiante
- Volatiles (PM < 250 – 300 Da)
- Pouvoir rotatoire

v. Chémotype

Le chémotype est la « carte d'identité » de l'HE. Ce terme est mis en avant par P. Franchomme dans les années 70. En fonction des conditions météorologiques ou bien géographiques, une même plante pourra donner des HE aux compositions quantitative mais aussi qualitative très différentes. Les propriétés et les toxicités qui en découlent ne seront donc pas semblables. (7)

En effet, quand on parle d'HE de romarin, il est indispensable d'en préciser le chémotype. Le romarin à camphre, *Rosmarinus officinalis* CT camphre est indiqué en cas de douleurs musculaires alors que le romarin à verbénone, *Rosmarinus officinalis* CT verbénone, est plutôt utilisé en cas d'affections hépatiques. Tandis que le romarin CT eugénol permet de traiter les affections respiratoires. (9)
La précision du chémotype est donc indispensable car de nombreux paramètres influent la composition des HE.

<u>L'espèce botanique</u> a un grand impact sur la composition de l'HE. Pour cela, il est indispensable de préciser le nom latin. En effet, l'*Eucalyptus globulus* est riche en 1,9-cinéole (70 – 85%) alors que *l'Eucalyptus citriodora* est riche en citronellal (40 – 80%) et ne contient pas d'eucalyptol !

<u>L'origine géographique</u> possède un fort impact sur la composition des HE. Par exemple, l'HE de romarin originaire du Maroc ou de la Tunisie est riche en 1,8-cinéole alors que celle issue d'Espagne ou dans le sud de la France est riche en camphre. (9)

<u>L'organe producteur</u> utilisé est aussi très important car il influe grandement sur la composition de l'HE. En effet, le bigaradier, *Citrus aurantium*, peut donner 3 HE différentes. Le

zeste donnera l'HE d'orange amère, les fleurs l'HE de néroli et le feuilles l'HE de petit grain de bigaradier.

La connaissance du cycle végétatif peut permettre de sélectionner un chémotype. Par exemple, le thym à géraniol est riche en géraniol en hiver mais riche en acétate de géranyle l'été. (9)

Les conditions environnementales sont aussi un facteur de diversité. En effet, en présence d'une forte luminosité le basilic produit une HE moins riche en méthylchavicol (57% vs 74%). (3)

La proportion en molécule varie aussi au cours d'une même journée. Le moment de la récolte a donc son importance. En effet, les roses doivent être cueillies entre 6h et 9h afin d'obtenir un meilleur rendement en HE.

vi. Principales familles chimiques

Nous allons rapidement résumer les principales familles chimiques (tableau 1) contenues dans les HE ainsi que leurs actions principales et les recommandations d'usage nécessaires à leur utilisation. (4)(10)

Tableau 1 - Les principales familles chimiques

Famille	Propriétés principales	Précautions d'emploi	Exemples
Aldéhyde	Anti-inflammatoire d'action rapide	Orale : Oui Cutanée : Dermocaustique – à diluer (10%) Diffusion : Oui	Citral, néral, géranial
Cétone	Relaxant, mucolytique, antispasmodique, cicatrisant	Orale : Oui Cutanée : Oui – à diluer Diffusion : Oui CI : enfants, femmes enceintes, allaitantes, si épilepsie.	Verbénone, menthone, bornéone
Ester	Anti-inflammatoire, antalgique, apaisant, relaxant, antispasmodique	Orale : Oui Cutanée : Oui Diffusion : Oui	Acétate de linalyle
Ether	Comme les esters mais en plus puissant	Orale : Oui Cutanée : Oui – à diluer Diffusion : Non CI : estragole à prendre en continu, car risque génotoxique.	Estragole, anéthole
Monoterpène	Antalgique, antiseptique, tonique, stimulant	Orale : Oui Cutanée : Oui – à diluer	α-pinène, limonène

		Diffusion : Oui	
Monoterpénol	Anti-infectieux à large spectre d'action, immunostimulant	Orale : Oui Cutanée : Oui – à diluer Diffusion : Oui CI : Menthol contre-indiqué avant 3 ans.	Linalol, menthol, géraniol
Phénol	Anti-infectieux très puissant à large spectre d'action	Orale : Oui mais avec un hépatoprotecteur Cutanée : Dermocaustique – à diluer (10%) Diffusion : Non CI : enfants, femmes enceintes, allaitantes, si problème hépatique.	Thymol, carvacrol, eugénol

D. Aromathérapie

i. Principales propriétés des HE

Les propriétés (3) des HE sont diverses car elles sont composées d'un mélange complexe de différentes molécules. Les principales sont :

- Propriétés anti-infectieuses : action antibiotique (HE de Thym CT carvacrol, HE de clou de girofle), virucide (HE de Tea tree), antifongique, antiparasitaire (HE de Lavande vraie), antiseptique (HE d'*E. radiata*), insecticide (HE de Citronnelle) ...
- Propriétés anti-inflammatoires : HE de Matricaire, HE de Gaulthérie…
- Propriétés neurologiques : Antispasmodique (HE de Basilic), antalgique (HE de Menthe poivrée), apaisante (HE d'Ylang Ylang) …
- Propriétés digestives : HE de menthe poivrée, HE de fenouil…
- Propriétés expectorantes : HE *d'Eucalyptus globulus…*

ii. Voies d'administration

a. Voie orale

En France, la voie orale est l'une des voies d'administration la plus utilisée. Au préalable, il est préférable de demander conseil à son pharmacien ou à son médecin avant d'utiliser cette voie. Cette dernière nécessite tout de même des précautions particulières. En effet, afin que l'HE ne soit pas pure au contact des muqueuses, il est fortement recommandé de la diluer dans une huile végétale alimentaire, comme l'huile d'olive, dans du miel, sur des comprimés neutres ou bien de la conditionner en gélules. La voie orale est principalement utilisée en cas d'infections urinaires, respiratoires et digestives.

Les HE peuvent aussi être prises par voie sublinguale, l'absorption est rapide, l'effet de premier passage hépatique et l'irritation des muqueuses digestives sont évités. Cependant, le fort goût des essences n'est pas toujours très apprécié.

Elle est déconseillée chez la femme enceinte et allaitante, l'enfant de moins de 7 ans et contre indiquée avant l'âge de 3 ans. La posologie usuelle est de 2 gouttes 3 fois par jour. Chez l'enfant de 7 à 12 ans, cette posologie est divisée par deux. La durée moyenne d'un traitement est de 7-10 jours. Les HE doivent être utilisées ponctuellement. Sinon, une fenêtre thérapeutique d'une semaine toutes les trois semaines est nécessaire (11).

b. Voie cutanée

La voie cutanée est utilisée en cas de douleurs articulaires, musculaire ou les affections respiratoires. Les HE sont lipophiles donc elles pénètrent rapidement. Généralement, il est préférable de ne pas dépasser 10 gouttes d'huile essentielle pour une cuillère à café d'huile végétale et ce jusqu'à 3 fois par jour.
Pour l'enfant de 7 à 12 ans, il ne faut pas dépasser 5 gouttes d'HE pour 1 cuillère à café d'HV. Cependant, certaines HE peuvent être appliquées pures sur la peau, comme la lavande fine. (11)

La dilution (7) dépendra de l'action recherchée :

- 1% d'HE pour une action cosmétique
- 5% d'HE pour une action sur le système nerveux
- 10% d'HE pour une action musculaire, articulaire
- 30% d'HE pour une action antiparasitaire

Les sites d'applications privilégiés sont : le plexus solaire, les tempes, la zone occipitale, les poignets et la voute plantaire, car ce sont des zones très vascularisées et très innervées.

Il est préférable d'éviter les HE contenant des aldéhydes (HE de cannelle, HE de clou de girofle…) responsables d'allergie, et les HE contenant des furocoumarines (HE de *Citrus*) responsables de phototoxicité (7).

c. Voie respiratoire

Elle est très utilisée en cas d'affections broncho-respiratoires, ORL soit en diffusion dans la pièce, soit par inhalation humide ou sèche. Quelques gouttes d'HE peuvent être diffusées pendant 15 minutes toutes les heures. En cas d'inhalation humide, déposer 5 gouttes d'HE dans un bol d'eau frémissante et respirer le mélange pendant 10 minutes. En cas d'inhalation sèche, déposer 3-4 gouttes sur un mouchoir, sur les poignets ou dans un inhalateur. En cas de sensation de montée de stress ou bien de mal des transports, 2 gouttes d'HE de Niaouli ou d'HE Citron peuvent être déposées au niveau des poignets.

Cette voie d'administration est contre-indiquée chez le patient asthmatique et les patients de moins de 7 ans (pas avant 12 ans si inhalation humide) ! Attention, toutes les huiles essentielles ne sont pas diffusables. En effet, celles contenant des cétones ou des phénols comme l'HE de cannelle, l'HE de clou de girofle… ne devront pas être administrées par voie respiratoire. (7)

d. Autres voies

La voie vaginale et la voie rectale sont plus anecdotiques. En effet, les ovules et suppositoires sont peu fabriqués industriellement et peu d'officines se lancent dans ces préparations à base d'HE. La voie vaginale est utilisée en cas d'affections gynécologiques. La voie rectale est souvent utilisée en cas de pathologies broncho-pulmonaires.

iii. Précautions d'emploi

Les HE sont des « produits naturels » mais elles ne sont pas pour autant dénuées de danger. Des précautions d'emploi s'imposent. En effet, elles sont déconseillées chez la femme enceinte et allaitante et contre-indiquées chez l'enfant avant 30 mois. Chez l'enfant âgé de 30 mois à 7 ans, seules les HE contenant des esters, des oxydes et monoterpénols sont autorisées. De plus, avant 3 ans les HE riches en cétones sont contre-indiquées car elles sont à risque convulsif, de spasmes laryngés. (8)

Les HE ne doivent pas être injectées ni être appliquées dans les oreilles, sur les muqueuses nasales et ano-génitales, sur les paupières ou bien dans les yeux. En cas de projection oculaire, il est nécessaire de rincer avec quelques gouttes d'huile végétale. De plus, afin de limiter la toxicité des HE, il est essentiel de les diluer dans une huile végétale ou dans du miel, aussi bien pour la voie cutanée que pour la voie orale.

L'utilisation des HE est déconseillée chez les patients asthmatiques et épileptiques car elles peuvent déclencher des crises. Pour les personnes ayant des antécédents d'allergie, il est recommandé d'appliquer 1-2 gouttes d'HE dans le pli du coude afin de notifier l'apparition possible d'irritation dans les 15 minutes.

Les HE riches en coumarines sont contre-indiquées en cas de traitement par anticoagulants oraux car elles sont fluidifiantes. L'application cutanée des HE photosensibilisantes est déconseillée moins de 12h avant une exposition au soleil.

Il est important de respecter les recommandations, contre-indications, les voies d'administration et les doses prescrites relatives à chaque HE. En cas d'ingestion orale

accidentelle, le patient doit avaler de l'huile végétale ou du charbon afin de diluer l'HE. Puis, il faut contacter le centre antipoison.

iv. Toxicité des HE

Les HE dermocaustiques contiennent généralement des aldéhydes et des phénols. L'occlusion accentuera la toxicité. Pour éviter la rougeur et l'inflammation, il est préférable de ne pas appliquer les HE pures sur la peau ou les muqueuses. Par exemple, l'HE de moutarde ne doit pas être appliquée sur la peau. Quant à l'HE de Cannelle, il est nécessaire de la diluer à 10% et de limiter la surface d'application.

La phototoxicité survient chez les HE de Citrus, contenant des furocoumarines. Il est préférable d'attendre 12h après l'application cutanée avant de s'exposer de nouveau au soleil. Les diluer permet aussi de diminuer leur toxicité.

Les HE contenant des lactones ou des aldéhydes sont allergisantes, en particulier chez les patients ayant un terrain allergique. De plus, la mauvaise conservation des HE peut aboutir à la formation de molécules allergisantes, car oxydées. C'est le cas des HE riches en limonène. Les allergènes peuvent entrainer une hypersensibilité immédiate ou retardée, dans les 10-15 jours suivants l'application. Afin de limiter les risques d'allergie, il faut diluer l'HE, varier les sites d'applications et bien stocker les HE avec le bouchon fermé et à l'abri du soleil. Depuis le règlement CE n°1223/2009 (12), 26 substances allergisantes, dont celles contenues dans les HE, sont soumises à obligation d'étiquetage. Le limonène, l'eugénol, le géraniol, le cinnamaldéhyde et le citronellol apparaissent sur cette liste.

La neurotoxicité s'observent chez les HE à cétones, à oxydes terpéniques ou bien à salicylate de méthyle. En effet, les HE riches en cétones peuvent entrainer des troubles de la vision, des absences, des contractions musculaires involontaires voire une crise d'épilepsie. Les molécules les plus neurotoxiques sont le camphre, la thujone, la pinocamphone et la méthylnonycétone. Leur vente est réservée aux pharmaciens. De plus, afin de limiter le risque de convulsions, les industriels sont tenus de respecter des concentrations limites pour le camphre, l'eucalyptol et le menthol chez les enfants jusqu'à 6 ans. (13)

Les monoterpènes (limonène, pinène) peuvent entrainer une toxicité de l'appareil respiratoire par irritation de l'arbre broncho-pulmonaire, diminution du rythme respiratoire ou en déclenchant une hyperréactivité bronchique voire une crise d'asthme. Si l'HE est oxydée ou si le patient est aux âges extrêmes de la vie, alors le risque est plus important. Les HE par voie respiratoire peuvent donc déclencher un asthme pré-existant. Il est peu probable, à dose

thérapeutique que les HE favorisent l'apparition de l'asthme. Pour limiter la toxicité, la diffusion ou l'inhalation d'HE est déconseillée en cas d'asthme connun et/ou en présence d'enfant de moins de 6 ans. (7)

Les HE riches en phénols sont hépatotoxiques à doses importantes (500 à 1g/j). Il est donc important d'utiliser l'HE de thym à thymol ou à carvacrol sur une courte période si la dose est élevée. Usuellement, elles sont administrées avec une HE hépatoprotectrice.

Certaines HE sont néphrotoxiques. En effet, les monoterpènes ont un tropisme rénal. Si elles sont prises sur une longue période par VO, elles peuvent altérer la fonction d'épuration de l'organisme. Par exemple, l'HE de persil, riche en apiole, est néphrotoxique à dose thérapeutique. (14)

Certaines HE contiennent des molécules mutagènes. Par exemple, pour le méthylchavicol ou l'estragole présent dans l'HE de basilic, la dose acceptable est de 10 µg/kg/j. Or cette dose est déjà dépassée par notre alimentation. Sur une courte durée, on peut accepter pour un patient une dose de 0,5 mg/jour. (15)

II. L'estomac

A. Anatomie

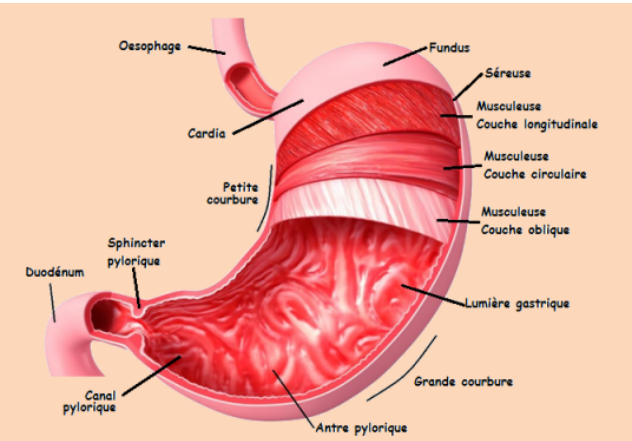


Figure 2 - Anatomie de l'estomac – Unisciel©

L'estomac fait suite à l'œsophage, au niveau du cardia, et est suivi par le duodénum, au niveau du pylore. C'est un organe majeur du système digestif car il permet la digestion en mélangeant les aliments aux sucs gastriques. L'estomac se divise en trois parties (figure 2) : le fundus, le corps et l'antre pylorique.

On distingue deux courbures dont la vascularisation diffère. La petite courbure est irriguée par les artères et veines gastriques alors que la grande est vascularisée par les artères et veines gastro-épiploïdes. La circulation veineuse est drainée dans la veine porte hépatique. (16)

On distingue aussi trois muqueuses différentes : la muqueuse cardiale, fundique et antro-pylorique. En fonction de la muqueuse en question les cellules présentes, leur disposition et leurs spécificités seront différentes.

B. Cellules gastriques

L'estomac possède de nombreuses cellules spécialisées.
Commençons tout d'abord par les cellules principales, elles sont petites et très nombreuses dans la muqueuse fundique. Elles produisent le pepsinogène, le précurseur de la pepsine, qui aide à dégrader les protéines alimentaires.

Les cellules pariétales sont aussi situées dans la muqueuse fundique. Elles sont volumineuses et sécrètent l'acide chlorydrique, HCl, indispensable à l'activation du pepsinogène en pepsine. Elles produisent également le facteur intrinsèque.

Localisée tout au long de la paroi stomacale, les cellules à mucus ont un rôle majeur de protection grâce à la sécrétion de mucus.

Au niveau des glandes pyloriques, on retrouve les cellules G aussi appelée les cellules neuroendocrines gastriques. Après la stimulation par le système parasympathique, elles produisent la gastrine. Cette dernière stimule les cellules pariétales.

Les cellules ECL (=entero-chromaffin like) sont présentes sur toute la paroi stomacale. Via la sécrétion d'histamine, elles stimulent la production d'HCl par les cellules pariétales.

C. Physiologie de la sécrétion acide

La sécrétion acide est divisée en trois phases distinctes (Figure 3).
Tout d'abord, la phase céphalique est liée à différents stimuli responsables de l'activation parasympathique. En effet, le fait de voir ou de sentir un bon repas stimule le nerf vague libérant ainsi de l'acétylcholine. Cette dernière va agir sur les cellules pariétales, principales et à mucus pour respectivement stimuler la sécrétion d'HCl, de pepsinogène et de mucus. Dans un second temps, elle stimulera aussi la libération de gastrine par les cellules G.

La présence de nourriture dans l'estomac va déclencher le réflexe de distension de l'estomac et entrainer une sécrétion réflexe de gastrine par les cellules G. La gastrine stimule les cellules principales et pariétales et donc la sécrétion acide. C'est la phase gastrique.

Enfin la présence de protéines alimentaires dans le duodénum va encore stimuler la sécrétion acide, c'est la phase intestinale. La motricité et la sécrétion de l'acidité gastrique sont inhibées par la libération d'hormones. La CCK (choléystokinine) inhibe la motricité alors que la sécrétion d'acidité gastrique est inhibée par la sécrétine et la somatostatine.

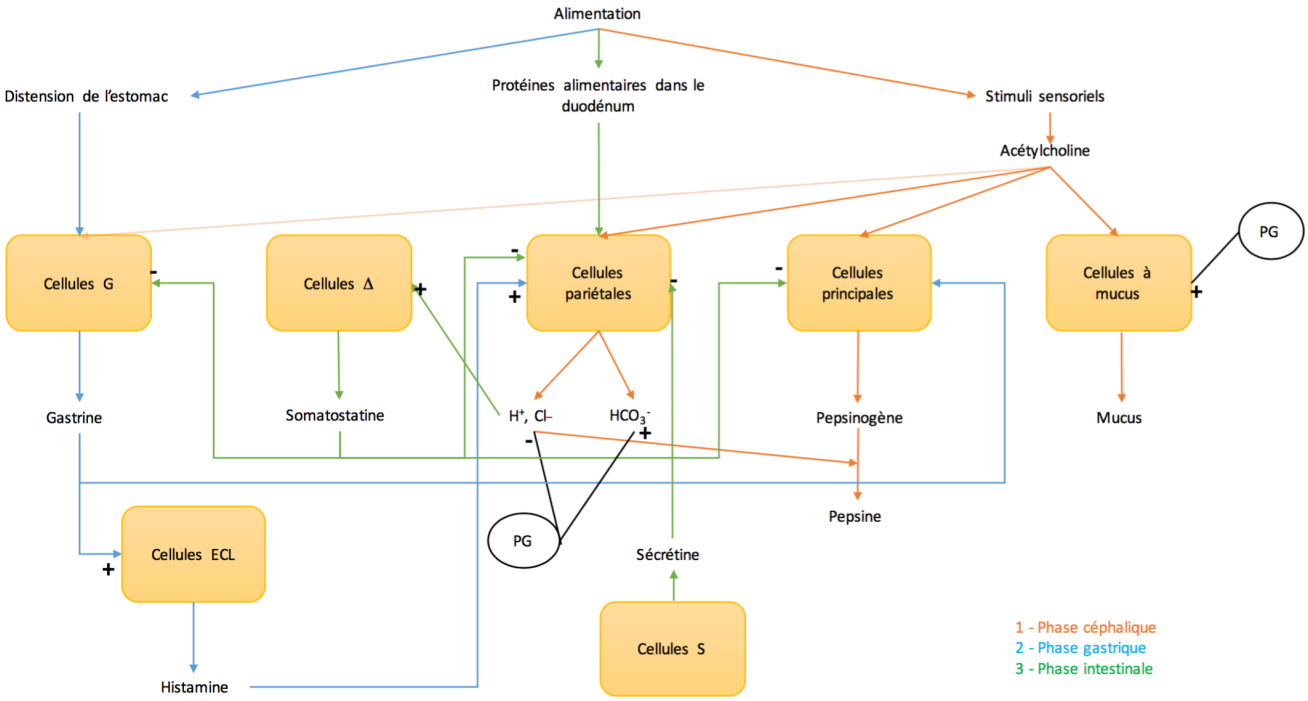


Figure 3 - Schéma illustrant les trois phases de la sécrétion gastrique

Les prostaglandines (PG) sont importantes dans la protection de l'estomac. En effet, elles stimulent la production d'ions HCO_3^-, du mucus et le flux sanguin gastrique. Elles bloquent la pompe K^+/H^+/ATPase inhibant ainsi la production de l'acidité et la transformation du pepsinogène en pepsine (17). La production des PG gastriques est inhibée par la prise d'AINS, limitant l'inflammation mais altérant aussi les mécanismes de protections de l'estomac et favorisant l'apparition de zones ulcérées.

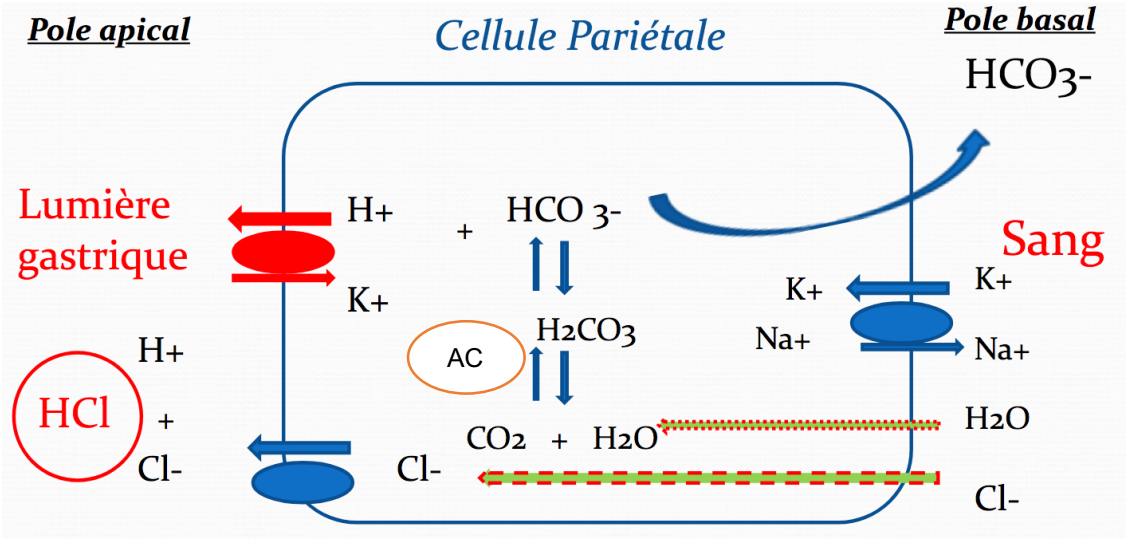


Figure 4 - Sécrétion de H^+ par la cellule pariétale – Dr Belloul©

Au sein de la cellule pariétale (figure 4), l'acide va être produit à partir du CO_2 et de l'H_2O grâce à l'intervention de l'anhydrase carbonique (AC). Il y aura formation d'ions H^+ et HCO_3^-. L'ion H^+ est pris en charge par la pompe à protons et est échangé par un ion K+. Cette pompe à proton est la cible des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).
L'ion HCO_3^- est libéré dans le liquide interstitiel en échange d'un ion Cl^-, qui formera ensuite du HCl au niveau de la lumière gastrique.

D. Ulcère gastrique

i. Définition

Selon l'abrégé d'hépato-gastro-entérologie, « l'ulcère gastrique (UG) se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique atteignant en profondeur la musculeuse ». Une gastrite est définie comme une « atteinte inflammatoire de la muqueuse de l'estomac ». Un ulcère peut donc être la résultante d'une gastrite. (17)

Un ulcère et une gastrite font suite à un déséquilibre entre les mécanismes de défense et les facteurs agressifs, la sécrétion acide. Les facteurs protecteurs de l'estomac sont la barrière de mucus, la sécrétion de bicarbonates afin diminuer l'acidité, la synthèse des phospholipides, l'épithélium de surface et le flux sanguin muqueux. Les prostaglandines stimulent les mécanismes de protection. C'est une pathologie évolutive et récidivante qui est peu fréquente avant 40 ans. (17) (18)

ii. Symptômes

Les patients ressentent une brulure ou une crampe dans la région épigastrique, sans irradiation. L'ulcère gastrique peut aussi se traduire par une sensation de faim douloureuse. Les patients souffrent aussi des reflux gastriques, une douleur ascendante rétro-sternale. La douleur est soulagée par la prise alimentaire ou d'anti-acide. Les symptômes apparaissent 1-4h après la prise des repas. Des troubles digestifs peuvent aussi être associés, tels que des nausées, vomissements.

L'hémorragie digestive est la complication la plus fréquente. Le risque est augmenté si le patient est sous traitement anti-inflammatoire, anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. Si la perte de sang est abondante, le patient pourra souffrir d'anémie.
La perforation digestive reste très rare, mais son risque est fortement accru en cas de traitement par des AINS. Le patient ressentira une douleur intense, d'installation brutale puis diffuse. Cette douleur peut être accompagnée de fièvre, nausées et vomissements. Cette complication contre-indique ensuite la prise d'AINS. (18)

iii. Etiologies

C'est une pathologie multifactorielle qui fait intervenir l'âge, la génétique, l'alimentation… Toutefois, les AINS et *Helicobacter pylori* sont les causes les plus fréquentes d'ulcères gastriques. Les AINS en inhibant la production de prostaglandines au niveau stomacal vont diminuer la synthèse du mucus gastroprotecteur.
H. pylori, une bactérie que l'on retrouve dans l'estomac, peut être responsable d'une gastrite chronique. Il est donc indispensable de l'éradiquer car elle expose à un risque de cancer de l'estomac. (18)

La consommation d'alcool est aussi une des causes de gastrites. En effet, l'alcool dissout le mucus et diminue le flux sanguin gastrique ainsi que le taux endogène de GSH. Il Augmente la perméabilité vasculaire, l'ischémie tissulaire et le stress oxydant. Par ces actions, l'alcool déséquilibre la balance entre les facteurs protecteurs et agressifs de l'estomac.

iv. Diagnostic

Le gastro-entérologue, sous anesthésie locale ou générale, réalise une endoscopie digestive afin d'observer la muqueuse digestive. Il pourra alors localiser l'ulcère et réaliser des biopsies pour mettre en évidence la possible présence d'*H. pylori*. (18)

v. Traitements

En cas de gastrite, il est recommandé en première intention d'avoir recours aux topiques gastriques : les anti-acides et les alginates. Les anti-acides, tels que le Xolam©, neutralisent l'acidité en augmentant le pH gastrique. Ils agissent rapidement et n'ont pas d'action cicatrisante. Les alginates, tels que le Gaviscon©, s'opposent mécaniquement au reflux gastrique en formant un film surnageant au niveau du contenu gastrique. Un intervalle de 2h avec toutes prises alimentaires ou médicamenteuses est nécessaire afin que leur assimilation ne soit pas perturbée par l'alginate. (19)

Les anti-ulcéreux anti-sécrétoires sont les antihistaminiques H_2 (anti-H_2) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ils ont une action cicatrisante. Les anti-H_2, tels que la ranitidine, sont de moins en moins utilisés. Ils diminuent la sécrétion acide en inhibant les récepteurs à l'histamine. Les IPP, tels que l'oméprazole, bloquent irréversiblement la pompe $H^+/K^+/ATP_{ase}$. L'action cicatrisante des IPP est supérieure à celle des anti-H_2. (19)

En cas de biopsie positive à *H. pylori*, la mise en place d'un traitement antibiotique est indispensable.

vi. Les règles hygiéno-diététiques

Afin de limiter les symptômes, quelques règles hygiéno-diététiques sont indispensables à suivre. Quelques conseils alimentaires sont à respecter comme le fait d'éviter les repas trop copieux, surtout le soir, les plats épicés ou encore la consommation de boissons gazeuses, alcoolisées ou caféinées.

Des conseils de posture peuvent aussi diminuer l'intensité des symptômes. Il est recommandé de ne pas se pencher en avant, de surélever la tête du lit, d'attendre 1h après le diner avant d'aller se coucher et d'éviter les ceintures trop serrées. De plus, il est important de lutter contre le surpoids pour éviter les RGO.

E. Helicobacter pylori

i. Présentation d'H. pylori

Helicobacter pylori est une bactérie GRAM négatif microaérophile, spiralée et mobile grâce à ses 5 à 6 flagelles. C'est l'une des seules bactéries à survivre dans un environnement aussi acide grâce à son activité uréasique. En effet, cette enzyme transforme l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniaque afin de neutraliser l'acidité gastrique. La bactérie peut s'ancrer à la paroi stomacale grâce aux adhésines. CagA (cytotoxine associé au gène A) et VacA (cytotoxine vacuolisante A) sont les principaux facteurs de virulence d'*H. pylori*. Les Cag sont responsables des lésions inflammatoires en s'immisçant dans les jonctions intercellulaires et en produisant de l'IL-8. Les patients souffrant d'ulcères graves ou de carcinomes sont souvent infectés par les cytotoxines CagA et VacA. (20)

La transmission est interhumaine et peut être oro-fécale, oro-orale et gastro-orale. C'est très souvent pendant l'enfance que se fait la contamination. La transmission est favorisée par de mauvaises conditions sanitaires et la promiscuité. (20)
L'infection à *H. pylori* est retrouvée dans plus de 90% des ulcères gastro-duodénaux. C'est l'une des premières causes de cancer dans le monde. (18)

Le diagnostic est réalisé à partir des biopsies prélevées lors de l'endoscopie. Un test rapide à l'urée, un examen histologique, des mises en cultures et des PCR sont effectués. (18)

ii. Traitement

Le GEFH, groupe d'études français des *Helicobacter*, recommande en premier lieu d'orienter les traitements en fonction des résultats de culture et de l'antibiogramme.

Traitement orienté →

Trithérapie 14 jours : IPP + 2 ATB

Rabéprazole 20mg ou Esoméprazole 40mg - 2f/j

Amoxicilline 1g 2 f/j

Souche clarithromycine sensible → Clarithromycine 500mg 2f/j

Souche clarithromycine résistante + quinolone sensible → Lévofloxacine 500mg 2f/j

Souche clarithromycine résistante + quinolone résistante → Métronidazole 500mg 2f/j

Traitement probabiliste →

Quadrithérapie bismuthée 10 jours : IPP + 2 ATB + Bismuth

Pylera : bismuth (140mg) + métronidazole (125mg) + tétracycline (125mg) → 3 gélules 4f/j

Oméprazole 20mg 2f/j

Quadrithérapie concomitante 14 jours : IPP + 3 ATB

Amoxicilline 1g 2 f/j

Clarithromycine 500mg 2f/j

Métronidazole 500mg 2f/j

Rabéprazole 20mg ou Esoméprazole 40mg - 2f/j

Dans tous les cas, il est recommandé d'effectuer un contrôle de l'éradication *d'H. pylori* systématiquement après le traitement car ce dernier n'est pas efficace à 100%. Le contrôle est réalisé grâce à un test respiratoire, l'Hélikit, qui détecte l'activité uréasique de la bactérie. Il est exécuté au laboratoire d'analyses médicales, chez un patient à jeun depuis la veille. La personne testée reçoit par voie orale une solution d'urée marquée au carbone C^{13}. L'air expiré est analysé afin de détecter la présence en CO_2 marqué, signe de la présence *d'H. pylori*. Le contrôle de l'éradication est réalisé au moins 4 semaines après la fin de l'antibiothérapie et 2 semaines après la fin d'un traitement par antisécrétoires. (18)

Il est important de rappeler au patient que l'observance est indispensable pour une efficacité optimale. En cas de grossesse ou d'allaitement, le traitement est reporté car ce n'est pas un traitement d'urgence.

F. Tests utilisés dans les différentes études

i. Etude de l'action gastroprotectrice

Les ulcères peuvent être induits par ingestion d'éthanol, d'indométacine, d'HCl/EtOH ou par injection d'acide acétique dans la sous-muqueuse de l'estomac.
L'éthanol et HCl/EtOH sont agressifs car ils diminuent le flux sanguin muqueux de l'estomac et sont responsables de l'apparition de pétéchies, nécroses et hémorragies. Par l'attaque des cellules à mucus, la production du mucus gastroprotecteur est fortement réduite. L'éthanol est aussi responsable d'une surproduction de radicaux libres notamment par la diminution de synthèse des enzymes anti-oxydantes et l'augmentation de la peroxydation lipidique.

L'indométacine est un AINS et va donc inhiber la synthèse des prostaglandines en bloquant la COX 1. Les prostaglandines endogènes régulent le flux sanguin muqueux, la prolifération des cellules épithéliales, la sécrétion de bicarbonates et du mucus. L'estomac sera donc moins résistant aux facteurs agressifs.
L'injection d'acide acétique dans la sous-muqueuse est un modèle pour illustrer les ulcères chroniques et pour dépister les substances curatives.

L'aire lésionnelle, en mm^2, le pourcentage d'inhibition ou de gastroprotection sont mesurés pour déterminer l'impact anti-ulcéreux du traitement testé. La cimétidine, la carbénoxolone, et les IPP, tels que l'oméprazole et le lansoprazole, sont utilisés comme témoins positifs.
Après ligature pylorique, le pH, le volume de sécrétion gastrique et l'acidité totale sont estimés. Les taux de mucus et en groupes SH non protéiques sont évalués par spectrophotométrie. Le taux en PGE2 est déterminé, en présence ou non d'AINS, car un taux important est synonyme de la production de mucus gastroprotecteur.
Afin de déterminer si le mécanisme d'action dépend de NO ou des groupes SH, L-NAME et NEM, respectivement des inhibiteurs de la NO synthétase et des groupes SH, sont utilisés.

ii. Etude de l'action anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire est recherchée par l'intermédiaire de différents modèles. L'œdème de la patte de rat est induit par une injection sous-cutanée de carraghénine, dextran, histamine ou d'acide arachidonique. Certaines études utilisent le test de l'œdème auriculaire par application unique ou multiple d'huile de croton. La différence entre le volume du groupe recevant une solution saline et le volume du groupe recevant le produit étudié met en évidence l'effet anti-inflammatoire de ce dernier. Elle peut aussi être mise en évidence par l'induction d'une péritonite par les carraghénanes.

L'implantation de boule de coton en sous-cutané permet d'induire un granulome. La différence de poids de la boule de coton, du granulome humide et sec sont comparés afin d'estimer l'action anti-inflammatoire du composé testé.

Certaines cytokines comme l'IL-6 et le TNF-α peuvent être dosées car leur diminution met en évidence l'action anti-inflammatoire du composé étudié. Le TNF-α est une cytokine pro-inflammatoire car elle stimule l'infiltration des neutrophiles et l'activation de Nf-κB en amplifiant sa propre production. Nf-κB est est un régulateur de la transcription des gènes impliqués dans l'inflammation. L'IL-6 permet l'activation des neutrophiles, des macrophages et lymphocytes sur le site lésé et est responsable de l'explosion oxydative et de la production de métabolites cytotoxiques. L'IL-10 supprime la réponse inflammatoire en inhibant la production de cytokines inflammatoires.

iii. Etude de l'action antibactérienne

La CMI, concentration minimale inhibitrice, et la zone d'inhibition sont des critères de choix pour déterminer l'action antibactérienne. La zone d'inhibition est déterminée en mm sur une gélose inoculée par *H. pylori*. Le composé testé est déposé sur un disque au milieu de la boite de pétri.

Afin de déterminer la CMI, il est nécessaire de réaliser une dilution du composé à étudier. Ces dilutions sont incorporées en gélose et ensemencées en *H. pylori*. La CMI est la concentration la plus faible pour laquelle il n'y aura pas de croissance bactérienne visible à l'œil nu.

iv. Etude de l'action antalgique in vivo

Le test de résistance prend en compte le nombre de convulsions sur un intervalle de 20 minutes après une injection d'acide acétique à un animal.

Le nombre de coups de langue suite à une injection de glutamate, formol ou capsaïcine est aussi une manière de déterminer le potentiel antalgique d'une substance.

Le test de la plaque chauffante prend en compte le temps de latence avant que l'animal fasse un mouvement de recul afin de mettre en évidence l'action antidouleur.

En effet, plus le nombre de convulsions ou de coups de langue sont faibles et plus le composé est antalgique. Il en est de même si le temps de latence est important.

v. Etude de l'action anti-oxydante

Les paramètres anti-oxydants souvent testés sont : GSH, GR, GPx, SOD, la catalase, la peroxydation lipidique et le test au DDPH.

Le GSH est la forme réduite du glutathion et intervient dans de nombreuses réactions d'élimination des espèces radicalaires lui conférant un potentiel anti-oxydant. La GR, glutathion réductase, permet l'obtention du GSH. La GPx, glutathion peroxydase, est une enzyme anti-oxydante qui prévient la peroxydation lipidique et piège les radicaux libres.

La SOD, superoxyde dismutase, catalyse l'élimination de l'élimination des radicaux libres en favorisant le passage de l'anion superoxyde $O2^{\circ -}$ en oxygène et en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est oxydé en oxygène par la catalase afin de protéger nos tissus. La peroxydation lipidique est souvent estimée grâce au dosage du malondialdéhyde (MDA).

Le test au DDPH est régulièrement utilisé afin de mettre en évidence le potentiel anti-radicalaire d'un composé par la réduction du DDPH° en DPPH-H. L'appréciation de l'activité est réalisée par spectrophotométrie UV.

III. HE ayant une action dans le traitement des ulcères

Tout d'abord, j'ai commencé par étudier les HE à action gastroprotectrice recensées dans un article scientifique rédigé par Rozza et Pellizzon en 2012 (21). Cette revue regroupait 14 HE. J'ai donc étudié la bibliographie scientifique citée mais j'ai aussi fait mes propres recherches Pubmed sur ces HE et leur composé principal avec les mots clefs suivants : « stomach, gastric, peptic ulcer, peptic, *Helicobacter pylori* ». Etant donné que la plupart des HE mentionnées ne sont pas couramment usitées en France, j'ai réalisé un tableau d'équivalence basé sur leur composé principal (Annexe 2). Evidemment des recherches supplémentaires sur les HE remplaçantes sont nécessaires car l'action gastroprotectrice du composé principal peut être inhibée par les autres molécules composants l'HE.

Ensuite, j'ai recherché les HE et les composés naturels ayant fait l'étude d'articles scientifiques pour leur action anti-*Helicobacter pylori*. Elles sont nombreuses et sont une thérapeutique indispensable face à l'antibiorésistance.

Etant donné que les patients font de plus en plus de recherches par eux même, j'ai également consulté les données grand public concernant le traitement des gastrites, brûlures d'estomac et d'*Helicobacter pylori* par des HE. J'ai ensuite effectué des recherches sur Pubmed et Google Scholar afin de déterminer si l'action des HE citées était prouvée.

Les sites internet consultés sont les suivants :

- Aroma-zone
- Myrtea formation

- Compagnie des sens
- Olyaris
- Doctissimo
- Medisite…

Par manque de place, les HE mentionnées ont ensuite été triées dans un tableau en fonction de leurs actions prétendues et avérées en annexe 3.

A. HE gastroprotectrices selon Rozza et Pellizzon

i. Baccharis dracunculifolia DC

Le nérolidol, composé principal de l'HE de vassoura sera aussi évoqué dans cette partie.

Noms vulgaires : Vassoura, alecrim do cerrado

Famille : Asteraceae

Description botanique (22) : Plante brésilienne, à l'origine de la production de miel et de propolis verte. C'est un arbuste vivace, pouvant atteindre 2m de haut. Ses feuilles sont lancéolées à épis alternés.

Figure 5 - *Baccharis dracunculifolia* – Echeverria©

Organe distillé : Feuilles – Hydrodistillation

Principaux composés de l'huile essentielle (>5%)(14) :

- Nérolidol : 20 – 30 %
- β-pinène : 3,8 – 22 %
- (+) – Limonène : 4,7 – 18 %
- α-pinène : 1,2 – 16,5 %
- Globulol : 2,5 – 14,5 %
- Spathulénol : 2,6 – 10%

Propriétés :

- Action antibactérienne (22)
- Action antifongique (22)
- Antiulcéreuse (23)

Précautions d'emploi et effets indésirables :

Les composés de l'HE de *B. dracunculifolia* (14) sont peu toxiques et ne possèdent pas d'action cancérigène.

Etudes concernant l'HE de vassoura et sur le Nérolidol :

Deux études pré-cliniques *in vivo* (tableaux 2 et 3), ont cherché à démontrer le potentiel gastroprotecteur de l'HE de Vassoura et du nérolidol, son composé principal, administrés par VO, suite à des ulcérations induites par l'éthanol et l'indométacine.

Massignani (23), en 2009 (tableau 2), démontre que dans un modèle d'ulcérations induites par l'indométacine, l'HE de Vassoura est 4 fois plus efficace que la cimétidine. Cependant, si elles sont induites par l'éthanol, l'oméprazole est significativement plus efficace.

Klopell (24), en 2007 (tableau 3), met en évidence l'action gastroprotectrice du nérolidol. Cependant, ce composé est 8 fois moins efficace que l'oméprazole suite à des ulcérations induites par l'éthanol et 2,5 fois moins efficace que la cimétidine quand les ulcérations sont induites par l'indométacine.

Ils ont significativement diminué les aires lésionnelles. Le potentiel gastroprotecteur de l'HE est donc lié en partie à la présence de nérolidol qui diminue le volume de sécrétions gastriques, l'acidité totale et augmente le pH, dès 50 mg/kg, après ligature pylorique et administration des composés par voie intra-duodénale. L'HE de Vassoura semble plus efficace que le nérolidol seul dans la prévention des ulcérations induites, probablement la résultante d'une action synergique entre les différents composés de l'HE.

Tout de même, l'HE utilisée par Massignani présente une faible teneur en α-pinène, β-pinène et limonène, en comparaison aux normes indiquées ci-dessus. Celle utilisée par Klopell mentionne uniquement la teneur en nérolidol, le composé principal. Cependant, les HE utilisées dans les études pré-cliniques ci-dessus possèdent une forte proportion en nérolidol.

L'HE de Vassoura n'est pas courante dans les officines françaises. Toutefois, son composé principal, le nérolidol est retrouvé dans des HE plus accessibles comme l'HE de Niaouli CT nérolidol ou bien dans l'HE de Bois de Siam.

Tableau 2 – D'après : Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats – Massignani et al., 2009 (23)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Baccharis dracunculifolia Obtenue par hydrodistillation des feuilles	Rats (n=6)	**Ulcères induits par l'éthanol :** Administration par VO : - Solution saline - Oméprazole (30 mg/kg) - HE de *Baccharis dracunculifolia* (50/250/500 mg/kg) 1h après, administration d'éthanol absolu puis sacrifice l'heure suivante. Détermination de l'aire lésionnelle totale, du %lésé et d'un score pour chaque lésion : - I : Aire lésionnelle < 1 mm^2 - II : Aire lésionnelle 1-3 mm^2 - III : Aire lésionnelle > 3 mm^2 Puis mesure du l'indice d'ulcère = 1 x (nb d'ulcères stade I) + 2 x (nb d'ulcères stade II) + 3 x (nb d'ulcères stade III), et du $\%\text{guérison} = 100 - \frac{IU_{ttm}}{IU_{solution\ saline}} \times 100$ **Ulcères induits par l'indométacine :** Idem sauf que l'oméprazole est remplacé par de la cimétidine (100 mg/kg). Puis 1h après, administration par VO de l'indométacine (100 mg/kg) et sacrifice 4h après. **Détermination de la sécrétion gastrique :** Ligature pylorique puis administration par voie i.p : - Solution saline - Cimétidine (100 mg/kg) - HE de *Baccharis dracunculifolia* (50/250/500 mg/kg) Puis sacrifice 4h après et mesure du volume du suc gastrique, du pH et de l'acidité totale. **Toxicité aigue :** 5 rats reçoivent une dose unique de 2000 mg/kd d'HE. Observation pendant 14 jours.	**Ulcères induits par l'éthanol et l'indométacine :** Method / Treatment (p.o.) / Dose (mg/kg) / Area total of lesion (mm^2) / % of area lesion / Ulcer index / Inhibition (%) Ethanol: Control – 229.55 27.0 113.02 ± 13.42 – Omeprazole 30 48.00[a] 2.74[a] 31.14 ± 2.22[a] 72.44 EO *B. dracunculifolia* 50 35.73[a] 4.33[a] 64.65 ± 3.70[a] 42.79 250 12.85[a] 1.81[a] 61.35 ± 6.83[a] 45.70 500 2.88[a] 0.33[a] 43.38 ± 3.53[a] 61.61 Indomethacin: Control – 21.67 2.94 36.33 ± 7.81 – Cimetidine 100 7.42[a] 102[a] 21.00 ± 7.61[a] 42.19 EO *B. dracunculifolia* 50 2.12[a] 0.25[a] 7.55 ± 2.71[a] 79.91 250 1.87[a] 0.29[a] 8.33 ± 3.93[a] 77.07 500 1.57[a] 0.18[a] 9.00 ± 3.24[a] 75.22 Diminution significative et concentration dépendante de l'aire lésionnelle, en présence d'HE dans les deux méthodes. L'indice d'ulcère et le % d'inhibition sont fortement diminués en présence d'HE, mais les diminutions ne sont pas concentration dépendante dans l'ulcération induite par l'indométacine. **Détermination de la sécrétion gastrique :** Treatment / Dose (mg/kg) / Volume (mL) / pH / [H⁺] mEq/l/4h) Control – 3.51 ± 0.25 1.55 ± 0.12 114.99 ± 13.51 Cimetidine 100 0.71 ± 0.14[a] 3.38 ± 0.06[a] 28.40 ± 1.12[a] Essential oil 50 0.67 ± 0.11[a] 3.04 ± 0.08[a] 44.07 ± 4.09[a] 250 0.42 ± 0.08[a] 3.69 ± 0.10[a] 59.32 ± 1.73[a] 500 0.23 ± 0.06[a] 3.64 ± 0.14[a] 56.12 ± 4.31[a] Diminution significative de la sécrétion gastrique et de l'acidité totale et augmentation du pH à partir de posologies inférieures à la cimétidine. **Toxicité aigue :** DL_{50} > 2000 mg/kg

Tableau 3 - D'après : Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC. – Klopell et al., 2007 (24)

HE + Composé	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Baccharis dracunculifolia Obtenue par hydrodistillation des feuilles **Nérolidol** Obtenu par synthèse	Rats	**Action gastroprotectrice de l'HE de *Baccharis dracunculifolia* :** Administration par VO : - Solution saline - Oméprazole (30 mg/kg) - HE de *Baccharis dracunculifolia* (50/250/500 mg/kg) 1h après, administration d'éthanol absolu puis sacrifice l'heure suivante. Détermination de l'aire lésionnelle totale, du %lésé et d'un score pour chaque lésion : - I : Aire lésionnelle < 1 mm^2 - II : Aire lésionnelle 1-3 mm^2 - III : Aire lésionnelle > 3 mm^2 Puis mesure du l'indice d'ulcère = 1 x (nb d'ulcères stade I) + 2 x (nb d'ulcères stade II) + 3 x (nb d'ulcères stade III), et du $$\%\text{guérison} = 100 - \frac{IU_{ttm}}{IU_{solution\ saline}} \times 100$$ **Action gastroprotectrice du Nérolidol – modèle EtOH :** Idem mais administration de nérolidol à 50/250/500 mg/kg. **Action gastroprotectrice du Nérolidol – modèle AINS :** Administration de nérolidol à 50/250/500 mg/kg puis administration par VO d'indométacine (100 mg/kg). Sacrifice 4h après et détermination des mêmes paramètres que précédemment.	**Action gastroprotectrice de l'HE de *Baccharis dracunculifolia* :** Treatment (p.o.) / Dose [mg/kg] / Total area of lesion [mm^2] / % of lesion area / Ulcer lesion index / Curative ratio (%) Control – 229.55 27.0 113.02 ± 13.42 – Omeprazol 30 48.00* 2.74* 31.14 ± 2.22* 72.44 EO 50 35.73* 4.33* 64.65 ± 3.70* 42.79 250 12.85* 1.81* 61.35 ± 6.83* 45.70 500 2.88* 0.33* 43.38 ± 3.53* 61.61 Diminution significative de l'aire lésionnelle et augmentation significative du %guérison en présence d'HE de *Baccharis dracunculifolia*. **Action gastroprotectrice du Nérolidol – modèle EtOH et AINS :** Method / Treatment (p.o.) / Dose [mg/kg] / Total area of lesion [mm^2] / % of lesion area / Ulcer lesion index / Curative ratio (%) Ethanol Control – 53.26 ± 11.78 7.70 ± 2.54 22.80 ± 3.39 – Omeprazol 30 11.40 ± 2.23* 1.21 ± 0.22* 11.20 ± 0.96* 50.87 Nerolidol 50 30.08 ± 12.67 3.29 ± 1.26 15.00 ± 4.69 34.20 250 8.76 ± 1.99* 1.32 ± 0.31* 10.80 ± 1.91* 52.63 500 1.41 ± 0.91* 0.24 ± 0.15* 2.82 ± 1.59* 87.63 Indomethacin Control – 17.19 ± 3.93 3.12 ± 0.62 19.60 ± 1.28 – Cimetidine 100 6.17 ± 0.97* 1.11 ± 0.18* 10.40 ± 2.58* 46.93 Nerolidol 50 7.18 ± 3.64 1.11 ± 0.63 12.80 ± 1.39 34.69 250 6.50 ± 1.92* 1.07 ± 0.28* 11.60 ± 1.96* 40.80 500 4.66 ± 1.00* 0.97 ± 0.26* 9.60 ± 1.36* 51.02 Diminution significative de l'aire lésionnelle et augmentation significative du %guérison en présence de nérolidol. Ce dernier est plus efficace en cas d'ulcérations induites par l'éthanol.

ii. *Carlina acanthifolia All.*

Noms vulgaires (25) : Carline à feuilles d'acanthe, carline artichaut, chardon baromètre, chardousse, cardabelle…

Figure 6 - *Carlina acanthifolia* - Inventaire nationnal

Famille : Asteraceae

Description botanique (26) : Plante bisannuelle, avec de grandes feuilles en rosettes et de gros capitules.

Organe distillé : Racines – Hydrodistillation

Principaux composés de l'huile essentielle (>5%) (27) :

- Oxyde de carline : 91,5 %

Précautions d'emploi et effets indésirables :

Aucune donnée.

Propriétés (28) :

- Antibactérienne, antifongique

Etude concernant l'HE de *Carlina acanthifolia* :

En 2007, une étude préclinique *in vivo* menée par Dordevic (tableau 4) (28), démontre le potentiel anti-inflammatoire, antiulcéreux et anti-oxydant de l'HE de carline à feuille d'acanthe suite à des œdèmes, ulcérations et stress oxydant induits lorsqu'elle est administrée par voie orale.

L'HE de carline à feuille d'acanthe possède une action anti-inflammatoire quasiment 8 fois plus importante que celle de l'indométacine suite à une œdème induit par le carraghénane. De plus, l'action anti-ulcéreuse de l'HE est 30 fois supérieure à celle de la ranitidine suite à des ulcérations induites par l'éthanol.

La concentration inhibant 50% de l'oxydation induite (IC_{50}) de l'HE de carline à feuilles d'acanthe est de 13,66 µl/ml suggérant une forte action anti-radicalaire. Cette action est liée à l'oxyde de carline.

L'HE de Carline à feuille d'Acanthe ou les HE riches en oxyde de carline ne sont pas faciles à trouver dans les officines françaises.

Tableau 4- D'après : Antimicrobial, anti-inflammatory, anti-ulcer and anti-oxidant activities of *Carlina acanthifolia* root esssential oil. – Dordevic et al., 2007 (28)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Carlina acanthifolia Obtenue par hydrodistillation des racines	Rats	**Action anti-inflammatoire :** Administration par VO : - Solution saline - Indométacine (8 mg/kg) - HE de *Carlina acanthifolia* pure (0,25/0,5/1 mg/kg) - HE de *Carlina acanthifolia* diluée à 10% (0,25/0,5/1 mg/kg) 1h après injection intra-plantaire de solution saline (à gauche) ou de carraghénane (à droite). Sacrifice 3h après puis pesée des deux pattes. $\%AI = \frac{k-e}{k} \times 100$ k = différence de poids dans le groupe témoin e = différence de poids dans le groupe traité **Action antiulcéreuse :** Administration par VO : - Solution saline - Ranitidine (20 mg/kg) - HE de *Carlina acanthifolia* pure (0,25/0,5/1 mg/kg) - HE de *Carlina acanthifolia* diluée à 10% (0,25/0,5/1 mg/kg) 1h après, administration d'éthanol absolu et sacrifice l'heure suivante. Puis estimation d'un score lésionnel en fonction du nombre de lésions, de leur taille, des pétéchies ou hémorragies. **Action anti-oxydante :** <u>Chromatographie sur couche mince :</u> Dépôt de 30 µL d'HE de *Carlina acanthifolia* sur deux plaques de CCM. Révélation par pulvérisation de vanilline + Acide sulfurique ou de DDPH pour savoir quels sont les composés actifs <u>Test au DDPH :</u> Ajout du réactif dans les aliquotes d'HE pure à différentes concentrations (2 à 40 µL). Mesure de l'absorbance.	**Action anti-inflammatoire :** Essential oil concentration (%, v/v)[a] / Dose (ml/kg p.o.) / Anti-inflammatory effect (%) 100: 1.00 — 64.46 ± 12.13; 0.50 — 61.22 ± 10.72; 0.25 — 49.08 ± 10.88 10: 1.00 — 57.11 ± 11.65; 0.50 — 54.65 ± 8.82; 0.25 — 40.91 ± 6.22 Indomethacin[b]: 8 — 73.38 ± 39.23 Action anti-inflammatoire significative, supérieure à celle de l'indométacine, et concentration dépendante. **Action antiulcéreuse :** Essential oil concentration (%, v/v)[a] / Dose (ml/kg p.o.) / Gastric damage score[b] 100: 1.00 — 1.15 ± 0.78; 0.50 — 2.00 ± 1.77; 0.25 — 2.50 ± 1.51 10: 1.00 — 3.50 ± 2.06; 0.50 — 4.00 ± 2.76; 0.25 — 3.85 ± 2.27 Ranitidine[c]: 20 mg/kg p.o — 1.77 ± 1.08 Action significative de l'HE, elle est supérieure à celle de la Ranitidine si l'HE est utilisée pure à 1mL/kg. **Action anti-oxydante :** Essential oil concentration (µl/ml) / Inhibition (%) DPPH 0.50 — – 1.25 — 7.98 ± 1.90 2.50 — 14.19 ± 1.01 5.00 — 20.74 ± 1.16 10.00 — 38.70 ± 1.35 15.00 — 53.94 ± 2.78 20.00 — 61.94 ± 0.47 L'oxyde de carline est principalement responsable de l'action anti-oxydante de l'HE de *Carlina acanthifolia*, c'est aussi son composé principal. L'IC_{50} est de 13,6 µL/mL.

iii. *Casesaria sylvestris Sw.*

Nom vulgaire : Guaçatonga

Famille : Salicaceae

Description botanique : Arbuste vivace originaire de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud, mesurant de 4-6m de hauteur.

Figure 7 - *Casesaria sylvestris* - Inventaire nationnal du patrimoine naturel©

Organe distillé : Feuilles – Hydrodistillation

Principaux composés de l'huile essentielle (>5%)(29) (30)

- Bicylogermacrène : 29,4 - 40,9 %
- β-Caryophyllène : 9,2 - 13,8 %
- Spathulénol : 2,4 - 12,6%
- β-Acoradiène :0 - 20,8 %
- δ-cadinène : 0 – 10,03 %
- Thujopsène : 0 - 5,2%

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), seul le caryophyllène possède des données de sécurité. Ce dernier est un léger allergisant cutané et n'est ni toxique, ni mutagène.

Propriétés (29) :

- Anti-inflammatoire, antiulcéreuse

Etudes concernant l'HE de *Casesaria sylvestris* :

Grâce à une étude préclinique *in vivo*, Esteves (2005) (tableau 5) (29), met en évidence les potentiels anti-inflammatoire et antalgique et antiulcéreux de l'HE de Guaçatonga administrée par VO. En effet, au bout de 4h l'œdème de la patte, induit par la carraghénane, est de la même épaisseur s'il est traité par l'HE ou par l'indométacine. Cependant pour obtenir ce résultat, la concentration en HE est multipliée par 12. L'HE n'a pas d'action anti-inflammatoire suite à un œdème induit par du dextran. Son action anti-inflammatoire passe donc très probablement par la voie des COX.

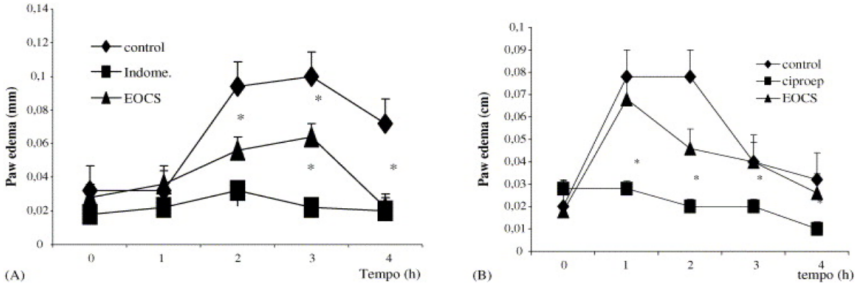
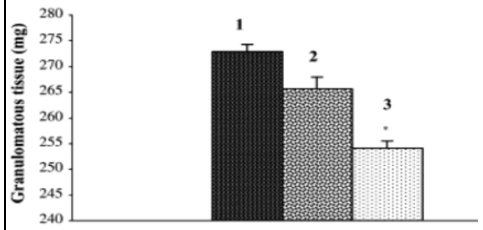
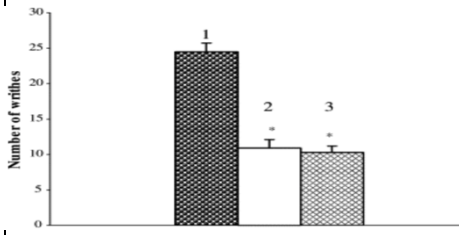
L'HE de guaçatonga a une action antalgique suite à une injection d'acide acétique, cependant sa concentration est 12 fois plus importante que celle de l'indométacine.

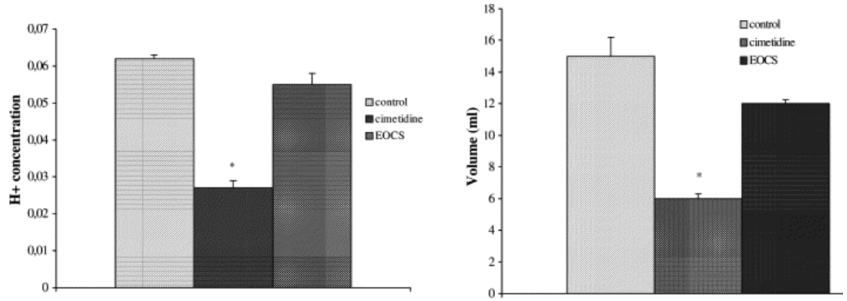
L'HE de guaçatonga n'inhibe que très faiblement la formation du granulome. En effet, son action est similaire à celle de la déxaméthasone mais la concentration en HE est 6000 fois plus importante !

L'HE possède une action très significative sur l'ulcère induit par le stress (résultats non présentés dans le tableau suivant), mais son action ne passe par la diminution du pH ou par la diminution du volume de sécrétion. En effet, elle ne possède pas d'action anti-sécrétoire significative.

Une étude, dirigée par Sposito en 2019 (30), met en évidence l'activité anti-*Helicobacter pylori,* sur une souche standardisée (ATCC 43504) par détermination de la CMI, de l'HE guaçatonga. Elle est de 125 mg/mL et déterminée pour des concentrations allant de 7,81 à 1000 mg/mL. En comparaison, la CMI obtenue pour l'amoxicilline est de 0,007 mg/mL pour des concentrations variant de 0,019 à 2,5 mg/mL.

L'HE de Guaçatonga n'est pas évidente à se procurer, tout comme son composé principal, le bicyclogermacrène car il est peu retrouvé dans les HE mentionnées par le Tisserand. (14)

Tableau 5 - D'après : Gastric antiulcer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Casesaria sylvestris Sw* – Esteves et al., 2005. (29)			
HE	**Sujets**	**Protocole et paramètres d'évaluation**	**Résultats**
Caesaria sylvestris	Rats mâles	**Œdème de la patte de rat :** Répartition des rats en 3 groupes de 5 et administration par VO : - Solution de Tween 80 = contrôle négatif - Indométacine (10 mg/kg) (Indome) - HE de *C. sylvestris* (125 mg/kg) (EOCS) 30 minutes après administration de composés inflammatoires : la carraghénane (1000 µg/animal) (A) ou le dextran (50 µg/animal) (B) au niveau de la patte arrière droite du rat. La patte arrière droite reçoit une solution saline. Mesure du volume de l'œdème de t0 à t=4h (en mm). **Test du tissu granulomateux :** Répartition des rats en 3 groupes de 5, implantation d'une pastille et administration, 2h après par VO : - Solution de Tween 80 = contrôle négatif (1) - HE de *C. sylvestris* (125 mg/kg) (2) - Bétaméthasone (0,2 mg/kg) : Contrôle positif (3) Les traitements sont donnés pendant 6 jours. Le 7ème jour, les animaux sont sacrifiés afin de retirer le granulome pour le peser. **Test de résistance :** Répartition des rats en 3 groupes de 10 et prétraitement par VO 30 minutes avant le début de l'expérience : - Solution de Tween 80 : Contrôle négatif (1) - HE de *C. sylvestris* (125 mg/kg) (2) - Indométacine (10 mg/kg) : Contrôle positif (3) Administration en intra-péritonéal de 10 mL/kg d'acide acétique 1% et mesure du nombre de convulsions sur 20 minutes. **Ulcérations induites par le stress :** Non présenté car hors sujet mais action anti-ulcéreuse significative de l'HE de *Caesaria sylvestris*.	**Œdème de la patte de rat :**  L'action AI de l'HE est identique à celle de l'indométacine au bout de 4h, elle passe très probablement par la voie des COX. Cependant, l'HE et inefficace contre la réduction de l'œdème provoqué par le Dextran. Son action ne passe pas par les médiateurs suivants : sérotonine et histamine.  **Test du tissu granulomateux :** Faible inhibition du développement du granulome par l'HE.  **Test de résistance :** Action importante de l'HE donc inhibition significative de la réponse hyperalgésique grâce aux prostaglandines. **Evaluation de la sécrétion gastrique :**

		Evaluation de la sécrétion gastrique : Répartition des rats en 3 groupes de 10 et prétraitement par VO 30 minutes avant le début de l'expérience : - Solution de Tween 80 : Contrôle négatif - Cimétidine (50 mg/kg) : Contrôle positif - HE de *C. sylvestris* (125 mg/kg) (EOCS) Immersion des animaux dans l'eau afin d'induire un stress, puis sacrifice et ligature pylorique afin d'observer le volume de sécrétion et le pH.	 Pas d'action significative de l'HE sur la concentration en H+ et sur le volume de sécrétion des sucs gastriques par rapport à la cimétidine.

iv. *Citrus aurantium spp. amara L.*

Le limonène, composé principal de l'HE d'orange amère sera aussi évoqué dans cette partie.

Figure 8 - *Citrus aurantium* – Wikipédia©

Nom vulgaire : Orange amère

Famille : Rutaceae

Description botanique (9) : Arbre, mesurant de 4-5m de hauteur, ayant des fleurs blanches odorantes et qui donneront les agrumes. Les feuilles ont un pétiole ailé.

Organe distillé : Zeste – Hydrodistillation
3 HE possibles en fonction de l'organe distillé, ici ce sont les zestes.

Principaux composés de l'huile essentielle (>5%) (3) (9) :

- D-Limonène : 90-95 %

Précautions d'emploi et effets indésirables :
D'après P. Franchomme (3), l'HE d'Orange amère est contre-indiquée en voie cutanée car elle est photosensibilisante. D'après J. Fleurentin (9), elles est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant de moins de 8 ans et en cas d'inhalation humide.

Propriétés (3) (9) :

- Calmante, sédative
- Anti-inflammatoire
- Anticoagulante, fluidifiante
- Troubles digestifs : ballonnements, nausées, mauvaise digestion
- Insuffisance hépatique, insuffisance pancréatique
- Désinfectant atmosphérique

Etudes concernant l'HE d'orange amère et le limonène :
Quatre études précliniques et une étude clinique mettent en évidence l'action gastroprotectrice de l'HE d'orange amère et du limonène administrés par voie orale.

Moraes (tableau 6) (31) et Polo (tableau 8) (32) mettent en évidence l'action gastroprotectrice de l'HE d'orange amère et/ou du limonène suite à des ulcérations induites par l'éthanol. Ici, le

type de limonène utilisé n'est pas précisé. Leur action est 2 à 2,5 fois plus faible que celle de la cimétidine. De plus, Moraes prouve l'intérêt de l'HE et du limonène dans des ulcérations induites par l'indométacine. Ici aussi l'action est 2,5 fois moindre que celle de la carbénoxolone. L'action gastroprotectrice passe par les groupes SH présents dans la muqueuse et par la diminution du pH. Cette diminution est mise en évidence après administration par voie intra-péritonéale de l'HE d'Orange amère et du limonène. De plus, le limonène et l'HE maintiennent les taux en PGE2 suites à une agression éthanolique. Maroes et Polo ont également prouvé que le mécanisme d'action de l'HE d'orange amère semble lié à sa capacité d'augmenter la production de mucus.
De Souza (tableau 9) (33), démontre que le D-limonène est 4 fois plus gastroprotecteur suite à des ulcérations induites par l'éthanol. Son action est liée à une augmentation de la production de mucus, un maintien de l'intégrité épithéliale et à une action anti-oxydante.

Moraes (tableau 7) (34), en 2013, démontre que l'HE d'orange amère est efficace en cas d'ulcérations induites par l'acide acétique. Ce modèle permet d'illustrer des dommages gastriques chroniques. Au niveau du pourcentage de guérison, la cimétidine est 2,5 fois plus efficace que l'HE et presque 2 fois plus efficace que le D-limonène. Toutefois, l'HE et le limonène augmentent 1,5 fois plus la production de mucus que la cimétidine. Ils accroissent aussi l'expression des cellules PCNA.

Polo met en évidence que l'HE diminue l'infiltration des neutrophiles et l'expression de la PCNA, traduisant une accélération de la guérison. De plus, le VEGF est augmenté afin de permettre la néo-vascularisation et la cicatrisation. Enfin, les taux en COX-2 et HSP-70 sont maintenus, responsables de l'action gastroprotectrice.

Wilkings (tableau 10) (35), en 2018, met en évidence l'efficacité du D-limonène à 1000 mg dans le traitement des RGO et des brulures d'estomac, chez l'Homme.

Tableau 6 - D'après : Effects of limonene and essential oil of *Citrus aurantium* on gastric mucosa : role of prostaglandins and gastric mucus secretion – Moraes et al., 2009 (31)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Citrus aurantium L. Obtenue par hydrodistillation de zestes frais *Le limonène utilisé dans les expériences suivantes est non déterminé.*	Rats et souris	**Ulcérations induites par l'éthanol et l'indométacine :** Administration par VO (n=5) : - Solution saline (Vehicule) - Carbénoxolone (100 mg/kg) - HE de *Citrus aurantium* (50/100/250 mg/kg) (OEC) - Limonène (245 mg/kg) (LIM) 30 min à 1h après, administration par VO d'éthanol absolu ou d'indométacine (100 mg/kg) puis sacrifice 1 à 5h après et mesure de l'aire lésionnelle. **Paramètres de la sécrétion gastrique :** Administration par voie i.d ou par VO (n=7) : - Solution saline - Cimétidine (100 mg/kg) - HE de *Citrus aurantium* (250 mg/kg) - Limonène (245 mg/kg) Puis ligature pylorique et sacrifice 4h après. Détermination de l'acidité totale et du volume des sucs gastriques. **Détermination du mucus :** Ligature pylorique puis administration par VO (n=7) : - Solution saline - Carbénoxolone (100 mg/kg) - HE de *Citrus aurantium* (250 mg/kg) - Limonène (245 mg/kg) Sacrifice 4h après, coloration au bleu d'Alcian et mesure de l'absorbance. **Taux en gastrine sérique :** Administration par VO (n=6) : - Solution saline - Cimétidine (100 mg/kg)	

Experimental models	Treatments (v.o.)	Dose (mg/kg)	U.A. (mm²)	Protection (%)
NSAID	Vehicle	–	74.90 ± 15.20	–
	Cimetidine	100	1.70 ± 1.07**	97.7
	OEC	50	40.52 ± 14.27	45.9
		100	30.35 ± 9.35*	59.5
		250	0.40 ± 0.40**	99.5
	LIM	245	0.70 ± 0.40**	99.0
Ethanol	Vehicle	–	187.60 ± 29.21	–
	Carbenoxolone	100	10.40 ± 5.97**	94.4
	OEC	50	91.40 ± 20.62*	51.2
		100	14.17 ± 8.18**	92.4
		250	1.00 ± 1.00**	99.4
	LIM	245	1.50 ± 1.50**	99.2

Ulcérations induites par l'éthanol et l'indométacine :
Protection totale avec l'HE à 250 mg/kg ! Le limonène possède le même potentiel gastroprotecteur que l'HE, c'est donc le composé gastroprotecteur et majoritaire de l'HE de *Citrus aurantium*.

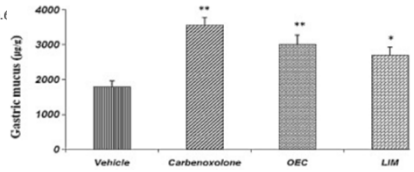
Paramètres de la sécrétion gastrique :

Route	Treatments	Dose (mg/kg)	N	Gastric juice volume (mL)	[H⁺] mequiv./mL/4 h
Intraduodenal	Vehicle	–	5	5.73 ± 0.31	8.34 ± 0.41
	Cimetidine	100	5	2.55 ± 0.42**	2.26 ± 0.56**
	OEC	250	5	2.14 ± 0.35**	7.09 ± 0.65
	LIM	245	5	2.71 ± 0.31**	7.67 ± 0.67
Oral	Vehicle	–	5	6.13 ± 0.57	13.11 ± 0.36
	Cimetidine	100	5	7.8 ± 0.45	10.30 ± 0.71*
	OEC	250	5	8.15 ± 0.63	9.22 ± 1.16*
	LIM	245	5	9.16 ± 1.11	9.66 ± 0.(

Par voie i.d :
Diminution significative du volume des sucs gastriques.

Par VO :
Diminution significative de la [H+] sans modification importante du volume des sucs gastriques.

Détermination du mucus :
L'HE et le limonène ont significativement augmenté la production de mucus.



- HE de *Citrus aurantium* (50/100/250 mg/kg)
- Limonène (245 mg/kg)

Ligature pylorique 1h après et sacrifice 4h après puis dosage immunoenzymatique.

Taux en PGE_2 :

Prétraitement	Dose (mg/kg)	Traitement	Dose (mg/kg)
Aucun	-	Solution s.	-
	-	HE	250 (VO)
	-	Limonène	245 (VO)
Indométacine	30 (SC)	Solution s.	-
		HE	250 (VO)
		Limonène	245 (VO)

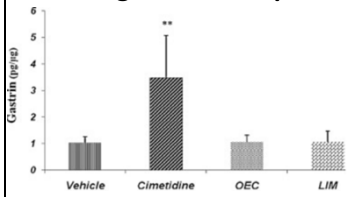
+ 1 groupe non traité, non blessé (Sham).
Sacrifice 30 minutes après et utilisation d'un kit enzymatique.

Taux en GSH :
Suite à l'expérience d'ulcérations induites par l'éthanol, prélèvement des estomacs (sauf pour HE à 50 et 100 mg/kg) puis mesure colorimétrique de la [GSH].

Détermination du rôle du NO et du SH dans la gastroprotection : (n=5) Après administration d'EtOh

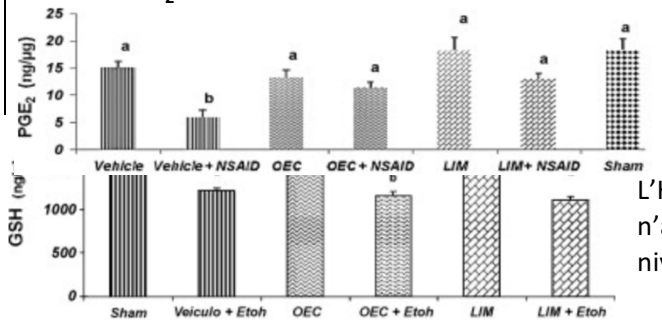
Prétraitement (i.p)	Dose (mg/kg)	Traitement (VO)	Dose (mg/kg)
Solution saline	-	Solution s.	-
		Carbénoxolone	100
		HE	250
L-NAME	70	Solution s.	-
		Carbénoxolone	100
		HE	250
NEM	10	Solution s.	-
		Carbénoxolone	100
		HE	250

Taux en gastrine sérique :



Ni l'HE, ni le limonène possède une action anti-sécrétoire par augmentation de la production du taux de gastrine.

Taux en PGE_2 :



Maintient des taux en PGE_2 en présence de limonène et d'HE.

Taux en GSH :
L'HE et le limonène n'augmentent pas le niveau basal en GSH.

Détermination du rôle du NO et du SH dans la gastroprotection :

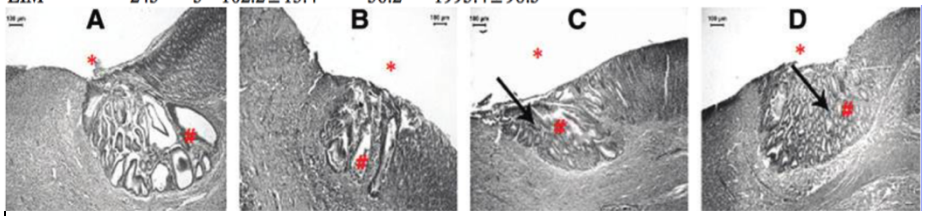
Prétraitement (i.p)	Traitement (VO)	Aire ulcérée (mm^2)	% inhibition
Solution saline	Solution s.	250±61,8	-
	Carbénoxolone	33,97±6	86,4%
	HE	7,91±3,71	96,8%
L-NAME	Solution s.	296±25,61	-
	Carbénoxolone	79±7,2	73,3%
	HE	24±3	91,9%
NEM	Solution s.	390,6±42,91	-
	Carbénoxolone	161,53±27	58,6%
	HE	290,59±67,9	25,6%

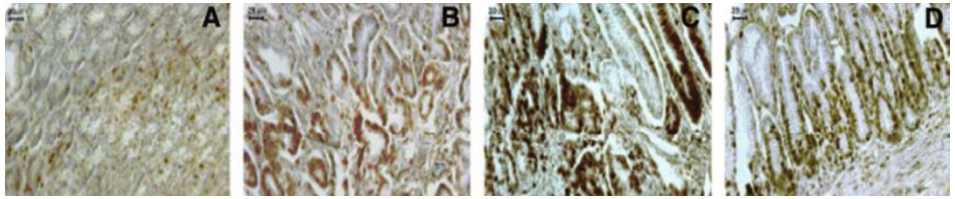
Conservation de la gastroprotection si prétraitement par L-NAME mais pas si prétraitement par NEM. Le mécanisme d'action de l'HE de *Citrus aurantium* passe donc par les groupes SH présents dans la muqueuse.

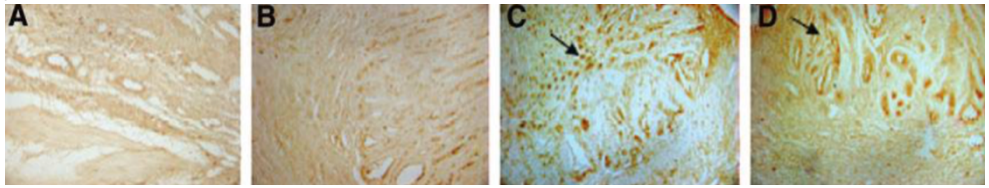
Tableau 7 - D'après : Healing actions of the essential oil from *Citrus aurantium* and *d*-limonene in the gastric mucosa : The role of VEGF, PCNA ans COX_2 in cell proliferation – Moraes et al., 2013 (34)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Citrus aurantium L. Obtenue par hydrodistillation de zestes frais	Rats	**Ulcères induits par l'acide acétique :** Injection d'acide acétique dans la sous-séreuse de l'estomac puis administration par VO dès le lendemain, 1f/j pendant 14 jours (n=6-7) : - Solution saline **(A)** - Cimétidine (100 mg/kg) **(B)** - HE de *Citrus aurantium* (250 mg/kg) **(C)** - D-Limonène (245 mg/kg) **(D)** Sacrifice le 15ème jour, détermination de la surface ulcérée et de la zone de régénération et réalisation d'analyses histologiques. **Evaluation de la toxicité aigue :** Etude de la mortalité, variation du poids corporel, analyse des organes et analyses biochimiques (urée, glucose, γ-GT, créatinémie, ASAT, ALAT…). → Pas de changements morphologiques des organes ni de variations des marqueurs biologiques.	**Ulcères induits par l'acide acétique :** Diminution significative de l'aire lésionnelle si traitement par l'HE ou le limonène. Ces derniers permettent l'augmentation du mucus car augmentation de l'épaisseur de l'épithélium. **A :** Dilatation de la glande gastrique avec sécrétion relative dans la lumière. **B :** Dilatation des glandes gastriques et augmentation de la sécrétion dans la lumière. **C et D :** Augmentation de la sécrétion glandulaire et meilleure organisation structurelle. **C et D :** Augmentation significative des cellules PCNA positives, marqueurs de la prolifération cellulaire et de la cicatrisation. Augmentation de la densité des vaisseaux si traitement par HE ou limonène.

Treatment	Dose (mg/kg)	n	Area of the lesion (mm^2)	% of healing	Height of the healing epithelium (μm)
Vehicle	-	5	233.6±20.3	—	1511.3±50.0
Cimetidine	100	5	126.4±38.5*	45.9	1271.1±35.1
OEC	250	5	130.0±29.1*	44.3	1960.0±66.4**
LIM	245	5	102.2±13.4**	56.2	1995.4±98.5**







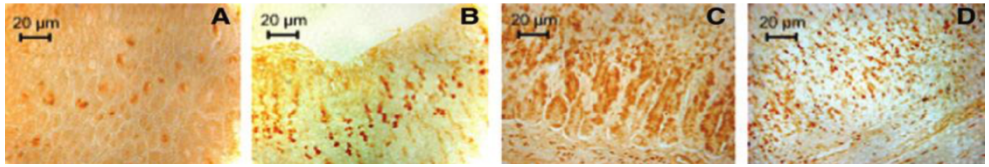
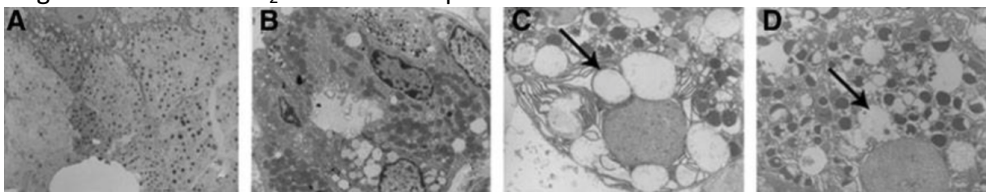
			 Augmentation de COX_2 si traitement par HE ou limonène  **C et D :** Augmentation significative de la quantité de mucus dans les glandes.

Tableau 8- D'après : Gastric ulcers in Middle-Aged Rats : the healing effects of essential oil from *Citrus aurantium L.* – Polo et al., 2012 (32)

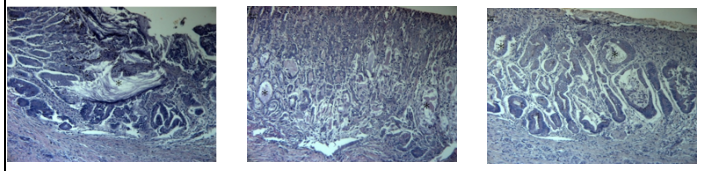
HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Citrus aurantium L. Obtenue par hydrodistillation de zestes frais	Rats	*Rats âgés de 48 semaines car plus à risque d'ulcères gastroduodénaux par diminution de la production de mucus.* **Ulcérations induites par l'acide acétique :** Injection d'acide acétique dans la sous-séreuse de l'estomac puis administration par VO dès le lendemain, 1f/j pendant 14 jours : - Solution saline **(negative control)** - Cimétidine (100 mg/kg) **(positive control)** - HE de *Citrus aurantium* (250 mg/kg) **(OEC)** Sacrifice le 15ème jour. Mesure du poids corporel, du poids des organes, des marqueurs biochimiques (ASAT, ALAT, glucose, urée, créatinine), évaluation de l'aire lésionnelle et analyses immuno-histochimiques. *HSP → Protéine intervenant dans la réparation de l'équilibre homoéostatique cellulaire en réparant les lésions* *HSP-70 → Protection cellulaire adaptative suite à une ingestion d'alcool* *VIP → Régule l'histamine, médiateur de la réparation cellulaire, anti-inflammatoire et anti-oxydant.*	**Ulcérations induites par l'acide acétique :** Treatment (p.o.) / Dose (mg/kg) / Macroscopic analyses: Lesion area (mm^2), Curative ratio (%) / Histological analyses: Regeneration area (μm), Curative ratio (%) Negative control — 1.67 ± 0.42 — 256.07 ± 20.67 — Positive control 100 1.29 ± 0.50 22.75 375.00 ± 33.21* 46.44 OEC 250 0.40 ± 0.18* 76.05 407.87 ± 28.48** 59.28 Diminution significative de l'aire lésionnelle et %gastroprotecteur important. Augmentation significative de la ré-épithélialisation, elle est essentielle à la cicatrisation. Treatment (p.o.) / Doses (mg/kg) / Neutrophils ($cells/mm^2$) / Cells stained with specific antigen: PCNA, HSP-70, COX-2, VEGF Negative control — 1.82 ± 0.29 6.67 ± 0.32* 10.23 ± 1.19** 2.54 ± 0.49 2.87 ± 0.30 Positive control 100 1.57 ± 0.20 5.30 ± 0.40 4.86 ± 0.43 2.44 ± 0.29 3.08 ± 0.40*** OEC 250 1.38 ± 0.27 4.17± 0.30 7.40 ± 0.43* 3.15 ± 0.47 6.07 ± 0.33*** Diminution significative de l'infiltration des neutrophiles. La diminution de la PCNA traduit une guérison plus rapide. Maintient des taux en COX-2 et en HSP-70 donc protection et cicatrisation de la muqueuse. Augmentation significative de VEGF afin d'augmenter la néo-vascularisation et donc la cicatrisation.  Augmentation significative de la production de mucus car les glandes sont plus développées en présence d'HE de *Citrus aurantium* (3) par rapport à la carbénoxolone (2) et à la solution saline (1). Pas de différences significatives du poids corporel, des organes et des marqueurs biochimiques donc l'utilisation de cette HE semble sûre. *(Résultats non présentés)*

Tableau 9 - D'après : Gastroprotective effect of limonene in rats : influence of oxidative stress, inflammation and gene expression. – De Souza et al., 2018 (33)

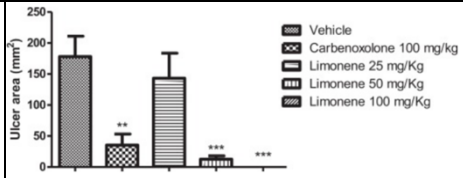
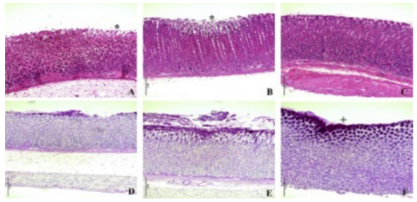
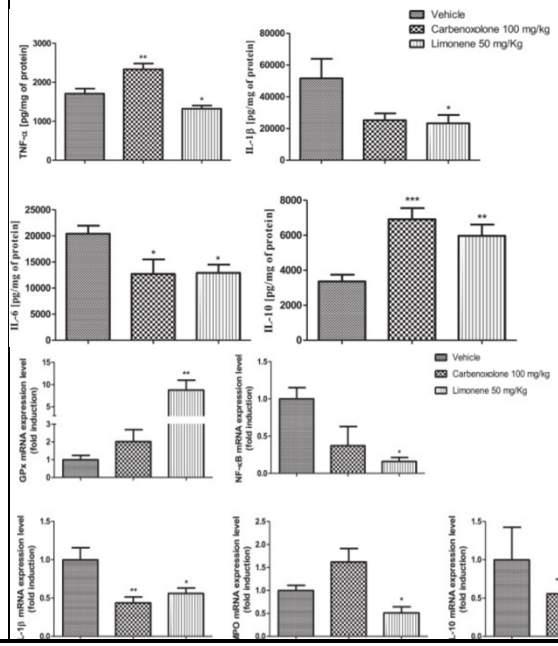
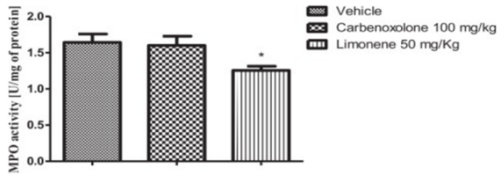
Composé	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
D-Limonène	Rats	**Ulcérations induites par l'éthanol :** Administration par VO (n=8) : - Solution saline - Carbénoxolone (100 mg/kg) - D-Limonène (25/50 et 100 mg/kg) 1h après, administration de l'éthanol absolu puis sacrifice de l'heure suivante afin de mesurer l'aire lésionnelle et réaliser des analyses biochimiques. Etudes histologiques après coloration HE (1ère ligne – Figure 2) et PAS (2ème ligne – Figure 2) afin de mettre en évidence la production de mucus. **Paramètres antioxydants :** Suite à l'expérience précédente, mesures des taux suivants par mesure de l'absorbance ou grâce à des kits ELISA: GSH, GR, GPx, SOD, cytokines (TNF-α, IL-6, IL-β1, IL-10). Amplification de l'ARN des amorces d'IL-β1, IL-10, GPx, MPO et Nf-κB, par qPCR. *TNF-a → Pro-inflammatoire : stimule l'infiltration des neutrophiles et l'activation de Nf-κB en amplifiant sa propre production.* *IL-6 → Permet l'activation des neutrophiles, des macrophages et lymphocytes sur le site lésé : explosion oxydative et productions de métabolites cytotoxiques.* *IL-10 → Supprime la réponse inflammatoire en inhibant la production de cytokines inflammatoires.* *Nf-κB est une cytokine régulatrice de la transcription des gènes impliqués dans l'inflammation.* *GPx → glutathion peroxydase : marqueur anti-oxydant.*	 **Ulcérations induites par l'éthanol :** A partir de 50 mg/kg de limonène, l'aire lésionnelle diminue significativement. Le limonène (C) et la carbénoxolone (B) diminue l'hémorragie, la nécrose et la desquamation. Mais le limonène permet aussi de préserver l'intégrité épithéliale et d'augmenter la production de mucus dans les fosses gastriques (F).  **Paramètres antioxydants :**   Légère diminution de la MPO, marqueur de l'infiltration des neutrophiles, en présence de limonène. Pour les cytokines, diminution de TNF-α, IL-6, IL-β1 mais augmentation d'IL-10. Diminution significative de l'expression de Nf-κB, IL-β1 et MPO mais forte augmentation de celle de GPx en présence de limonène. Pas de modification de la SOD et de GR

Tableau 10 - D'après : Method for treating gastro-intestinal disorders – Wilkings, 2002 (35)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
D-limonène	Humains	**Etude clinique n°1 :** Etude clinique concernant 19 adultes souffrants de brûlures d'estomac chroniques ou de RGO pendant au moins 5 ans. 37% des participants sont des hommes âgés de 42 à 73 ans et 63% sont des femmes âgées de 34 à 70 ans. Arrêt de leur traitement au moins 1 jour avant l'entrée dans l'étude. Avant de commencer l'étude, évaluation de la fréquence et de la sévérité des symptômes sur une échelle de 1 (soulagement des symptômes) à 10 (douleurs sévères). Administration par voie orale de D-limonène à 1000 mg selon 2 protocoles : - Tous les 2 jours pendant 20 jours (n=11) (Every other day regimen) - Tous les jours pendant 16 à 20 jours (n=8) (Every day regimen) Puis évaluation de la fréquence et de la sévérité des symptômes sur une échelle de 1 à 10, du moins au plus douloureux. **Etude clinique n°2 :** 13 patients souffrants de brûlures d'estomac modérés à sévères reçoivent du d-limonène à 1000 mg ou un placébo : - D-limonène : • 1 capsule/j pendant 5 jours puis 1 jour/2 pendant 5 jours (n=2) • 1 capsule 1j/2 pendant 20 jours (n=5) - Placébo : • 1 capsule/j pendant 5 jours puis 1j/2 pendant 5 jours (n=3) • 1 capsule 1j/2 pendant 20 jours (n=2) • 2 capsules/j pendant 5 jours puis 1/j pendant 5 jours (n=1)	**Etude clinique n°1 :** Avant l'expérience, tous les patients, sauf 1, présentent un score ≥ 5. Post Treatment Regimen Symptom Ratings 		Day 2	Day 4	Day 7	Day 9	Day 14
---	---	---	---	---	---
% of all participants with symptom rating = 1–2	32%	32%	63%	74%	89%
% of participants (every day regimen) with symptom rating = 1–2	14%	29%	57%	71%	86%
% of participants (every other day regimen) with symptom rating = 1–2	42%	42%	67%	75%	92% | Avec la durée de traitement, augmentation significative d'un score de sévérité des symptômes égal à 1-2. Cette augmentation est plus rapide avec des prises 1j/2. **Etude clinique n°2 :** Product vs. Placebo | Compound	Day 4	Day 7	Day 9	Day 14
---	---	---	---	---
d-limonene product	29%	29%	71%	86%
Placebo	0%	14%	29%	29%	 Au 14ème jour, les patients traités par du d-limonène sont soulagés à 86% (vs 29%). Le D-limonène est donc intéressant dans le traitement des brûlures gastriques et RGO.

v. *Citrus limon :*

Figure 9 - *Citrus lemon* – Wikipédia©

Nom vulgaire : Citronnier

Famille : Rutaceae

Description botanique (9) : Arbuste de 2-4m de hauteur, à feuilles ovales dont les fleurs blanches odorantes donneront les agrumes.

Organe distillé : Zestes– Hydrodistillation

Principaux composés de l'huile essentielle (>5%) (14) :

- Limonène : 64 - 70,5 %
- β-pinène :8,2 - 14 %
- γ-terpinène : 8,4 – 10,7 %

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), l'HE est légèrement irritante si elle est utilisée pure, n'est pas phototoxique, si elle est obtenue par hydrodistillation et ne présente pas d'activité mutagène.

Propriétés (9) :

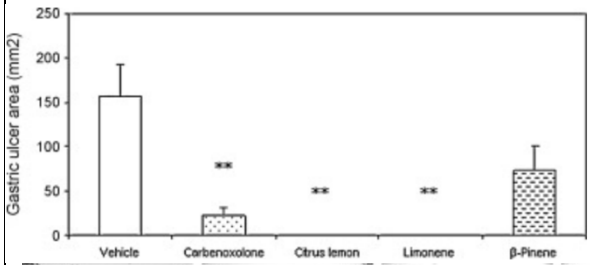
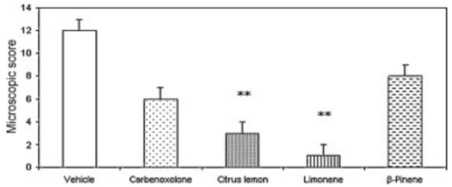
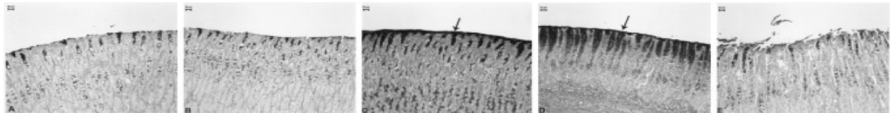
- Anti-microbien
- Effet détoxifiant et hépatoprotecteur, effet digestif (action anti-acide)
- Effet sédatif et anxiolytique

Etude concernant l'HE de Citronnier :

Rozza (tableau 11) (36), en 2011, met en évidence l'action anti-ulcéreuse de l'HE de *Citrus limon* et du limonène administrés par VO. Ces derniers ont un effet gastroprotecteur de 100% à des doses deux fois plus importantes que la carbénoxolone. De plus, Rozza a démontré que l'HE, le limonène et le β-pinène stimulaient la production du mucus, d'HSP-70 et de VIP. Ils ont donc stimulé la gastroprotection adaptative. L'HE de citronnier permet aussi le maintien les taux en PGE2 après un gavage à l'éthanol.

L'action anti-ulcéreuse de l'HE de citronnier et de ses composants principaux ne passe pas par le GSH, les canaux K+ATP, par le NO. Le limonène possède une action anti-Helicobacter pylori importante. C'est la présence de limonène qui permet à l'HE de Citronnier d'avoir également cette action antibactérienne, même si elle est plus faible.

Tableau 11 - D'après : Gastroprotective mechanism of *Citrus lemon* (Rutaceae) essential oil and majority compounds limonene and β-pinene : involvement of HSP-70, VIP, SH NO and PGE_2. – Rozza et al., 2011 (36)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Citrus lemon Obtenue par hydrodistillation de zestes frais	Rats (n=7)	**Ulcères induits par l'éthanol :** Administration par VO : - Solution saline (Véhicule) - Carbénoxolone (100 mg/kg) - HE de *Citrus lemon* (250 mg/kg) - Limonène (177 mg/kg) - β-pinène (33 mg/kg) - Groupe témoin non blessé, non traité 1h après, administration d'éthanol absolu puis sacrifice l'heure suivante. Détermination de l'aire lésionnelle et prélèvement d'estomac afin de mesurer le taux en GSH et coloration PAS pour mettre en évidence les zones de production de muqueuse. Détermination d'un score microscopique en fonction de la desquamation, l'atteinte glandulaire … de 0 (aucun signe) à 3 (sévère). **Immunohistochimie :** Kits enzymatiques pour déterminer VIP et HSP-70. **Taux en GSH :** Par mesure de l'absorbance. Pas appliqué au groupe β-pinène car n'a pas d'effet gastroprotecteur. **Implication des groupes sulfhydryles non protéiques et de NO** *Pas impliqué dans le mécanisme d'action donc résultats non présentés* **Ulcères induits par l'indométacine :** Idem ulcères induits par l'éthanol. 30 minutes après, administration d'indométacine (100 mg/kg) en SC et sacrifice 5h après puis mesure de l'aire lésionnelle. **Dosage de la PGE_2 :**	**Ulcères induits par l'éthanol :**  Aire lésionnelle nulle en présence d'HE et de limonène. Le β-pinène présente une gastro-protection moindre (53,26%). (2) Carbénoxolone : desquamation modérée, hémorragie légère (3) HE : légère desquamation, absence d'infiltration des neutrophiles (4) Limonène : idem et absence d'hémorragie et de lésion glandulaire. (5) β-pinène : conservation de la muqueuse, pas d'action macroscopique mais action microscopique.  Diminution significative du score microscopique en présence d'HE et de limonène donc action gastroprotectrice. **Immunohistochimie :**  Coloration PAS : Développement de mucus en présence d'HE (3) et de limonène (4). Avec le β-pinène (5), faible production de mucus en profondeur mais pas dans la lumière.

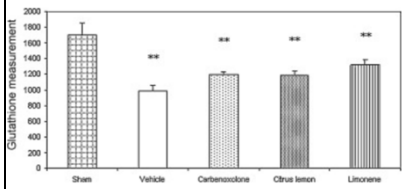
Prétraitement	Dose	Traitement	Dose
Solution saline (VO)	-	Solution saline	-
		HE de *Citrus lemon*	250 mg/kg
		Limonène	177 mg/kg
Indométacine (SC)	30	Solution saline	-
		HE de *Citrus lemon*	250 mg/kg
		Limonène	177 mg/kg

Dosage en PGE_2 par mesure de l'absorbance.

Action anti-*Helicobacter pylori* :
Détermination de la CMI de l'HE, du limonène et du β-pinène à des dilutions de 6,25-1000 μg/mL.

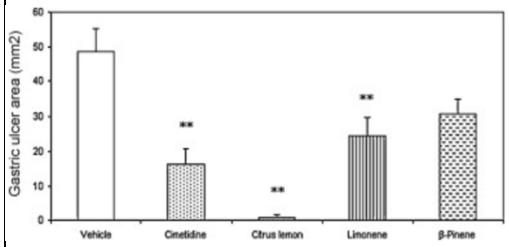
	Solution s.	Carbénoxolone	HE	Limonène	β-pinène
HSP-70	214±19,6	164,8±23,2	618±64,7	678,1±75,3	700,6±73,9
VIP	118,6±28,7	114,9±24,5	671±113,6	713,1±89,2	902±148,1

HSP-70 et VIP : immunocoloration concentrée au niveau des zones lésionnelles. Les traitements ont stimulé une gastro-protection adaptative.



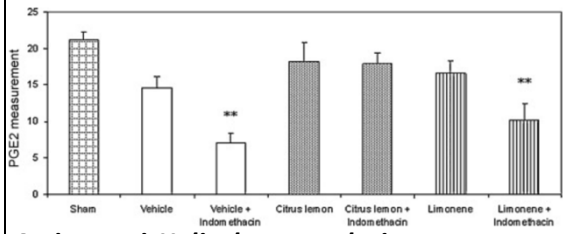
Taux en GSH :
Aucun traitement n'a pu maintenir un taux en GSH proche du groupe non traité, non blessé (SHAM).

Ulcères induits par l'indométacine :



Diminution significative de l'aire ulcérée en présence d'HE. Aucune action pour le limonène et le β-pinène. Ici, l'action gastroprotectrice de l'HE ne dépend pas de ces deux composés principaux ou bien, elle dépend de leur synergie.

Dosage de la PGE_2 :



Seule l'HE permet de conserver des taux significatifs en PGE2, son action gastro-protectrice passe donc par ce mécanisme.

Action anti-*Helicobacter pylori* :
CMI HE = 125 μg/ml
CMI Limonène = 75 μg/ml CMI β-pinène = 500 μg/ml
Pas d'antibiotique de référence dans cette étude.

vi. *Croton cajucara Benth*

Nom vulgaire : « sacaca »

Famille : Euphorbiaceae

Description botanique : Arbre de 6-10 mètres de haut, ayant des feuilles vertes à brunes et poilues sur la face dorsale. Ces fruits sont capsulaires et les fleurs sont disposées en grappe.

Figure 10 - *Croton cajucara* - G. Léotard©

Organe distillé : Ecorce – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) : (37)(38)

- Cypérène : 8,5 - 29%
- α-Copaène : 18,9 - 20,9%
- α-Santalène : 5,2%

Précautions d'emploi et effets indésirables :

Tisserand & Young(14) n'évoque aucune donnée de sécurité à propos des trois composés précédents.

Propriétés :

- Troubles gastro-intestinaux
- Action anti-ulcérogène

Etudes concernant l'HE de *Croton cajucara* :

Hiruma-lima a publié 3 études pré-cliniques sur le potentiel anti-ulcérogène de l'HE de *Croton cajucara* par VO.

En 1999 (37) (tableau 12) et en 2000 (39) (tableau 13), Hiruma-Lima met en évidence que l'HE de *Croton cajucara* possède une action anti-ulcérogène suite à des lésions induites par HCl/EtOH. Son action est 5 à 10 fois plus faible que celle de l'oméprazole et du lansoprazole chez la souris et le rat. La gastroprotection est très probablement liée à son action anti-acide. En effet, l'HE de sacaca par voie intra-duodénale diminue fortement l'acidité totale et augmente alors le pH gastrique. Toutefois, par VO la sécrétion gastrique est augmentée et le pH diminué. Seule l'administration i.d influe positivement sur la sécrétion gastrique donc un autre mécanisme d'action rentre en compte en cas de lésions induites par ingestion.

De plus, en cas d'ulcérations induites par l'indométacine, l'HE est deux fois moins efficace que la cimétidine. L'HE est 4 fois moins efficace que l'oméprazole suite à des lésions induites par l'éthanol.

En 2002, Hiruma-Lima (38) (tableau 14) démontre la capacité de l'HE de *Croton cajucara*, administrée par voie intra-péritonéale, à maintenir les taux en PGE_2 et donc son action gastroprotectrice liée à l'augmentation du mucus. De plus, l'HE de sacaca offre une gastroprotection modérée suite à des lésions induites par l'acide acétique mais équivalente à celle de la cimétidine.

A 100 mg/kg, l'HE de Croton cajucara offre une gastroprotection maximale suite à des lésions induites par l'éthanol. Son action est supérieure à celle de la carbénoxolone. Sur coupes histologiques, nous pouvons remarquer que l'HE protège la muqueuse gastrique d'hémorragies, desquamations, dommages cellulaires et de l'infiltration des neutrophiles induits par l'éthanol. Rozza (40) (tableau 15) met également en évidence que l'HE de sacaca augmente HSP-70 au niveau des zones lésionnelles. Le mécanisme gastroprotecteur passe donc par cette voie mais aussi par les groupes SH. La CMI est de 125 μg/mL, donc action anti-*Helicobacter pylori* non négligeable.

Une autre HE de la famille des crotons possède une action anti-ulcéreuse. En effet, l'HE de *Croton zehntneri* et son composé principal, l'anéthole, sont deux fois moins efficaces que la ranitidine suite à des lésions induites par l'éthanol. Toutefois ici l'action de l'HE est supérieure à celle de l'anéthole. Suite à des ulcérations induites par l'indométacine, les composés naturels sont 10 fois moins efficaces que l'oméprazole. Ici, l'action de l'anéthole est supérieure à celle de l'HE. Coehlo-de-Souza (41) met en évidence que l'action protectrice est liée à leur capacité à augmenter le mucus. Freire (42) a aussi démontré le potentiel gastroprotecteur de l'anéthole, suite à des lésions induites par l'éthanol, en augmentant la production de mucus.

L'HE de Sacaca et son composé principal, le cypérène, ne sont pas disponibles dans les officines françaises.

Tableau 12 - D'après : Effect of an essential oil from the Bark of *Croton cajucara Benth* on experimental gastric ulcer models in rats and mice. – Hiruma-Lima et al., 1999 (37)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Croton cajucara Obtenue par hydrodistillation de l'écorce	Rats et souris	**Ulcères induits par HCl/EtOH :** Administration par VO (n= 6 à 12) : - Solution saline - Lansoprazole 20 mg/kg - Oméprazole 20 mg/kg - HE de *Croton cajucara* 50/100 ou 200 mg/kg 50 minutes après, administration d'HCl/EtOH et sacrifice l'heure suivante. Mesure de l'aire lésionnelle et de l'Indice d'Ulcère. **Ulcères induits par l'indométacine ou l'éthanol :** Administration par VO (n= 5 à 6) : - Solution saline - Cimétidine 100 mg/kg ou Oméprazole 20 mg/kg - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg 30 minutes après, administration d'indométacine en SC et sacrifice 4h après. Ou 1h après, administration d'éthanol par VO et sacrifice l'heure suivante. Puis mesure de l'IU. **Sécrétion gastrique :** Etude à travers 2 expériences (n=6). Administration par VO : - Solution saline - Cimétidine 100 mg/kg - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg 30 minutes après, ligature pylorique et sacrifice 4h après. Ou ligature pylorique puis administration du même traitement par voie intra-duodénale et sacrifice 3h après. Mesure du pH, de l'acidité totale et du volume de sécrétion.	**Ulcères induits par HCl/EtOH :** Diminution significative de l'IU si augmentation de la concentration en HE. Action significative dès 100 mg/kg, soit 5 fois plus élevé que l'oméprazole. **Ulcères induits par l'indométacine ou par l'éthanol :** Plus efficace sur les ulcérations induites par l'éthanol que celles induites par l'indométacine. Diminution signification de l'IU. **Sécrétion gastrique :** <u>Par VO :</u> Légère diminution du pH et augmentation de l'acidité totale. Augmentation significative du volume de suc gastrique. <u>Par voie i.d :</u> Augmentation significative du pH, du volume de sécrétion de suc gastrique et diminution de l'acidité totale → Action gastroprotectrice

Treatments (p.o.)	Dose (mg kg^{-1})	n	Ulcerative Index (mm)	Inhibition (%)
Control	–	12	32·5 ± 8·37	–
Omeprazole	20	8	17·5 ± 7·62*	46
Lansoprazole	20	7	9·57 ± 3·10*	71
C. cajucara oil	200	7	10·6 ± 2·82*	67
C. cajucara oil	100	6	15·7 ± 2·88*	52
C. cajucara oil	50	7	30·1 ± 10·2	7

Animal	Gastric lesion model	Treatment	N	Ulcerative index (mm)	Inibition (%)
Rats	Indomethacin	Control	6	66·0 ± 14·8	–
		Cimetidine	6	6·0 ± 2·6*	91
		Essential oil	5	34·9 ± 9·3*	47
	Ethanol	Control	5	91·8 ± 12·4	–
		Omeprazole	6	32·2 ± 14·3*	65
		Essential oil	6	12·8 ± 4·4*	86

Animals	Treatments	Route	pH	Gastric juice volume (mL)	Total gastric acid (mEq mL^{-1})
Rats	Control	p.o.	3·21 ± 1·15	2·50 ± 0·77	1·16 ± 0·61
	Cimetidine	p.o.	6·33 ± 1·03**	1·43 ± 0·39**	0·31 ± 0·12**
	Essential oil	p.o.	2·80 ± 0·84	3·90 ± 0·44**	0·64 ± 0·20
Mice	Control	i.d.	3·66 ± 0·52	0·36 ± 0·03	6·02 ± 1·58
	Cimetidine	i.d.	6·13 ± 0·73**	0·65 ± 0·23*	1·87 ± 0·62**
	Essential oil	i.d.	7·17 ± 0·82**	0·72 ± 0·28**	1·36 ± 0·64**

Tableau 13 - D'après : Gastroprotective effect of the essential oil from *Croton cajucara* Benth. – Hiruma-Lima et al., 2000 (39)

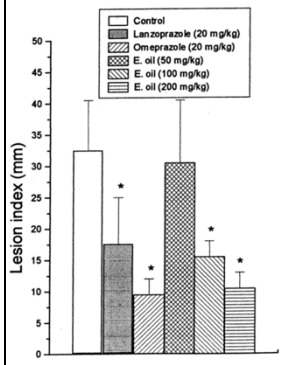
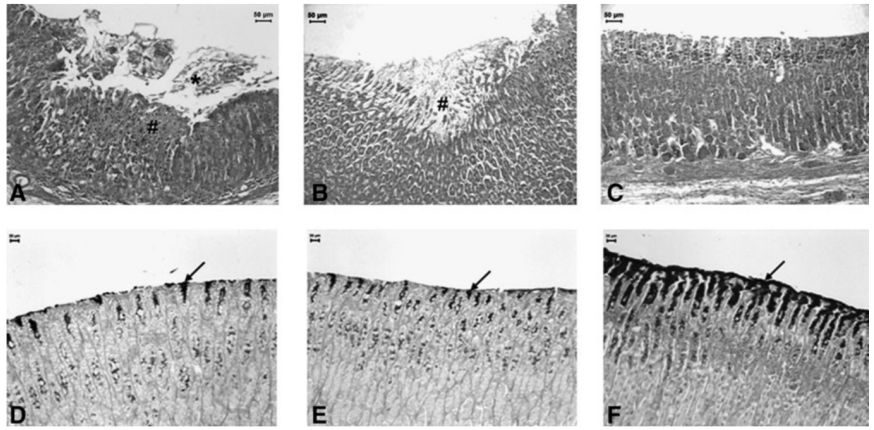
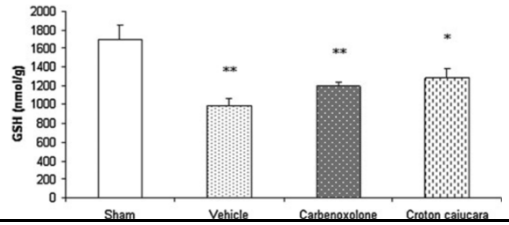
HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Croton cajucara Obtenue par hydrodistillation de l'écore.	Souris	**Ulcère induit par HCl/EtOH :** 47 souris réparties en 6 groupes, administration par VO : - Solution saline - Oméprazole 20 mg/kg - Lansoprazole 20 mg/kg - HE de *Croton cajucara* 50/100 ou 200 mg/kg Administration 40 minutes après d'éthanol absolu et sacrifice l'heure suivante. Mesure de la longueur de chaque lésions (mm) et détermination de l'indice de lésions (longueur totale de toutes les lésions). **Paramètres du suc gastrique :** Ligature pylorique et administration par voie i.d (n=6) : - Solution saline - Cimétidine 100 mg/kg - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg Sacrifice 3h après et mesure du pH, de l'acidité totale et du volume des sucs gastriques.	**Ulcère induit par HCl/EtOH :**  Forte diminution des lésions gastriques dès 100 mg/kg d'HE de *Croton cajucara* et de façon similaire aux IPP mais à des doses 5 fois plus importantes pour le lansoprazole et 10 fois plus pour l'oméprazole. **Paramètres du suc gastrique :** Treatment (p.o.) / Dose (mg/kg) / *n* / pH / Volume of secretion (ml) / Total gastric acid (mEq/ml) Control / – / 6 / 3.66 ± 0.52 / 0.36 ± 0.03 / 6.02 ± 1.58 Cimetidine / 100 / 6 / 6.13 ± 0.73 ** / 0.65 ± 0.23 * / 1.87 ± 0.62 ** Oil / 100 / 6 / 7.17 ± 0.82 ** / 0.72 ± 0.28 ** / 1.36 ± 0.64 ** Augmentation significative du pH et du volume de sécrétion en présence de l'HE de *Croton cajucara*. Diminution significative de l'acidité totale. Le potentiel gastroprotecteur de l'HE est plus importante que celui de la cimétidine.

Tableau 14 - D'après : Effect of essential oil obtained from *Croton cajucara* B. on gastric ulcer healing and protective factors of the gastric mucosa. – Hiruma-Lima et al., 2002 (38)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Croton cajucara Obtenue par hydrodistillation de l'écorce	Rats	**Evaluation de la synthèse des prostaglandines :** Formation des groupes suivants (n=4) : - Solution saline par VO - Indométacine 30 mg/kg en SC - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg par VO - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg par VO Le dernier groupe est pré-traité 30 minutes avant par de l'indométacine. Puis sacrifice 30 minutes après et détermination de la concentration en PGE_2 par immuno-dosage. **Taux de mucus :** Ligature pylorique puis administration par i.d : - Solution saline - Lansoprazole 20 mg/kg - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg Sacrifice 4h après et détermination de la concentration en mucus par lecture de l'absorbance après coloration au bleu d'Alcian. **Ulcères induits par l'acide acétique :** Injection d'acide acétique à 30% dans la couche sous-séreuse de l'estomac. Puis administration 1 fois/jour pendant 14 jours par VO : - Solution saline - Cimétidine 100 mg/kg - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg Sacrifice le 15ème jours et mesure du pH, de l'aire ulcérée et du pourcentage de gastroprotection.	**Evaluation de la synthèse des prostaglandines :** Treatment / Dose (mg/kg body wt.) / Prostaglandin content (pg/mg) / Change % / Mucus (g wet tissue) 12% Tween 80 (vehicle) – 50.0 ± 6.7 – 0.75 ± 0.17 Indomethacin 30 (s.c) 26.7 ± 6.7* –46.6 0.61 ± 0.22* Essential oil 100 (oral) 101.1 ± 10.0* 102.2 1.44 ± 0.16** Essential oil + indomethacin 100 (oral) + 30 (s.c.) 20.0 ± 6.6* –60 0.60 ± 0.12* En présence d'HE, augmentation significative des taux en PGE_2. Cette dernière est aboli en présence de l'indométacine. Treatment (p.o.) / Dose (mg/kg body wt.) / N / Alcian blue bound (mg/g wet tissue) / (%) 12% Tween 80 (vehicle) – 11 2.27 ± 0.10 – Indomethacin 30 4 1.73 ± 0.08* –23.8 Lanzoprazole 20 7 2.37 ± 0.14 4.41 Essential oil 100 7 2.79 ± 0.10* 22.9 **Taux de mucus :** Augmentation significative de la production de mucus en présence d'HE de *Croton cajucara*. **Ulcères induits par l'acide acétique :** Treatment (p.o.) / N / Dose (mg/kg body wt.) / Lesion area (mm^2) / pH / Curative ratio (%) Control 9 – 20.3 ± 1.55 2.06 ± 0.20 – Cimetidine 8 100 13.7 ± 1.87 * 2.39 ± 0.37 32.2 Essential oil 7 100 13.2 ± 0.38 * 2.50 ± 0.38 32.3 Gastroprotection de l'HE équivalente à celle de la cimétidine et augmentation significative du pH.

Tableau 15 - D'après : Involvement of GSH, SH compounds, NO, VIP and HSP-70 in the gastroprotective mechanism mechanism of *Croton cajucara B.* essential oil. – Rozza et al., 2011 (40)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Croton cajucara Benth Obtenue par hydrodistillation de l'écorce	Rats (n=7)	**Ulcères induits par l'éthanol :** Administration par VO : - Solution saline **(A,D)** - Groupe témoin non blessé, non traité - Carbénoxolone 100 mg/kg **(B,E)** - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg **(C,F)** 1h après, administration d'éthanol absolu et sacrifice l'heure suivante afin de déterminer l'aire lésionnelle, le score de desquamation épithéliale et le taux en glutathion. Score de desquamation : - 0 : aucune - 1 : Légère - 2 : Modérée - 3 : Sévère **Taux en GSH :** Suite à l'expérience précédente, par mesure de l'absorbance. **Analyses immunocytochimiques :** Suite à l'expérience précédente, afin de détecter HSP-70 et VIP grâce à des Anticorps. **Ulcères induits par l'éthanol chez des rats prétraités :** Prétraitement : - Solution saline - L-NAME 10 mg/kg - NEM 70 mg/kg 30 minutes après, administration par VO, pour chacun des 3 groupes précédants : - Solution saline - HE de *Croton cajucara* 100 mg/kg	**Ulcères induits par l'éthanol :** **Traitements** / **Aire lésionnelle (mm^2)** / **% Gastroprotection** / **Score de desquamation** Solution saline / 156 ± 36,30 / - / 12 Carbénoxolone / 22,27 ± 8,21 / 85,8 % / 6 HE de Croton cajucara / 0 / 100 % / 2  **A,D :** Nombreux dommages. **B,E :** Desquamation modérée et légers dommages glandulaires. **C,F :** Pas d'hémorragies, ni d'infiltration des éosinophiles, ni de desquamation ou de dommages glandulaires, stimulation de la production de muqueuse gastrique. **Taux en GSH :**  Implication non significative du GSH dans le mécanisme gastroprotecteur de l'HE.

Administration 1h après d'éthanol absolu et sacrifice l'heure suivante afin de déterminer l'aire lésionnelle (mm^2).

Activité anti-*Helicobacter pylori* :
Détermination seulement de la CMI *d'Helicobacter pylori* (ATCC 43504) après inoculation de 107 UFC/ml de micro-organismes et d'HE de *Croton cajucara* à différentes dilutions (6,25 à 1000 µg/mL) puis incubation pendant 3 jours à 37°C.

Analyses immunocytochimiques :

	Solution saline	**Carbénoxolone**	**HE de C. cajucara**
HSP-70	34,33 ± 6,32	168,88 ± 19,40	105,13 ± 9,47
VIP	118,57 ± 28,70	114,88 ± 24,52	45,71 ± 10,60

Augmentation significative de la concentration en HSP-70 avec la carbénoxolone et l'HE après l'ulcération induite par l'éthanol. Cet enzyme a un rôle dans le mécanisme gastroprotecteur de l'HE de *Croton cajucara*. En effet, augmentation de la synthèse de HSP-70 au niveau des zones de lésions (cf **: F**).

Ulcères induits par l'éthanol chez des rats prétraités :

Prétraitement	Solution saline	L-NAME	NEM
Traitement **Aire lésionnelle**	Solution saline 139,05 ± 19,21	Solution saline 511,94 ± 80,96	Solution saline 1229,70 ± 141,25
Traitement **Aire lésionnelle** **Gastroprotection**	HE de *C. cajucara* 0,55 ± 0,30 99,6%	HE de *C. cajucara* 40,08 ± 18,23 92,2%	HE de *C. cajucara* 356,63 ± 53,69 71,0%

Implication des groupements SH dans le mécanisme d'action car diminution importante de la gastroprotection par l'HE en présence de NEM. En présence de L-NAME, légère diminution de la gatsroprotection donc faible implication du NO dans le mécanisme d'action gastroprotecteur.

Activité anti-*Helicobacter pylori* :
CMI = 125 µg/mL

vii. *Hyptis martiusii Benth*

Le bicyclogermacrène et le 1,8-cinéole sont les composés principaux de l'HE d'*Hyptis martiusii* donc ils seront aussi évoqués dans cette partie. Cependant, aucune étude ne faisait l'objet de recherche sur le potentiel gastroprotecteur du bicyclogermacrène.

Nom vulgaire (21) **:** « cidreira-do-mato », « cidreira-brava », « cidreira do campo », mélisse des champs

Famille : Lamiaceae

Organe distillé : Feuilles – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) : (43,44)

- 1,8-cinéole : 7,01 – 32,8%
- δ-3-carène : 6,88 – 17,4%
- Bicyclogermacèrene : 0 – 10,6%

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), le 1,8-cinéole est non mutagène, non tératogène et à faible risque d'irritation cutanée. Toutefois, il peut entrainer des convulsions surtout chez les jeunes enfants et les patients épileptiques. L'oxydation des HE contenant du δ-3-carène peut entrainer une sensibilité si application cutanée. Ce composé est aussi un irritant en cas d'inhalation.

Propriétés : (43)

- Action insecticide
- Action anti-oxydante, antiproliférative
- Action anti-ulcéreuse

Etudes concernant l'HE d'*Hyptis martuisii* et le 1,8-cinéole :

Deux études pré-cliniques menées par Caldas en 2011 et 2014 mettent en évidence l'action gastroprotectrice de l'HE *d'Hyptis martuisii* administrée par VO.

En 2011, Caldas (45) (tableau 16) met en évidence l'action anti-ulcéreuse de l'HE *d'H. martiusii* suite à des ulcérations induites par l'éthanol, HCl/EtOH et par l'indométacine. Toutefois, dans chacun des modèles précédents le pantoprazole est au moins 5 fois plus efficace que l'HE. Son action passe par sa capacité à augmenter le pH, la vidange gastrique

et la production de mucus (43) (tableau 17). Ces actions ont été mises en évidence par l'administration i.d de l'HE et du 1,8-cinéole. Elle est également liée à la présence des groupes SH. Caldas démontre aussi l'action anti-oxydante de l'HE suite à la diminution de la peroxydation lipidique. De plus, suite à des lésions induites par une injection d'acide acétique l'HE est deux fois moins efficace que le pantoprazole.

Trois études précliniques se concentrent sur les actions gastroprotectrice et anti-inflammatoire du 1,8-cinéole, aussi nommé eucalyptol.
Ce composé, étudié par Caldas en 2015 (46) (tableau 18), possède une action gastroprotectrice 1,5 fois plus efficace ou aussi efficace que le pantoprazole si les lésions sont respectivement induites par de l'éthanol et l'HCl/EtOH. Toutefois, dans le modèle à l'indométacine l'HE est 10 fois moins efficace que le pantoprazole. Son action dépend de la présence des groupes SH et de sa capacité anti-oxydante : augmentation de la production des groupes SH non protéiques, diminution de la peroxydation lipidique et de l'activité de la myélopéroxydase. Santos (47) (tableau 20) mentionne aussi l'augmentation de la production de mucus. Caldas et Santos ont également démontré la faible action anti-sécrétoire du 1,8-cinéole. Caldas a aussi testé l'action gastroprotectrice du 1,8-cinéole suite à une injection d'acide acétique. Elle est 3 fois moins efficace que le pantoprazole.

L'eucalyptol (48) (tableau 19) possède une action anti-inflammatoire très faible, suite à un œdème induit par le carragghénane ou bien suite au test du granulome. En effet, son action est plus de 80 fois moindre que celle de l'indométacine. L'action antalgique du 1,8-cinéole ne passe par les récepteurs opioïdes et est 25 fois moins efficace, dans la phase 2, que la morphine suite à des douleurs induites par la formaline. Si la douleur est induite par l'acide acétique alors l'HE est moins efficace que l'aspirine. L'eucalyptol est plus efficace dans la deuxième phase, la phase inflammatoire.

Martins (49), en 2017, met en avant que l'HE de *Croton rhamnifolioides* et son composé principal, le 1,8-cinéole, sont 2 à 5 fois moins puissants que la dexaméthasone ou l'indométacine pour inhiber le volume de l'œdème auriculaire ou de la patte induits respectivement par l'huile de croton et le carraghénane. Dans le test du granulome, l'HE est 8 fois moins anti-inflammatoire que la dexaméthasone. Le 1,8-cinéole est toutefois moins efficace que l'HE.

L'HE de Mélisse des champs n'est pas facilement retrouvée dans nos officines mais une question se pose : pourrait-elle être substituée par de l'HE *d'Eucalyptus globulus* car elle aussi est riche en 1,8-cinéole.

Tableau 16 - D'après : Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis martiusii Benth* – Caldas et al., 2011 (45)

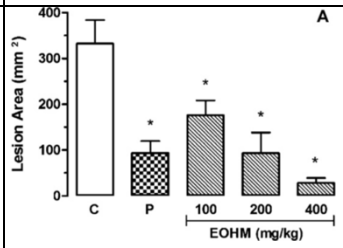
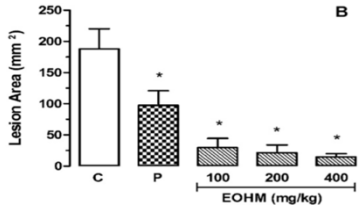
HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Hyptis martiusii Benth Obtenue par hydrodistillation des feuilles	Rats (n=6)	Pré-traitement par VO (n=6) : - Solution aqueuse, contrôle négatif (C) - Pantoprazole, contrôle positif (40 mg/kg) (P) - HE d'*Hyptis martiusii* (100 mg/kg) - HE d'*Hyptis martiusii* (200 mg/kg) - HE d'*Hyptis martiusii* (400 mg/kg) **Ulcération induite par l'éthanol :** 1h après administration d'éthanol absolu par VO et sacrifice 1h après. Puis observation de la surface lésionnelle. **Ulcération induite par HCl et éthanol :** Administration par VO 1h après des agents ulcérogènes et sacrifice l'heure suivante. Puis observation des lésions. **Ulcération induite par l'indométacine :** 30 minutes après, administration d'indométacine en SC (30 mg/kg) et sacrifice 6h après. Détermination des lésions. **Evaluation des paramètres du suc gastrique :** Ligature pylorique puis formation des mêmes groupes et administration par voie intra-duodénale. Sacrifice des animaux 4h après. Détermination du volume, du pH et de l'acidité totale.	 **Ulcération induite par l'éthanol** Diminution significative de l'aire lésionnelle. L'HE est aussi efficace que le pantoprazole à partir de 200 mg/kg, soit une concentration 5 fois plus importante en HE. **Ulcération induite par HCl et éthanol :** Diminution significative de l'aire lésionnelle. L'HE est 5 fois moins efficace que le pantoprazole.  **Ulcération induite par l'indométacine :** <table><tr><th>Traitements</th><th>Dose (mg/kg)</th><th>Nombre de lésions</th><th>Indice d'ulcères</th></tr><tr><td>Contrôle -</td><td>-</td><td>4,2 ± 0,4</td><td>20,8 ± 3,3</td></tr><tr><td>Pantoprazole</td><td>40</td><td>1,8 ± 0,2</td><td>3,3 ± 1,9</td></tr><tr><td rowspan="3">HE</td><td>100</td><td>0,6 ± 0,4</td><td>5,1 ± 3,9</td></tr><tr><td>200</td><td>1,1 ± 0,3</td><td>4,1 ± 2,6</td></tr><tr><td>400</td><td>0,5 ± 0,3</td><td>2,1 ± 1,2</td></tr></table>Diminution significative du nombre de lésions et de l'indice d'ulcère après un prétraitement à l'HE *d'Hyptis martiusii*. Ici aussi l'IPP est plus efficace. **Evaluation des paramètres du suc gastrique :** <table><tr><th>Traitements</th><th>Dose (mg/kg)</th><th>Volume gastrique (mL)</th><th>pH</th><th>Acidité totale (mEq/mL/j)</th></tr><tr><td>Contrôle -</td><td>-</td><td>3,8 ± 0,2</td><td>2,3 ± 0,1</td><td>9,3 ± 3,3</td></tr><tr><td>Pantoprazole</td><td>40</td><td>2,6 ± 0,2</td><td>4,0 ± 0,1</td><td>2,5 ± 1,9</td></tr><tr><td rowspan="3">HE</td><td>100</td><td>2,9 ± 0,2</td><td>2,8 ± 0,1</td><td>5,8 ± 3,9</td></tr><tr><td>200</td><td>2,7 ± 0,1</td><td>2,9 ± 0,1</td><td>3,8 ± 2,6</td></tr><tr><td>400</td><td>3,1 ± 0,1</td><td>3,1 ± 0,1</td><td>3,0 ± 1,2</td></tr></table>Légère diminution du volume gastrique et diminution significative de l'acidité totale. Le pH augmente significativement grâce au prétraitement à l'HE.

Tableau 17 - D'après : Gastroprotective and ulcer healing effects of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. – Caldas et al., 2014 (43)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Hyptis martiusii Obtenue par hydrodistillation des feuilles	Rats (n=6)	**Sécrétion des sucs gastriques stimulée par l'histamine, le béthanécol et la pentagastrine** : Ligature pylorique et formation des groupes suivants : - Solution saline - HE *d'Hyptis martiusii* (400 mg/kg en intra-duodénal) - Histamine - Histamine + Ranitidine (60 mg/kg en intra-duodénal) - Histamine + HE - Bétanéchol - Bétanéchol + Atropine (3 mg/kg en SC) - Bétanéchol + HE (EOHM) - Pentagastrine - Pentagastrine + HE 1h après la ligature administration en SC d'Atropine (20 mg/kg), Béthanéchol (2,5 mg/kg) et pentagastrine (400 µg/kg). Sacrifice 3h après puis détermination du volume, du pH et de l'acidité total du suc gastrique. **Détermination du mucus gastrique :** Prétraitement par VO : - Solution saline (CL) - Groupe témoin non traité, non blessé (CN) - Pantoprazole (40 mg/kg) (P) - HE d'*Hyptis martiusii* (400 mg/kg) (EOHM) 1h après administration d'éthanol puis coloration au bleu d'Alcian afin de quantifier par mesure de l'absorbance, la quantité de mucus. **Détermination de la peroxydation lipidique :** Par la mesure du MDA (malondialdéhyde). **Rôle des groupes SH et NO :**	**Sécrétion des sucs gastriques stimulée par l'histamine, le béthanécol et la pentagastrine** : Stimulus+treatment / Gastric volume (mL) / pH / Total acidity (mEquiv. [H+]/mL/4 h) control (not estimulated): 4.4±0.7 / 1.6±0.2 / 42.5±11.6 EOHM (not estimulted): 1.8±0.2* / 2.4±0.2* / 9.2±1.7* histamine: 6.3±0.7 / 1.5±0.0 / 52.8±9.9 histamine+ranitidine: 2.3±0.3# / 2.6±0.1# / 2.9±0.6# histamine+EOHM: 4.2±0.2# / 1.8±0.1 / 24.8±2.9# bethanechol: 7.8±0.5 / 1.5±0.0 / 52.2±5.4 bethanechol+atropine: 2.8±0.2## / 2.5±0.2## / 6.6±1.5## bethanechol+EOHM: 6.3±0.2 / 1.6±0.0 / 38.8±5.3 pentagastrin: 7.1±1.4 / 1.4±0.0 / 45.0±7.8 pentagastrin+EOHM: 3.4±0.2### / 1.91±0.1 / 14.6±3.4### L'HE d'*Hyptis martiusii* diminue le volume des sécrétions gastriques et l'acidité totale et augmente le pH par rapport au témoin non stimulé. En présence d'histamine et de pentagastrine, l'HE conserve son potentiel à diminuer le pH. **Détermination du mucus gastrique :** Alcian Blue (µg/g tissue) 0–15; CN, CL, P, EOHM; Ethanol; * # # L'HE *d'Hyptis martiusii* augmente significativement la production de mucus gastrique. **Détermination de la peroxydation lipidique :** Les traitements par HE et NAC permettent de diminuer LPO (µmol MDA/g tissue) 0–20; CN, CL, NAC, EOHM; Ethanol; * # #

Formation des groupes suivants en triplicat :

- Solution saline
- L-NAME (70 mg/kg en i.p)
- NEM (10 mg/kg en i.p)

30 minutes après le prétraitement :

- Solution saline
- Carbénoxolone (100 mg/kg)
- HE d'*Hyptis martiusii* (400 mg/kg)

1h après, administration d'éthanol absolu et sacrifice l'heure suivante.

Quantification des groupes SH :
Par mesure de l'absorbance.

Evaluation des propriétés curatives :
Injection d'acide acétique dans la sous-séreuse de l'estomac. Dès le lendemain formation de 3 groupes, traitement par VO 1 fois/j pendant 14 jours :

- Solution saline
- Pantoprazole (40 mg/kg)
- HE d'*Hyptis martiusii* (40 mg/kg)

Sacrifice des animaux le 15ème jour. Evaluation de la mortalité, modification de la masse corporelle et analyse des organes.

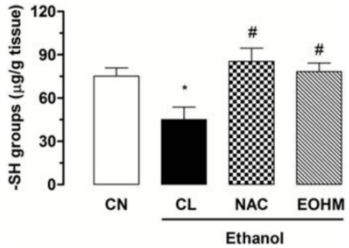
significativement la production de MDA et donc la peroxydation lipidique.

Rôle des groupes SH et NO :

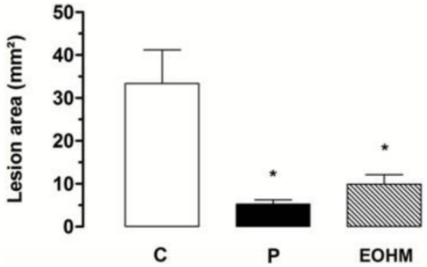
Pretreatment	Treatment (p.o.)	Dose (mg/kg)	Lesion area (mm^2)	Inhibition (%)
Saline (i.p.)	control	-	316.9±49.9	-
	carbenoxolone	100	6.6±2.9*	97.9
	EOHM	400	5.8±5.4*	98.1
L-NAME (i.p.)	control	-	655.3±51.2*	-
	carbenoxolone	100	228.5±76.3#	65.1
	EOHM	400	6.5±4.0#	99.0
NEM (i.p.)	control	-	563.0±1.3*	-
	carbenoxolone	100	380.0±42.4	32.5
	EOHM	400	427.6±59.3	24.0

En présence de L-NAME, l'HE conserve son action gastro-protectrice. Cependant, en présence de NEM, l'HE n'a plus d'effet gastroprotecteur. Son action dépend donc des groupes SH.

Quantification des groupes SH :
Les traitements par NAC et HE permettent d'inverser la diminution des groupes SH. Ils ramènent le système antioxydant à son niveau basal.



Evaluation des propriétés curatives :



Diminution significative de l'aire lésionnelle grâce au traitement par l'HE *d'Hyptis martiusii*.

Tableau 18 - D'après : Gastroprotective mecanisms of the monoterpene 1,8-cineol (=Eucalyptol) – Caldas et al., 2015 (46)

Composant	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
1,8-cinéole Obtenu par synthèse	Rats (n = 6)	Prétraitement par VO (n=6) : - Solution saline - Pantoprazole (40 mg/kg) - (Ranitidine : uniquement si ulcération induite par l'éthanol) - 1,8-cinéole (50 mg/kg) (CIN) - 1,8-cinéole (100 mg/kg) - 1,8-cinéole (200 mg/kg) **Ulcération induite par l'éthanol :** 1h après, administration d'éthanol absolu et sacrifice l'heure suivante. Observation des estomacs. **Ulcération induite par HCl/éthanol :** Administration des agents ulcérogènes 1h après et euthanasie l'heure suivante. Observation des estomacs. **Ulcération induite par l'indométacine :** 3h après, administration d'indométacine en SC (30 mg/kg), sacrifice des animaux 6h après et observation des estomacs. **Détermination de la sécrétion gastrique stimulée :** Ligature pylorique et formation des groupes suivants (n=6) : - Témoin négatif - 1,8-cinéole (100 mg/kg en intra-duodénal) - Pantoprazole - Histamine - Histamine + Ranitidine (60 mg/kg en intra-duodénal) - Histamine + 1,8-cinéole - Bétanéchol - Bétanéchol + Atropine (1 mg/kg en SC) - Pentagastrine - Pentagastrine + 1,8-cinéole	**Ulcération induite par l'éthanol :** **Traitement** / **Dose (mg/kg)** / **Aire ulcérée (mm^2)** / **% inhibition** Solution saline / - / 339,8 ± 49,3 / - Pantoprazole / 40 / - / 53,7% 1,8-cinéole / 50 / 40,3 ± 11,6 / 88,1% 1,8-cinéole / 100 / 4,9 ± 2,2 / 98,5% 1,8-cinéole / 200 / 2,3 ± 1,8 / 99,2% **Ulcération induite par HCl/éthanol :** **Traitement** / **Dose (mg/kg)** / **Aire ulcérée (mm^2)** / **% inhibition** Solution saline / - / 339,8 ± 49,3 / - Pantoprazole / 40 / - / 91,5% 1,8-cinéole / 50 / 28,2 ± 12,8 / 88,5% 1,8-cinéole / 100 / 11,8 ± 5,4 / 95,2% 1,8-cinéole / 200 / 1,3 ± 0,8 / 99,4% **Ulcération induite par l'indométacine :** **Treatment** / **Dose (mg/kg)** / **Lesion index** / **Ulcer index** / **Total index** control / - / 3.5 ± 0.5 (—) / 22.8 ± 2.3 (—) / 26.3 ± 2.7 (—) pantoprazole / 40 / 2.3 ± 0.4* (34.3%) / 0* (100.0%) / 2.3 ± 0.4* (91.2%) CIN / 50 / 1.2 ± 0.3* (65.7%) / 9.8 ± 2.1* (57.01%) / 11.0 ± 2.4* (58.2%) / 100 / 1.3 ± 0.4* (62.8%) / 8.9 ± 4.5* (60.9%) / 10.2 ± 4.7* (61.2%) / 200 / 0.5 ± 0.2* (85.7%) / 6.3 ± 3.5* (72.3%) / 6.8 ± 3.6* (74.1%) Diminution significative des lésions induites par l'éthanol, HCl/éthanol et l'indométacine grâce au 1,8-cinéole.

1h après, administration d'histamine (20 mg/kg), béthanéchol (2,5 mg/kg) ou Pentagatsrine (400 µg/kg).

Implication des groupes SH et NO :
Prétraitement par voie i.p :
- Solution saline
- L-NAME (70 mg/kg)
- NEM (10 mg/kg)

30 minutes après administration par VO :
- Solution saline
- Carbénoxolone (100 mg/kg)
- 1,8-cinéole (100 mg/kg)

1h après administration d'éthanol et sacrifice l'heure suivante, puis observation des lésions gastriques.

Quantification des groupes sulfhydriles non protéiques :
Prétraitement par VO :
- Solution saline (CL)
- NAC (750 mg/kg)
- 1,8-cinéole (100 mg/kg)
- Groupe non traité, non lésé (CN)

1h après, administration d'éthanol et euthanasie l'heure suivante. Ajout d'EDTA et lecture de l'absorbance.

Détermination de la peroxydation non lipidique (LPO) et de la myélopéroxydase (MPO) :
Idem expérience précédente puis mesure de l'absorbance.

Quantification du mucus gastrique :
Prétraitement par VO :
- Solution saline (CN)
- Pantoprazole (40 mg/kg) (P)
- 1,8-cinéole (100 mg/kg) (CIN)
- Groupe non lésé non traité (CN)

Détermination de la sécrétion gastrique stimulée :

Stimulus + treatment	Gastric volume (mL)	pH	Total acidity (mEquiv. $[H^+]$/mL/4 h)
control (not estimulated)	3.3 ± 0.2	2.0 ± 0.2	8.6 ± 2.2
pantoprazole (not estimulated)	2.1 ± 0.2 *	3.7 ± 0.5 *	3.2 ± 0.6 *
CIN (not estimulated)	2.5 ± 0.2 *	2.5 ± 0.1	4.8 ± 1.0
histamine	6.3 ± 0.7	1.5 ± 0.1	52.8 ± 9.9
histamine + ranitidine	2.3 ± 0.3 #	2.6 ± 0.1 #	2.9 ± 0.6 #
histamine + CIN	4.6 ± 0.7	1.5 ± 0.1	36.0 ± 10.2
bethanechol	7.8 ± 0.5	1.5 ± 0.0	52.2 ± 5.4
bethanechol + atropine	2.8 ± 0.2 †	2.5 ± 0.2 †	6.6 ± 1.5 †
bethanechol + CIN	6.6 ± 0.3	1.6 ± 0.0	46.8 ± 4.5
pentagastrin	7.2 ± 1.4	1.4 ± 0.0	45.0 ± 7.8
pentagastrin + CIN	4.9 ± 0.6	1.4 ± 0.0	41.0 ± 9.4

Le 1,8-cinéole diminue légèrement le volume de sécrétion gastrique dans tous les cas ci-dessus. Mais pas de modification du pH et de l'acidité totale.

Implication des groupes SH et NO :

Prétraitement	Traitement (po)	Dose (mg / kg)	Zone de lésion (mm^2)	Inhibition (%)
Solution de NaCl (ip)	contrôle	-	298,0 ± 57,2	-
	carbénoxolone	100	42,8 ± 16,6 *	85,6
	CIN	100	2,5 ± 1,2 *	99,2
L-NAME (ip)	contrôle	-	440,7 ± 56,98 *	-
	carbénoxolone	100	43,5 ± 15,2 #	90,1
	CIN	100	4.0 ± 2.4 #	99,1
NEM (ip)	contrôle	-	739,8 ± 110,2 *	-
	carbénoxolone	100	510,2 ± 136,5	31.0
	CIN	100	709,0 ± 143,7	4.2

En présence de L-NAME, le 1,8-cinéole est toujours gastroprotecteur. Cependant en présence de NEM, il est inefficace. Son mécanisme d'action dépend donc des groupes SH.

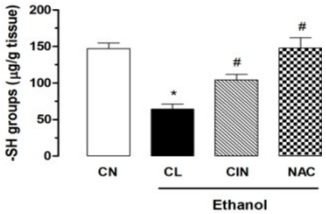
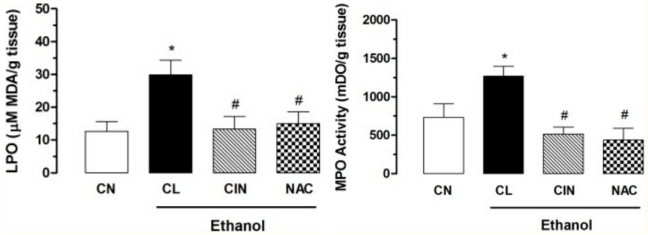
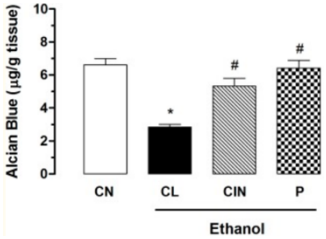
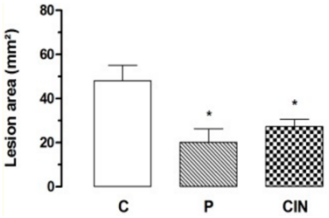
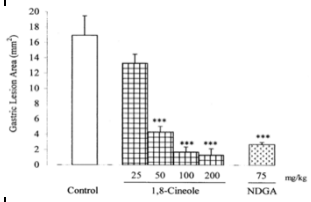
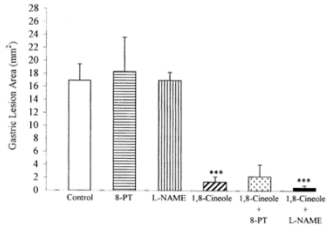
		1h après, administration d'éthanol et sacrifice l'heure suivante puis coloration au bleu d'Alcian. **Propriétés curatives du 1,8-cinéole :** Injection d'acide acétique dans la sous-séreuse de l'estomac, puis dès le lendemain traitement par VO, 1f/j pendant 14 jours : - Solution saline - Pantoprazole (40 mg/kg) - 1,8-cinéole (100 mg/kg) Observation à la recherche de signes de toxicité puis sacrifice le 15ème jour et détermination de la surface lésionnelle.	 **Quantification des groupes sulfhydriles non protéiques :** Production significative en groupes SH si traitement par 1,8-cinéole. Contexte oxydant si diminution [SH]. **Détermination de la LPO et MPO :**  La peroxydation lipidique après prétraitement au 1,8-cinéole est équivalente au groupe non traité non blessé. L'activité de la myélopéroxydase est significativement moindre grâce au 1,8-cinéole.  **Quantification du mucus gastrique :** Production significative de mucus si prétraitement par 1,8-cinéole.  **Propriétés curatives du 1,8-cinéole :** Diminution significative de l'aire lésionnelle si traitement par le 1,8-cinéole.

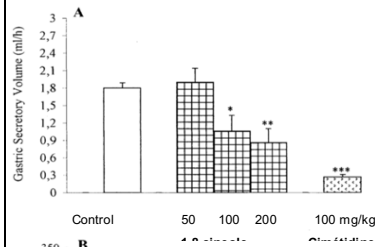
Tableau 19 - D'après : Anti-inflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineol a terpenoid oxide present in many plant essential oils. – Santos et Rao, 2000 (48)

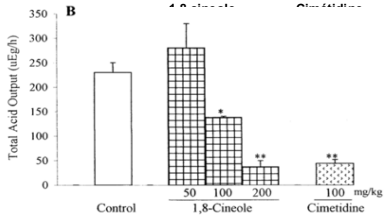
HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
1,8-cineole Obtenu par synthèse	Rats	**Œdème de la patte de rat :** Administration par VO (n= 8-12) : - Solution saline - Indométacine (5 mg/kg) - 1,8-cinéole (100/200/400 mg/kg) 45 minutes après, injection intra-plantaire de carraghénane puis mesure de l'œdème immédiatement et 3h après l'injection. **Granulome à boule de coton :** Implantation SC de boules de coton d'1 mg au niveau du dos. Administration par VO pendant 7 jours (n= 6-8) : - Solution saline - Indométacine (5 mg/kg) - 1,8-cinéole (400 mg/kg) Sacrifice le 8ème jour, les granulomes sont retirés, pesés, séchés puis de nouveau pesés. **Activité analgésique :** Grâce à des tests induisant la nociception par la formaline ou après injection d'acide acétique.	**Œdème de la patte de rat :** **Traitements** / **Dose** (mg/kg) / **Œdème à 3h** / **Pourcentage d'inhibition** **Solution saline** : - / 0,73 ± 0,02 / - **Indométacine** : 5 / 0,27 ± 0,04 / 62 **1,8-cinéole** : 100 / 0,55 ± 0,08 / 26 200 / 0,55 ± 0,04 / 26 400 / 0,39 ± 0,07 / 46 Diminution significative de l'œdème à partir de 400 mg d'1,8-cinéole, mais action très faible en comparaison à l'indométacine. **Granulome à boule de coton :** **Traitements** / **Dose** (mg/kg) / **Poids granulome humide** (mg) / **Poids granulome sec** (mg) **Solution saline** : - / 1228 ±46 / 711 ± 39 **Indométacine** : 5 / 919 ± 63 / 322 ± 30 **1,8-cinéole** : 400 / 772 ± 72 / 394 ± 43 Diminution significative de l'œdème à partir de 400 mg d'1,8-cinéole. **Activité analgésique :** Test à la formaline : Diminution significative de la douleur en présence d'1,8-cinéole à 400 mg/kg. Le mécanisme d'action ne passe pas par les récepteurs opioïdes. Test à l'acide acétique : Effet maximum à 200 mg/kg d'1,8-cinéole.

Tableau 20 - D'après : 1,8-cineol, a food flavoring, prevents ethanol-induced gastric injury in rats. – Santos, Rao, 2001 (47)

1,8-cinéole Obtenu par synthèse	Rats (n= 6)	**Induction de dommages gastriques :** Prétraitement par VO : - Solution saline - 1,8-cinéole 25/50/100 ou 200 mg/kg - Acide nordihydroguairétique 75 mg/kg (NGDA) 45 minutes après administration d'éthanol absolu et euthanasie l'heure suivante puis mesure des lésions gastriques. **Détermination du mécanisme d'action :** Formation des groupes suivants : - Solution saline, par VO - 8-PT = 8-phénylthéophylline, 8mg/kg en i.p - L-NAME, 20 mg/kg en i.p - 1,8-cinéole, 200mg/kg par VO - 1,8-cinéole + 8-PT - 1,8-cinéole + L-NAME 1h après, administration d'éthanol absolu. **Mucus de la paroi gastrique et groupes SH :** Administration par VO : - 1,8-cinéole 50/100 et 200 mg/kg Coloration au Bleu d'Alcian et dosage spectrophotométrique. **Sécrétion gastrique :** Ligature pylorique puis traitement par voie intra-duodénale : - Solution saline - Cimétidine 100 mg/kg - 1,8-cinéole 50 mg/kg - 1,8-cinéole 100 mg/kg - 1,8-cinéole 200 mg/kg Euthanasie 4h après et détermination de l'acidité totale et du volume de sécrétions gastriques.	 **Induction de dommages gastriques :** Forte diminution de l'aire lésionnelle en présence d'1,8-cinéole. Action supérieure au NGDA dès 100 mg/kg. **Détermination du mécanisme d'action :** Pas d'implication du NO et de l'adénosine dans le mécanisme d'action du 1,8-cinéole.  **Mucus de la paroi gastrique et groupes SH** Augmentation significative du mucus à un dosage de 50 mg/kg d'1,8-cinéole et des groupes SH non protéiques à un dosage de 200 mg/kg. **Sécrétion gastrique :** Le 1,8-cinéole diminue le volume de sécrétion des sucs gastriques **(A)** et l'acidité totale **(B)**. Certes, à la même posologie la cimétidine est plus efficace.

Treatment and dose (mg/kg)	*Gastric wall mucus (µg Alcian blue/g)*	*Gastric NP-SH concentration (µmol/g)*
Vehicle control	31.39 ± 5.42	296.77 ± 16.46
Ethanol control	53.91 ± 7.05	187.66 ± 7.30†
1,8-Cineole		
50	91.06 ± 16.56†	204.98 ± 18.86†
100	58.81 ± 9.06	231.40 ± 14.18
200	50.38 ± 16.87	282.81 ± 21.27‡





viii. Hyptis spicigera Lam

L'α-pinène est le composé principal de l'HE d'*Hyptis spicigera* donc il sera aussi évoqué dans cette partie.

Figure 11 - *Hyptis spicigera* - Indiana coronado©

Nom vulgaire : Sésame noir

Famille : Lamiaceae

Description botanique (50) : Plante herbacée pouvant atteindre 1m dont les fleurs sont disposées en inflorescence terminales.

Organe distillé : Parties aériennes – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) : (51)

- α–pinène : 50,78%
- 1,8-cinéole : 20,31%
- β-pinène : 18,3%

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), l'α-pinène, le β-pinène et le 1,8-cinéole sont non mutagènes, et à faible risque d'irritation cutanée. Toutefois le risque est majoré si les HE sont oxydées. Le 1,8-cinéole il peut entrainer des convulsions surtout chez les jeunes enfants et les patients épileptiques.

Propriétés : (51)

- Antipyrétique
- Anti-ulcérogène

Etudes concernant l'HE *d'Hyptis spicigera et* l'α-pinène :

Deux études précliniques mettent en évidence le potentiel gastroprotecteur et le mécanisme d'action de l'HE *d'Hyptis spicigera* et/ou de son composé principal, l'α-pinène, administré par VO.

A partir de 100 mg/kg par voie orale d'HE *d'Hyptis spicigera* (Tableau 21) (51), la gastroprotection, suite à une ingestion d'éthanol, est optimale. Toutefois son action est plus

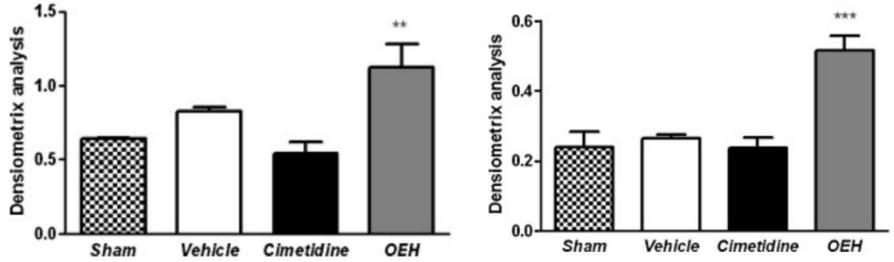
faible que celle du lansoprazole. Suite à des ulcérations induites par l'indométacine, l'HE est quasiment aussi efficace que l'indométacine. Suite à une injection d'acide acétique, l'HE augmente fortement l'expression de COX_2 et d'EGF. Dans ce modèle, la cimétidine n'a aucune action pour stimuler les COX_2 et l'EGF.

L'action gastroprotectrice de l'HE *d'Hyptis spicigera* dépend de sa capacité à stimuler la production de mucus, à diminuer le pH et à augmenter les taux en PGE2, malgré la prise d'AINS. Ces actions sont mises en évidence par administration de l'HE par voies i.d et i.p. Takayama a déterminé que son action ne dépendait pas des groupes NO et SH.

Pinheiro (Tableau 22) (52) cherche à mettre en avant le potentiel gastroprotecteur de l'α–pinène contenu dans l'HE de diverses espèces *d'Hyptis : H. spicigera, H. crenata, H. suaveolens* et *H. martiusii.* Suite à des lésions induites par l'éthanol, l'indométacine ou pour stimuler la production de mucus, la ranitidine est plus de deux fois plus efficace que l'α–pinène. Ce dernier possède aussi une action anti-sécrétoire quasi équivalente à celle de la ranitidine. De plus, la concentration en α–pinène est corrélée à un taux de gastroprotection supérieur.

Une même question : L'HE de Sésame noir pourrait-elle être substituée par de l'HE de Pin sylvestre ou de l'HE de Cyprès toujours vert car ces deux HE sont riches en α–pinène.

Tableau 21 - D'après : Gastroprotective and ulcer healing effects of the essential oil of *Hyptis spicigera* Lam. – Takayama et al., 2011 (51)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Hyptis spicigera Par hydrodistillation des parties aériennes.	Rats (non précisé)	**Ulcération induite par l'éthanol :** Pré-traitement par VO : - Solution saline, contrôle négatif - Lansoprazole, contrôle positif (30 mg/kg) - HE d'*Hyptis spicigera* (12,5 mg/kg) (OEH) - HE d'*Hyptis spicigera* (25 mg/kg) - HE d'*Hyptis spicigera* (50 mg/kg) - HE d'*Hyptis spicigera* (100 mg/kg) 1h après administration d'éthanol absolu par VO et sacrifice 1h après. Puis observation de la surface lésionnelle. **Ulcération induite par l'indométacine :** Pré-traitement par VO : - Solution saline, contrôle négatif - Cimétidine, contrôle positif (100 mg/kg) - HE d'*Hyptis spicigera* (100 mg/kg) (OEH) 30 minutes après, administration d'indométacine en SC (30 mg/kg) et sacrifice 4h après. Détermination des lésions. **Ulcération induite par l'acide acétique :** Administration de 100 mL d'acide acétique absolu dans la couche gastrique sous-séreuse puis deux jours après : - Solution saline - Cimétidine (100 mg/kg) - HE d'*Hyptis spicigera* (100 mg/kg) (OEH) Ces traitements sont administrés 1 fois/jour pendant 14 jours et les animaux sont sacrifiés le 15ème jour. Les	**Ulcération induite par l'éthanol :** **Traitements** / **Dose (mg/kg)** / **Aire ulcérée (mm^2)** / **Inhibition (%)** Contrôle - : - / 149,99 ± 29,79 / - Lansoprazole : 30 / 43,10 ± 5,48 / 71,2 HE : 12,5 / 75,96 ± 24,41 / 49,3 HE : 25 / 89,24 ± 13,89 / 40,4 HE : 50 / 74,35 ± 20,84 / 50,4 HE : 100 / 4,28 ± 2,03 / 97,1 Diminution significative de l'aire lésionnelle après un prétraitement par l'HE *d'Hyptis spicigera* à 100 mg/kg. **Ulcération induite par l'indométacine :** **Traitements** / **Dose (mg/kg)** / **Aire ulcérée (mm^2)** / **Inhibition (%)** Contrôle - : - / 20,67 ± 5,07 / - Cimétidine : 100 / 0,68 ± 0,17 / 96,7 HE : 100 / 3,28 ± 1,06 / 84,1 L'HE *d'Hyptis spicigera* a un fort potentiel gastroprotecteur. **Ulcération induite par l'acide acétique :**  L'analyse par Western Blot met en évidence que l'HE augmente l'expression de COX-2 (75%), à gauche, et de l'EGF (115%), à droite, en comparaison au groupe témoin non blessé non traité (Sham).

lésions sont quantifiées par Western Blot et analyse histologique.

Evaluation des paramètres du suc gastrique :
Ligature pylorique puis formation des groupes suivants – administration par voie intra-duodénale et orale :

- Solution saline
- Cimétidine (100 mg/kg)
- HE (100 mg/kg)

Administration par voie intra-duodénale. Sacrifice des animaux 4h après. Détermination du volume et du pH.

Détermination du mucus gastrique :
Prétraitement par VO :

- Solution saline
- Carbénoxolone (100 mg/kg)
- HE d'*Hyptis spicigera* (100 mg/kg)

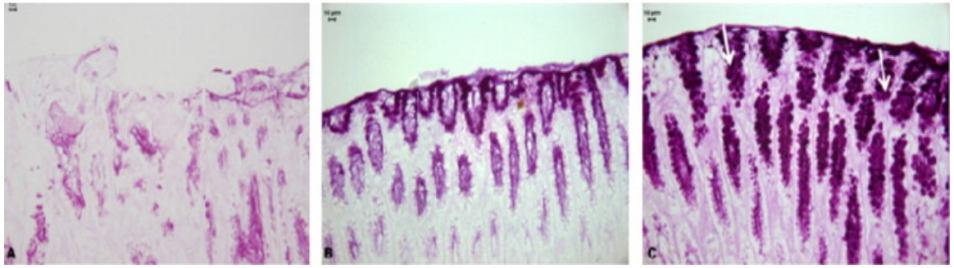
1h après ligature pylorique, 4h après sacrifice des animaux puis coloration au bleu d'Alcian afin de quantifier par mesure de l'absorbance la quantité de mucus.

Détermination du taux de PGE2 :
L'indométacine est administrée en SC (30 mg/kg). Puis 30 minutes après, solution saline ou HE par VO. On a la formation des groupes suivants :

- Sham : groupe témoin non blessé, non traité
- Véhicule + AINS
- HE + AINS

Sacrifice 30 minutes après et dosage grâce à un kit ELISA.

Rôle des composés NO et SH dans l'effet gastroprotecteur : Pas d'impact donc résultats non présentés



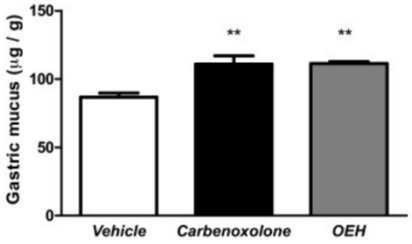
De gauche à droite : solution saline, Cimétidine,
L'analyse histologique montre que l'HE augmente la production de mucus.

Evaluation des paramètres du suc gastrique :

Voie	Traitements	Volume	pH
Intra-duodénale	Solution saline	0,94 ± 0,07	1,62 ± 0,07
	Cimétidine	0,49 ± 0,07	1,60 ± 0,06
	HE	1,02 ± 0,17	1,41 ± 0,07
Orale	Solution saline	0,82 ± 0,15	2,44 ± 0,18
	Cimétidine	1,68 ± 0,18	5,10 ± 0,08
	HE	1,02 ± 0,25	2,07 ± 0,20

L'HE diminue le pH et n'a pas d'action significative sur la sécrétion gastrique.

Détermination du mucus gastrique :



Augmentation significative de la production de mucus après le prétraitement à l'HE *d'Hyptis spicigera.* Effet gastroprotecteur par augmentation des facteurs de protection.

Détermination du taux de PGE2 :
Dans l'association AINS + HE, les taux en PGE2 sont significativement supérieurs à ceux de Solution aqueuse + AINS.

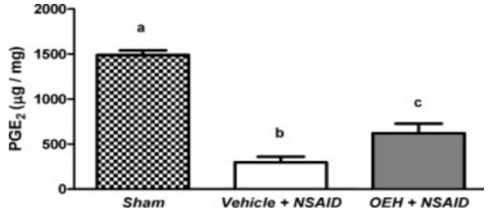
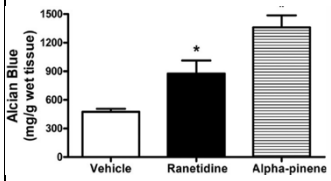


Tableau 22 - D'après : Gastroprotective effects of α-pinene and it's correlation with antiulcerogenic activity of essential oil obtained from *Hyptis* species – Pinheiro et al., 2015 (52)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
α-pinène	Souris (n=6)	Pré-traitement par VO : - Solution saline, contrôle négatif (Véhicule) - Ranitidine, contrôle positif (40 mg/kg) - α-pinène (10/30 et 100 mg/kg) **Ulcération induite par l'éthanol :** 1h après administration d'éthanol absolu par VO et sacrifice 45 minutes après. Puis observation de la surface lésionnelle. **Ulcération induite par l'indométacine :** 45 minutes après, administration de l'indométacine (30 mg/kg) et sacrifice 5h après. Puis observation de la surface lésionnelle. **Détermination du mucus gatsrique :** Par mesure de l'absorbance à 580 nm. **Evaluation des paramètres du suc gastrique :** Ligature pylorique puis administration par voie i.p : - Solution saline - Ranitidine (40 mg/kg) - α-pinène (30 mg/kg) Sacrifice 4h après et recueil des sécrétions gastriques afin de mesurer pH, volume et [H^+]. **Corrélation α-pinene et gastro-protection des espèces d'*Hyptis* :** Chez 4 espèces d'*Hyptis* : *H. martiusii, H. crenata, H. spicigera* et *H. suaveolens*. L'ulcération est induite par de l'éthanol.	**Ulcération induite par l'éthanol :**

Traitement	Dose	EtOH		Indométacine	
		Aire ulcérée (mm^2)	Aire ulcérée/ Aire totale (%)	Aire ulcérée (mm^2)	Aire ulcérée/ Aire totale (%)
Solution saline	-	34,23 ± 4,68	28,03 ± 1,35	20,63 ± 2,30	34,12 ± 4,35
Ranitidine	40	16,32 ± 3,89	12,97 ± 3,86	8,95 ± 1,46	13,93 ± 4,05
α-pinène	10	17,58 ± 2,63	13,06 ± 1,63	27,77 ± 3,74	38,22 ± 4,73
	30	19,20 ± 4,74	14,11 ± 3,69	26,91 ± 4,43	32,11 ± 3,82
	100	19,81 ± 3,44	17,13 ± 2,67	15,02 ± 3,24	24,33 ± 6,07

EtOH : Diminution significative de l'aire lésionnelle corrélée à la [α-pinène].
Indométacine : Légère action de l'α-pinène dans la gastro-protection.



Détermination du mucus gastrique :

L'α-pinène augmente significativement la production du mucus gastrique.

Treatment (*n*=7/group)	Dose (mg/kg)	Gastric volume (mL)	Gastric pH	Total acidity mequiv[H]⁺/ mL/4h
Vehicle	-	0.36±0.02	2.58±0.05	4.22±0.24
Ranitidine	40	0.21±0.02*	2.84±0.05*	2.84±0.32*
α-pinene	30	0.20±0.02*	2.85±0.04*	2.44±0.15*

Paramètres du suc gastrique :
L'α-pinène et la Ranitidine ont une action équivalente : diminution de l'acidité totale et du volume du suc gastrique, et augmentation du pH.

Corrélation α-pinene et gastro-protection des espèces d'*Hyptis* :
La gastro-protection la plus importante est retrouvée chez l'HE contenant le plus d'α-pinène : *Hyptis spicigera.*

ix. Lavandula x hybrida Reverchon Grosso

Le linalol et l'acétate de linalyle, composés principaux de l'HE de lavandin Grosso seront aussi évoqués dans cette partie. Cependant, aucune étude ne faisait l'objet de recherche sur le potentiel gastroprotecteur de l'acétate de linalyle.

Synonymes : *Lavandula x intermedia* Emeric ex. Loisel

Nom vulgaire : Lavandin, lavandin Grosso

Famille : Lamiaceae

Description botanique (9) : Hybride entre la Lavande vraie et la Lavande aspic. Fleurs bleues-violettes intenses regroupées en touffes épaisses.

Figure 12 – *Lavandula hybrida* Grosso – Sanoflore©

Organe distillé : Rameaux fleuris – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) (9) :

- Acétate de linalyle : 26,2 – 37,5 %
- Linalol : 22,5 - 28%
- Camphre : 6,6 – 12,2%
- 1,8-cinéole : 5,2 – 10,2%

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), l'HE de lavandin Grosso inhibe l'agrégation plaquettaire. Elle est donc déconseillée chez les patients sous traitement anticoagulant. Cette HE est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes ou allaitantes car elle contient du camphre. (9)

Propriétés (9) :

- Action anti-inflammatoire, antalgique
- Effet anxiolytique, sédatif et inducteur du sommeil
- Action carminative
- Effet antimicrobien, antiparasitaire, insecticide

Etudes concernant l'HE de *Lavandula x hybrida* et le linalol :

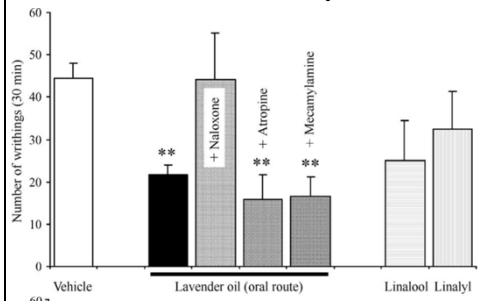
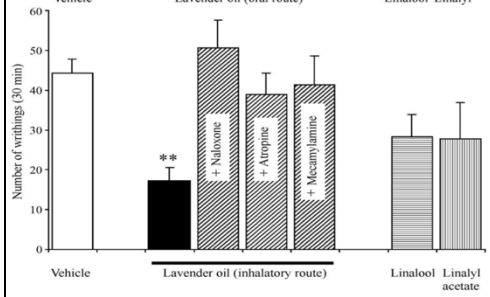
Grâce à deux études pré-cliniques *in vivo*, le potentiel anti-ulcéreux et antalgique du linalol et de l'HE de *Lavandula x hybrida* est mis en évidence.

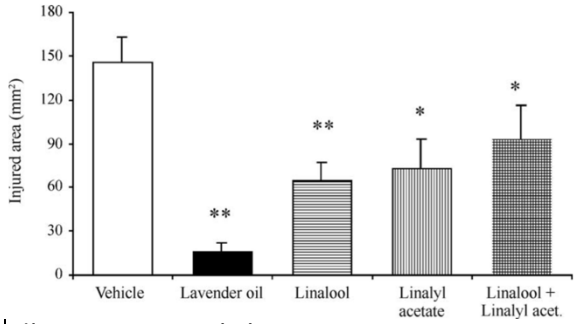
Barocelli (tableau 23) (53), en 2004, démontre l'activité antalgique de l'HE de *Lavandula x hybrida* et de ses deux composés principaux, par VO et par inhalation. Par VO et par inhalation, dans le test de l'injection d'acide acétique, l'HE de *Lavandula x hybrida*, le linalol et l'acétate de linalyle, dans une moindre mesure, possèdent une action antalgique.
Cependant, les résultats divergent pour l'administration de l'HE et du linalol par VO dans le test de la plaque chauffante. En effet, le linalol et l'acétate de linalyle n'ont pas d'action antalgique et l'HE n'a plus d'activité au-delà d'1h. Des études supplémentaires sont donc nécessaires. Par VO, l'action antalgique dépend du système opioïde. Par contre, par inhalation, l'action de l'HE dépend des systèmes opioïde, muscarinique et nicotinique. Sans contrôle positif, il est difficile d'estimer cette action antalgique.

Uniquement par VO, l'HE de *Lavandula x hybrida* possède une action anti-ulcéreuse suite à des lésions induites par l'éthanol. Etant donné qu'elle est inefficace sur les ulcérations induites par l'indométacine, le mécanisme d'action de l'HE ne dépend donc pas de la voie des PG.

Quintans (54), en 2013, démontre l'action antalgique du (-)-linalol par divers modèles induisant la nociception : formaline, glutamate, capsaïcine et test de la plaque chauffante, ainsi que l'implication des récepteurs morphiniques. Etant donné que Quintans ne mentionne pas de contrôle positif, il est difficile de réellement estimer cette action antalgique.
L'action anti-inflammatoire du linalol est démontrée par l'induction d'une péritonite par du carraghénane et dépend de la diminution de la production leucocytes et de TNF-α.

Tableau 23 - D'après : Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida Reverchon "Grosso"* essential oil – Barocelli et al., 2004 (53)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Lavandula hybrida Reverchon "Grosso" Obtenue par hydrodistillation des fleurs fraiches	Souris + Rats (n = 8-10)	Pré-traitement par VO : - Véhicule - HE de *Lavandula hybrida* (100 mg/kg) - Linalol (33 mg/kg) - Acétate de linalyle (36 mg/kg) Pré-traitement par inhalation : - HE de *Lavandula hybrida* (200 µl) - Linalol (200 µl) - Acétate de linalyle (200 µl) Inhalation pendant 15, 30 et 60 minutes. **Résistance à l'acide acétique :** Les animaux pré-traités par l'HE de *Lavandula hybrida* sont répartis en 4 groupes afin de recevoir : - Naloxone (5 mg/kg) en i.p : antagoniste opioïde - Atropine (5 mg/kg) en i.p : antagoniste muscarinique - Mécamylamine (1 mg/kg) en i.p : antagoniste nicotinique - Ne reçoit rien de plus Puis injection i.p de 0,2 mL d'acide acétique pour les animaux pré-traités par VO ou inhalation et comptabilisation du nombre de convulsions pendant 30 minutes. **Test de la plaque chauffante :** Précédemment les animaux hypo et hypersensibles sont retirés de l'étude. Puis 10 minutes après les prétraitements par VO et inhalation, chauffage de la plaque à 55°C et mesure du temps écoulé entre le début du chauffage et une réaction de l'animal : Léchage, tremblement, saut…	**Résistance à l'acide acétique :**  L'HE **par VO** réduit significativement le nombre de convulsions. Le linalol est efficace, mais son action reste inférieure à celle de l'HE. Seul le pré-traitement à la naloxone annule les effets antalgiques de l'HE.  La naloxone, l'atropine et la mécamylamine annulent l'action antalgique de **l'HE inhalée**. **Test de la plaque chauffante :** L'HE par VO a montré des résultats comparables au groupe ne recevant aucun traitement, les résultats ne sont donc pas présentés. Treatment — time after the suspension of inhalation 0 min / 15 min / 30 min / 60 min Vehicle: −2.7 ± 6.8 / −3.6 ± 9.7 / −2.0 ± 8.9 / −1.8 ± 7.2 Lavender oil: 38.7 ± 13.6** / 32.4 ± 10.2* / 16.9 ± 7.8 / −6.5 ± 7.2 Lavender oil + naloxone: 1.6 ± 8.2 / −26.8 ± 7.7 / −14.9 ± 5.5 / −11.3 ± 8.3 Lavender oil + atropine: −16.4 ± 6.3 / −11.2 ± 8.8 / −29.2 ± 11.2 / 18.9 ± 8.6 Lavender oil + mecamylamine: −10.3 ± 4.3 / −20.3 ± 9.9 / −24.5 ± 7.4 / 24.8 ± 8.4 Linalool: −4.9 ± 7.9 / −18.8 ± 8.6 / −6.4 ± 5.4 / −12.5 ± 5.8 Linalyl acetate: 4.2 ± 5.9 / 2.3 ± 7.1 / −3.5 ± 7.2 / 17.3 ± 7.2 Disparition des effets de l'HE 60 minutes après l'inhalation. Les différents antagonistes annulent les effets de l'HE.

		$$\%Effet \text{ maximal antalgique} = 100 \times \frac{T1 - T0}{T2 - T0}$$ Avec T1 = 1h après l'administration par VO T2 = 30 secondes, choisis arbitrairement **Lésions gastriques induites par l'éthanol :** Administration 1h après les prétraitements d'1ml d'éthanol, par VO, à 90%, puis sacrifice des animaux l'heure suivante. **Lésions gastriques induites par l'indométacine :** Injection i.p de 40 mg/kg d'indométacine au même moment que l'administration par VO d'HE, linalol et acétate de linalyle et au début de l'inhalation. Sacrifice des animaux 5h après.	**Lésions gastriques induites par l'éthanol :**  Action gastroprotectrice significative de l'HE par VO car diminution de l'aire ulcérée. L'action du linalol + acétate de linalyle est inférieure à celle de l'HE car cette dernière contient d'autres composés à action gastroprotectrice, comme l'eucalyptol. Aucune action si administration par inhalation ! **Lésions gastriques induites par l'indométacine :** Pas d'action gastroprotectrice de l'HE de *Lavandula hybrida* dans les ulcères induits par l'indométacine.

x. *Lippia sidoides Cham :*

Le thymol, composé principal de l'HE de poivre de romarin sera aussi évoqué dans cette partie.

Nom vulgaire : Alecrim pimenta (= « poivre de romarin »)

Famille : Verbenaceae

Description botanique : Buisson brésilien, mesurant de 3m de hauteur. Ses feuilles sont ovales à bords dentés et couvertes de courts poils.

Figure 13 - *Lippia sidoides* – Planeta Sustentavel©

Organe distillé : Feuilles – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) (55–57) **:**

- Thymol : 66,67 – 84,9 %
- E-caryophyllène : 0 – 11,73 %
- *p*-cymène : 5,33 – 7,13 %

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), le thymol inhibe l'agrégation plaquettaire, neutralise l'irritation gastrique à une dose de 15 mg/kg, mais est irritant pour le mucus à de plus fortes concentrations. Des études reportent ses caractères hépatotoxique et hépatoprotecteur, génotoxique et anti-génotoxique en fonction des concentrations.

Ce composé est contre-indiqué chez les enfants, femmes enceintes, allaitantes et patients sous traitement anticoagulant.

Propriétés (21) (55–57) (58)

- Anti-microbienne, analgésique, anti-inflammatoire, anti-oxydante
- Utilisée dans les gingivites
- Larvicide contre *Aedes egypti*

Etudes concernant l'HE de *Lippia sidoides* et le thymol :

Cinq études précliniques *in vivo* tentent de mettre en évidence les actions anti-inflammatoire, antiulcéreuse, anti-oxydante et antalgique de l'HE de poivre de romarin et du thymol.

Veras (tableau 24) (55), en 2013, met en évidence l'activité anti-inflammatoire sous-cutanée de l'HE de *Lippia sidoides* et du thymol suite à l'induction d'œdème auriculaire par de l'huile

de croton, de l'acide arachidonique, des phénols et de l'histamine. L'HE et le thymol sont efficaces uniquement en cas d'œdème induit par l'acide arachidonique ou les phénols. L'action de l'HE dépend du thymol et passe par les prostaglandines et la voie des COX.
Monteiro (tableau 25) (56), en 2007, met en évidence que l'HE est deux fois plus efficace que l'indométacine pour inhiber le développement de l'œdème. Elle possède une action AI.
Ashraf (tableau 26) (59), 2016, démontre l'intérêt de coupler le flurbiprofène, un AINS, à du thymol afin d'augmenter les activités anti-inflammatoire et antalgique. L'association flubiprofène-thymol divise par 2 la gastrotoxicité du flurbiprofène seul.

Monteiro et Chauhan (tableau 27) (60) démontrent que l'action anti-ulcéreuse de l'HE, administrée par voie i.d, suite à des lésions induites par l'éthanol, est 2 fois plus efficace que l'oméprazole. Cependant, l'action n'est pas liée à une augmentation de la production de mucus gastroprotecteur.
Pour Ribeiro (tableau 28) (61), suite à des ulcérations induites par l'éthanol, l'oméprazole est plus efficace que le thymol dans la prévention de l'aire lésionnelle. Cependant, à 30 mg/kg, le thymol est plus actif que l'IPP dans la prévention de l'œdème. Ils sont aussi efficaces dans la préservation de l'intégrité cellulaire. Son mécanisme d'action passerait par les prostaglandines et les canaux K^+_{ATP}.
Selon Ribeiro, le thymol est deux fois moins efficace que la cimétidine suite à des ulcérations induites par l'indométacine. Le thymol augmente la production du mucus gastrique et n'a aucun impact sur la sécrétion du suc gastrique.
Des études supplémentaires seraient nécessaires afin de déterminer l'implication de la production de mucus dans le mécanisme gastroprotecteur du thymol car Ribeiro (61) et Monteiro se contredisent (56).

Chauhan (60) met aussi en évidence le potentiel anti-oxydant induit par le thymol. En effet, ce dernier est responsable de la diminution de la peroxydation lipidique, de la MPO et de l'augmentation de SOD et GSH. Son efficacité est deux fois plus importante que celle de l'oméprazole. Le thymol est aussi responsable de l'inhibition de l'expression de MMP9 (facteur lié aux lésions gastriques et à action pro-inflammatoire) et de l'augmentation de la production de MMP2 (facteur de responsable de la réparation tissulaire).
De plus, selon Ribeiro, le thymol ne possède aucune action anti-*Helicobacter pylori*.

L'HE de poivre de romarin n'est pas facilement retrouvée dans nos officines mais son composé principal, le thymol est très accessible. En effet, il est présent dans l'HE de thym CT thymol ou dans l'HE d'Origan originaire du Mexique.

Tableau 24 - D'après : Topical anti-inflammatory activity of essential oil of *Lippia sidoides Cham* : possible mechanism of action - Veras et al., 2013 (55)

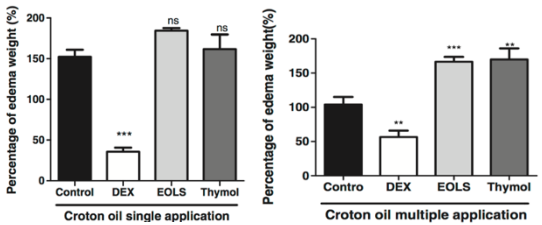
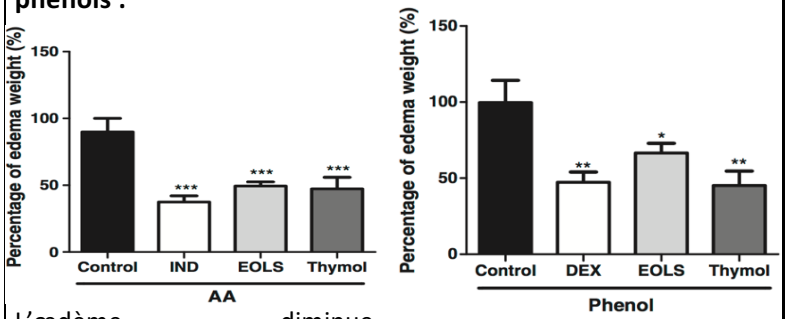
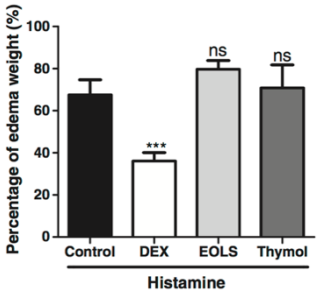
HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Lippia sidoides Cham Obtention à partir des feuilles fraiches par hydrodistillation	Souris (n=7)	Pré-traitement par application cutanée sur l'oreille droite (n=7) : - 20 µL du véhicule, l'acétone (control) - Dexaméthasone (0,08 mg/oreille) (DEX) - 20 µL d'HE de *Lippia sidoides* (100mg/ml) (EOLS) - 20 µL d'HE de thymol (100mg/ml) **Œdème de l'oreille induit par l'huile de Croton – 1 application :** 15 minutes après, induction de l'œdème par application cutanée de 20 µL d'huile de Croton au niveau de l'oreille droite (OD). L'oreille gauche (OG) reçoit uniquement de l'acétone. Evaluation de l'épaisseur de l'œdème 6h après par rapport à l'oreille gauche. **Œdème de l'oreille induit par l'huile de Croton – Applications multiples :** ici, pas de pré-traitement. Application d'huile de Croton tous les jours sur l'OD et d'acétone sur l'OG. Du 4ème au 8ème jour, application d'HE (100mg/ml), de thymol (100mg/ml) ou de dexaméthasone (0,08 mg/oreille), 2 fois par jour. Sacrifice le 8ème jour, biopsie et pesée du poids de l'oreille droite **Œdème de l'oreille induit par l'acide arachidonique et des phénols :** Ajout d'un prétraitement : Indométacine (2mg/oreille), c'est le contrôle positif pour l'acide arachidonique, alors que la dexaméthasone est le contrôle positif pour les phénols. 15 minutes après, application sur l'oreille droite des irritants : Acide arachidonique à 0,1 mg/µL ou une solution de phénols à 10%. Evaluation de l'œdème 1h après. **Œdème de l'oreille induit par l'histamine :** 15 minutes après, injection SC d'histamine à 13 mg/oreille. Evaluation de l'œdème 2h après, sacrifice et biopsie des oreilles. $\%inhibition\ oedème = 100 \times \frac{Poids\ OD - Poids\ OG}{Poids\ OG}$	**Œdème de l'oreille induit par l'huile de Croton – 1 application ou multiples applications :**  Seule la dexaméthasone est AI. Le thymol et l'HE auraient même tendance à augmenter l'œdème. **Œdème de l'oreille induit par l'acide arachidonique et des phénols :**  L'œdème diminue significativement avec le prétraitement au thymol ou à l'HE. L'HE est plus efficace dans l'œdème induit par l'acide arachidonique.  **Œdème de l'oreille induit par l'histamine :** Seule la dexaméthasone diminue l'inflammation. Le thymol et l'HE auraient même tendance à augmenter l'œdème.

Tableau 25- D'après : Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxydant effect of the essential oil of *Lippia sidoides Cham* leaves - Monteiro et al., 2007 (56)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Lippias sidoides Cham A partir des feuilles fraiches par hydrodistillation	Souris	**Œdème de l'oreille induit par le TPA :** TPA : 13-acétate de 12-*O*-tétradécanoylphorbol. Application topique de 2,5 µg de TPA derrière chaque oreille. Formation de 4 groupes (n=10) et dépôt sur l'oreille droite : - Contrôle positif : solution saline - Indométacine (0,5 mg/oreille) - HE (1 et 10 mg/kg) Sacrifice des animaux 4h après et biopsie de disques de 6 mm, afin déterminer la différence de poids entre les deux oreilles. **Lésions induites par l'éthanol :** Prétraitement par VO (n=10) : - Témoin négatif : Véhicule - HE (1,5/10/50/100mg/kg) - Ranitidine 50mg/kg - Oméprazole 20mg/kg 1h après, administration d'éthanol puis sacrifice des animaux 45 minutes après. Observation des estomacs et réalisation d'un Indice d'Ulcère (IU) selon l'échelle suivante : - 0 point → pas de lésions - 1 point → lésions pétéchiales - 2 points → Lésions épaissies - 3 points → Ulcères Détermination de la quantité de mucus et analyse quantitative de la concentration en protéines du mucus. **Dosage en anti-oxydant :** Test au DDPH $\%inhibition = \frac{Absorbance\ blanc - A.échantillon}{A.blanc} \times 100$ La capacité anti-oxydante d'un composé est lié au blanchissement de la solution en présence de DDPH. IC_{50} = Concentration inhibant 50% de DDPH	**Œdème de l'oreille induit par le TPA :** Treatment / Dose (mg/ear) / Edema (mg) mean ± S.E.M. / Inhibition (%) Positive control – 7.620 ± 0.164a – Essential oil 1 4.120 ± 0.084b 45.93 Essential oil 10 4.933 ± 1.917b 35.26 Indomethacin 0.5 4.700 ± 0.283b 38.32 Inhibition significative de l'œdème avec l'HE à 1 mg/kg plutôt qu'à 10 mg/kg. L'HE à 1 mg/kg est plus efficace que l'indométacine à 0,5 mg/kg. **Lésions induites par l'éthanol :** Treatment / Dose (mg/kg, p.o.) / Gastric lesion index mean ± S.E.M. / Lesions inhibition (%) / Mucus weight (g) mean ± S.E.M. / Gastric protein (mg/dl) mean ± S.E.M. Negative control – – – 0.0244 ± 0.0074c 0.37 ± 0.16b Positive control Vehicle 2.4 ± 0.6b 0 0.0116 ± 0.0089a 0.12 ± 0.09a Ranitidine 50 1.9 ± 0.8c 20.83 0.0144 ± 0.0065b 0.23 ± 0.07a Omeprazole 20 1.0 ± 0.8a 58.40 0.0163 ± 0.0078b 0.97 ± 0.11c Essential oil 1 2.1 ± 0.9b,c 12.50 0.0090 ± 0.0058a 0.16 ± 0.11a Essential oil 5 2.0 ± 1.2b,c 16.66 0.0116 ± 0.0073a 0.12 ± 0.06a Essential oil 10 1.0 ± 0.7a 58.33 0.0104 ± 0.0035a 0.12 ± 0.05a Essential oil 50 1.3 ± 0.9a 45.83 0.0102 ± 0.0063a 0.12 ± 0.05a Essential oil 100 1.4 ± 1.0a 41.66 0.0125 ± 0.0104a 0.16 ± 0.07a L'effet maximal est obtenu avec l'HE à 10 mg/kg, soit 2 fois plus efficace que l'oméprazole, mais n'a pas d'influence sur la sécrétion de mucus **Dosage en anti-oxydant :** IC_{50} Eugénol = 0,4 µg/ml *(Ici c'est le témoin anti-oxydant)* IC_{50} Thymol = 5,86 µg/ml et IC_{50} HE de *Lippia sidoides* = 7,27 µg/ml

Tableau 26 - D'après : Flurbiprofen antioxydant mutual prodrugs as safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs : synthesis, pharmacological investigation and computational molecular modeling - Ashraf et al., 2016 (59)

Composé	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Thymol	Souris (n=5)	Association du Flurbiprofène à différents antioxydants afin de diminuer sa toxicité gastrique. Formation de 5 groupes pour les prétraitements par VO : - Groupe témoin : solution saline (10 ml/kg) - Flurbiprofène (20 mg/kg) **(Standard)** - Flurbiprofène + Vanilline (20 mg/kg) **(4a)** - Flurbiprofène + Thymol (20 mg/kg) **(4b)** - Flurbiprofène + Ombélliférone (20 mg/kg) **(4c)** - Flurbiprofène + Sésamol (20 mg/kg) **(4d)** **Activité anti-inflammatoire :** <u>Œdème de la patte induite par la carraghénane :</u> Induction de l'inflammation 1h après le prétraitement, dans la patte arrière droite. Mesure du volume de la patte, toutes les heures jusqu'à 4h, avec un pied à coulisse. $$\%Inhibition\ oedème = 100 \times \frac{1-X}{Y}$$ avec x = Augmentation moyenne de l'épaisseur de la patte traitée et y = Augmentation moyenne de l'épaisseur de la patte témoin <u>Inflammation induite par l'albumine :</u> Induction de l'inflammation 1h après le prétraitement, dans la patte arrière droite. Mesure du volume de la patte, toutes les heures jusqu'à 3h. **Activité analgésique :** <u>Administration d'acide acétique :</u> 30 minutes après, injection d'acide acétique (10 ml/kg) puis observation du nombre de convulsion entre 5 et 15 minutes après l'injection.	**Activité anti-inflammatoire :** <u>Œdème de la patte induite par la carraghénane :</u> **Experimental groups** — **Diameter of inflamed paw (mm)** **At 0 hours** / **At 1 hour** / **At 2 hours** / **At 3 hours** / **At 4 hours** Control: 3.56±0.09 / 3.68±0.07 / 3.76±0.05 / 3.76±0.05 / 3.86±0.05 Standard: 3.65±0.14 / 3.03±0.11*** / 2.58±0.09*** / 1.96±0.13*** / 1.27±0.01*** **4a**: 3.87±0.126 / 3.37±0.11** / 2.84±0.06*** / 2.63±0.05*** / 1.46±0.02*** **4b**: 3.47±0.15 / 2.56±0.05*** / 2.28±0.04*** / 2.00±0.10*** / 1.77±0.08*** **4c**: 3.66±0.083 / 2.84±0.18*** / 2.53±0.14*** / 2.31±0.19*** / 1.47±0.02*** **4d**: 3.63±0.06 / 3.30±0.09* / 2.98±0.08*** / 2.49±0.08*** / 1.98±0.05*** Effet anti-inflammatoire significatif des prodrogues dans la diminution de l'oedème. <u>Inflammation induite par l'albumine :</u> **Experimental groups** — **Diameter of inflamed paw (mm)** **At 0 hours** / **At 1 hour** / **At 2 hours** / **At 3 hours** / **At 4 hours** Control: 3.64±0.07 / 3.70±0.13 / 3.92±0.05 / 4.21±0.14 / 3.86±0.05 Standard: 3.49±0.14 / 2.98±0.10** / 2.67±0.10*** / 2.23±0.20*** / 1.54±0.11*** **4a**: 3.78±0.05 / 3.52±0.08ns / 2.53±0.08*** / 2.32±0.03*** / 1.74±0.14*** **4b**: 3.48±0.10 / 3.10±0.04* / 2.66±0.06*** / 2.04±0.15*** / 1.77±0.15*** **4c**: 3.74±0.06 / 3.21±0.07** / 2.84±0.05*** / 2.43±0.06*** / 1.94±0.04*** **4d**: 3.64±0.07 / 3.23±0.06* / 3.03±0.04*** / 2.84±0.04*** / 2.34±0.14*** Effet anti-inflammatoire significatif des prodrogues dans la diminution de l'oedème. **Activité analgésique :** <u>Administration d'acide acétique :</u>

Léchage induit par la formaline :

Après le prétraitement, injection de formol à 2,5% dans la patte postérieure droite. Le léchage de cette patte indique une chez la souris. Le nombre de coup de langue est comptabiliser pendant 30 minutes.

Toxicité gastrique :

Les animaux ont reçu uniquement le prétraitement puis ont été sacrifiés 4h après afin d'observer leur estomac et calculer l'indice d'ulcère (IU).

$$IU = 100 \times \frac{Aire\ ulcérée}{Aire\ stomachale}$$

Experimental groups	Number of writhes ± SEM	Percentage inhibition (%)
Control	59.83±3.77	0
Standard	18.500±1.50***	69
4a	34.16±1.97***	42
4b	15.17±3.17***	75
4c	41.83±6.67*	30
4d	19.83±3.95***	67

Fort potentiel antalgique des prodrogues car diminution significative du nombre de convulsions. Action plus modérée pour le 4c.

Léchage induit par la formaline :

Experimental groups	Number of licks ± SEM	Percentage inhibition (%)
Control	160.0±12.5	NA
Standard	98.1±7.1***	38
4a	101.7±18.8**	36
4b	74.17±17.38***	58
4c	113.4±5.6*	29
4d	103.3±14.23**	42

Fort potentiel antalgique pour le 4, l'efficacité des autres prodrogues est moins importante.

Toxicité gastrique :

Compounds	Ulcer index (mean ± SEM)
CMC*	0.37±0.37
Flurbiprofen	3.07±0.63
4a	1.75±0.09
4b	1.34±0.06
4c	1.76±0.58
4d	0.56±0.15

L'association aux antioxydant diminue significativement l'IU.

Tableau 27 - D'après : Therapeutic potential and mechanism of thymol action against ethanol induced gastric mucosal injury in rat model – Chauhan et al., 2015 (60)

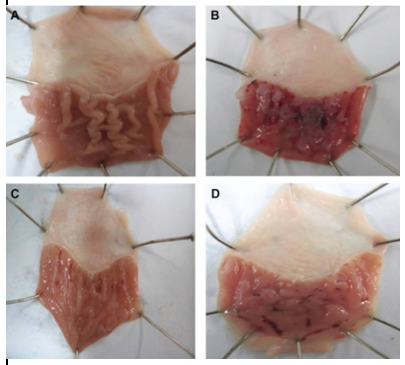
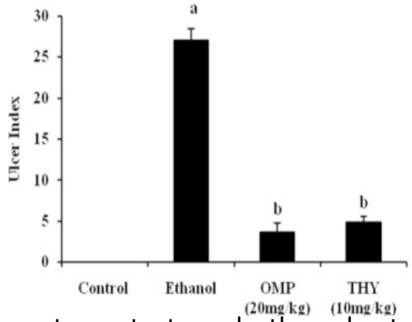
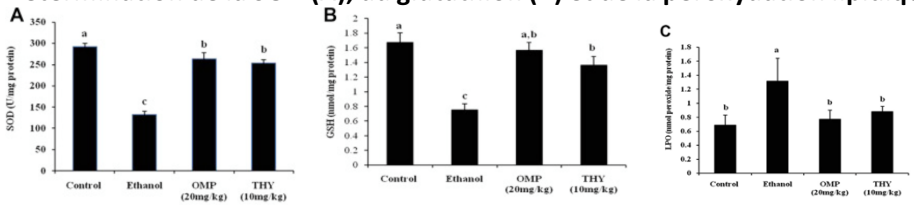
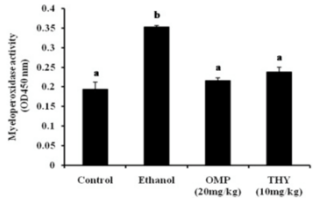
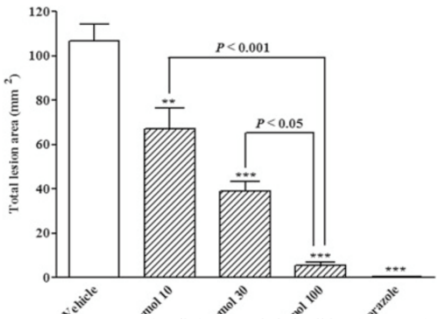
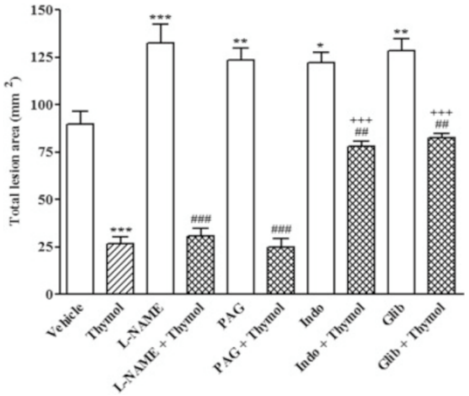
Composé	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Thymol	Rats	**Induction de lésions gastriques :** Pré-traitement par VO (n=8) : - Contrôle négatif : DMSO à 5% - Contrôle positif : Ethanol - Oméprazole 20 mg/kg (OMP) - Thymol 10 mg/kg (THY) Puis 1h après, administration d'éthanol pour les 3 derniers groupes et sacrifice des animaux l'heure suivante. Examen microscopique de l'estomac et calcul de l'IU. **Détermination de la SOD, du glutathion et de la peroxydation lipidique :** Utilisation de kits spécifiques et dosage sur le surnageant des homogénats de tissus gastriques. **Dosage de la myélopéroxydase (MPO) :** Via la mesure de l'absorbance à 450 nm. L'activité de la MPO est associée à une inflammation tissulaire grave. Elle détermine l'infiltration des neutrophiles au cours de l'inflammation. **Zymographie :** Electrophorèse sur un gel de gélatine puis coloration au bleu de Coomasie et décoloration afin d'analyser les bandes protéiques obtenues : MMP2, pro-MMP2 et pro-MMP9. *MMP9 → métalloprotéine responsable du remodelage du tissu lésé.*	**Induction de lésions gastriques :**   Diminution significative de l'IU en présence de thymol. L'effet gastroprotecteur du thymol est même visible à l'œil nu. **Détermination de la SOD (A), du glutathion (B) et de la peroxydation lipidique (C) :**  Augmentation significative de l'expression de la SOD et GSH, et diminution de la peroxydation lipidique. Le thymol augmente l'expression des facteurs anti-oxydants. **Dosage de la myélopéroxydase :** Diminution signification de l'activité de la MPO avec le thymol et l'oméprazole.  **Zymographie :** Expression accrue de MMP2 et uniquement de MMP9 dans le groupe éthanol. Le thymol et l'oméprazole diminuent significativement l'expression de MMP9 en protégeant la muqueuse gastrique.

Tableau 28 - D'après : Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats : the role of prostaglandines, ATP sensitive K+ channels and gastric mucus secretion - Ribeiro et al., 2016 (61)

Composé	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Thymol	Rats (n=8)	**Activité anti-ulcérogène :** Ulcère induit par l'éthanol : Prétraitement par VO : - Contrôle négatif : véhicule (10 mL/kg) - Contrôle positif : oméprazole (30 mg/kg) - Thymol à 10, 30 et 100 mg/kg Induction des lésions 45 minutes après avec 4 mL/kg d'éthanol absolu et sacrifice l'heure suivante afin d'analyser les estomacs. Analyse histologique afin de déterminer la présence d'œdème ou de perte épithéliale, selon l'échelle suivante : - 0 point : absence de lésions - 1 point : lésion focale limitée au 1/3 supérieur - 2 points : lésion focale au delà du 1/3 supérieur - 3 points : Lésions diffuses 4 coupes histologiques par animal. Implication du NO, du H_2S et des canaux K^+_{ATP} dans le rôle gastroprotecteur du thymol : Prétraitement par VO : - Contrôle négatif : véhicule (10 mL/kg) - L-NAME : inhibiteur de la NO synthase (70 mg/kg en i.p) - DL-propargylglycine (PAG) : inhibiteur de la CSE (25 mg/kg) - Indométacine : AINS (10mg/kg en i.p ou i.v) - Glibenclamide : bloque les canaux K^+_{ATP} (10 mg/kg en i.p) Puis administration par VO de thymol ou du véhicule et 45 minutes après, apport de d'éthanol par VO (4 mL/kg). Sacrifice afin de déterminer la surface lésionnelle. Ulcère induit par les AINS : Prétraitement par VO : - Contrôle négatif : véhicule (10 mL/kg)	**Activité anti-ulcérogène :** Ulcère induit par l'éthanol :  La diminution de l'aire lésionnelle est significative et corrélée à la concentration en thymol. Le thymol prévient la perte d'intégrité de l'épithélium gastrique et prévient la formation d'œdèmes engendrés par l'éthanol. Group / Dose (mg/kg) / Epithelial cell loss (score 0–3) / Oedema (score 0–3) Vehicle – 3.0 (2.0–3.0) 3.0 (2.0–3.0) Omeprazole 30 0.0 (0.0–1.0)*** 2.0 (1.0–2.0)** Thymol 10 0.0 (0.0–1.0)*** 3.0 (2.0–3.0) 30 0.0 (0.0–1.0)*** 1.0 (0.0–1.0)*** 100 0.0 (0.0–1.0)*** 1.0 (0.0–1.0)***  Implication du NO, du H_2S et des canaux K^+_{ATP} dans le rôle gastroprotecteur du thymol : Le L-NAME et le PAG n'influencent pas l'action du thymol donc son mécanisme ne passe pas par ces voies. L'effet gastroprotecteur est significativement moindre en présence d'indométacine et de glibenclamide.

- Contrôle positif : cimétidine (100 mg/kg)
- Thymol à 10, 30 et 100 mg/kg

Administration par VO de l'indométacine (100 mg/kg) et sacrifice des animaux 6h après afin d'observer leur estomac et établir le score suivant :

- 1 point : Perte du plissement ou décoloration de la muqueuse, œdème, hémorragie.
- 2 points : < 10 pétéchies
- 3 points : > 10 pétéchies

Détermination des paramètres du suc gastrique :

Ligature pylorique puis traitement par voie intra-duodénale :

- Contrôle négatif : véhicule (10 mL/kg)
- Contrôle positif : oméprazole (30 mg/kg)
- Thymol à 10, 30 et 100 mg/kg

Sacrifice des animaux 4h après et recueil du contenu gastrique pour déterminer le volume de suc gastrique, le pH et la sécrétion en acide totale.

Détermination du mucus dans le contenu gastrique :

Ligature pylorique puis traitement par voie intra-duodénale :

- Contrôle négatif : véhicule (10 mL/kg)
- Contrôle positif : carbénoxolone (200 mg/kg)
- Thymol à 10, 30 et 100 mg/kg

Sacrifice des animaux 4h après et estimation de la quantité en mucus libre par mesure de l'absorbance à 620 nm après une coloration au bleu d'Alcian.

Activité anti-*Helicobacter pylori* :

Utilisation de la méthode de diffusion sur gélose sang inoculée avec *H. pylori* à $6x10^8$ UFC. Des puits équidistants de 8 mm de diamètre sont percés afin d'y déposer 60 µL de thymol (10 000 µg/ml). La tétracycline est l'ATB de référence. Mesure des halos d'inhibition de croissance après 24h d'incubation à 37°C.

Ulcère induit par les AINS :

Treatment (p.o.)	Dose (mg/kg)	Ulcer index	Inhibition (%)
Vehicle	–	3.33 ± 0.16	–
Cimetidine	100	0.53 ± 0.22***	84.08
Thymol	10	2.75 ± 0.16	17.42
	30	1.90 ± 0.32*	42.94
	100	1.70 ± 0.21**	48.95

Le thymol à 30 et 100 mg/kg diminuent fortement l'indice d'ulcère.

Détermination des paramètres du suc gastrique :

Treatment	Dose (mg/kg)	Volume (mL)	pH	[H+]mEq/L/4 h
Vehicle	–	0.78 ± 0.06	3.22 ± 0.15	61.60 ± 3.24
Cimetidine	100	0.39 ± 0.05**	5.05 ± 0.35***	30.31 ± 1.01***
Thymol	10	0.63 ± 0.05	3.59 ± 0.23	58.43 ± 3.44
	30	0.71 ± 0.09	3.64 ± 0.29	56.17 ± 4.31
	100	0.71 ± 0.02	3.35 ± 0.20	55.51 ± 5.42

Le thymol ne diminue significativement pas le volume des sécrétions gastriques et la sécrétion d'acide. Il n'augmente pas le pH. Son action ne passe pas par le suc gastrique.

Détermination du mucus dans le contenu gastrique :

Treatment	Dose (mg/kg)	Alcian blue bound (mg/g tissue)
Vehicle	–	0.76 ± 0.04
Carbenoxolone	200	1.42 ± 0.04***
Indomethacin	100	0.83 ± 0.03
Thymol	10	0.94 ± 0.11
	30	1.06 ± 0.05**
	100	1.04 ± 0.02**

La quantité de mucus est significativement augmentée en présence de thymol

Activité anti-*Helicobacter pylori* :

Le composé possède une action anti-*Helicobacter pylori* si le diamètre de l'halo d'inhibition est >8mm. Le diamètre obtenu avec le thymol était inférieur à 8mm donc il n'a pas d'activité anti-*Helicobacter pylori.*

xi. Ocimum minimum

= *Ocimum basilicum L.* var. *minimum L.*

Noms vulgaires : petit basilic, basilic buisson

Figure 14 - *Ocimum minimum* – Dan Alex©

Famille : Lamiaceae

Description botanique : Herbacée très ramifiée, pouvant mesurer 30 cm, avec des feuilles ovales et des fleurs violettes. La tige est souvent carrée et poilue.

Organe distillé : Feuilles – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) (3)**:**

- Eugénol : 55 - 60%
- Méthylchavicol = estragole : 22 – 25%
- β-caryophyllène : < 10%

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), l'eugénol et l'estragole sont des irritants cutanés, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et sont des génotoxiques hépatiques s'ils sont pris régulièrement à haute dose. Cette HE est contre indiquée en cas de cancer ou d'antécédent de cancer, chez l'enfant de moins de 12 ans, chez la femme enceinte et allaitante.

Propriétés (3)**:**

- Puissant antispasmodique, anti-infectieux

Etude concernant l'HE d'Ocimum minimum :

En 2004, Maia (tableau 29) (62), met en évidence l'activité anti-ulcéreuse et anti-oxydante de l'HE d'*Ocimum minimum* administrée par VO.

L'HE *d'Ocimum minimum* inhibe les ulcérations induites par l'éthanol et l'indométacine. Elle possède également une action anti-oxydante par inhibition de la production du radical superoxyde $0_2^{\circ-}$. Des précisions concernant cette étude seraient nécessaires, en effet les différents modèles utilisés n'ont pas de témoin positif afin de comparer réellement l'activité de l'HE testée.

Il resterait à démontrer si l'HE de petit basilic peut être remplacée par de l'HE d'Estragon ou de l'HE de Basilic CT estragole.

Tableau 29 - D'après : Evaluation of the gastric anti-ulcer, antimicrobial and antioxydant activities of the essential oil from *Ocimum minimum Linn* – Maia et al., 2004 (62)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Ocimum minimum Obtenue par hydrodistillation des feuilles	Rats et souris	**Détermination de la toxicité aigue :** 6 souris, 3 mâles et 3 femelles, ont reçus des doses croissantes d'HE d'Ocimum minimum de 1,5 à 5 mL/kg par VO. Observation du pourcentage de morts sur 72h et calcul de la DL_{50} **Ulcères induits par l'indométacine :** Formation de 4 groupes de 6 rats. Prétraitement de 18 rats, 1h avant l'injection d'indométacine, par gavage en HE aux doses suivantes : 0,125 ; 0,250 et 0,500 mL/kg. Les doses ont été répétées 3h après l'administration de l'indométacine. Puis sacrifice des animaux 6h après la 1ère dose. Détermination du nombre d'ulcérations par estomac selon une échelle : - 1 point : perte du pli ou de la couleur de la muqueuse - 2 points : Œdème, hémorragie, nombre d'ulcérations < 10 - 3 points : nombre d'ulcérations > 10 Détermination de l'intensité de chaque ulcération selon une échelle pour obtenir un indice d'ulcère (IU) : (n= nombre d'ulcère) - Ulcère ou érosion < 1 mm : n x 2 points - Ulcère ou érosion > 1 mm : n x 3 points - Ulcère perforé : n x 4 points **Ulcères induits par l'éthanol :** Idem mais l'ulcération est induite par 5mL/kg d'éthanol 50% par VO 45 minutes après le prétraitement aux HE (0,041 ; 0,062 et 0,125 mL/kg). Les animaux sont sacrifiés 1h après la prise d'éthanol **Activité antioxydante – Production du radical superoxyde $O_2^{\circ-}$:** - Contrôle positif : 29 µL d'enzyme SOD - Contrôle négatif : Eau distillée Incubation des plaques à 37°C pendant 10 minutes et ajout de cytochrome C (143 µL) et de PMA (143 µL). Prélèvement d'aliquots à 1h et 2h, centrifugation, puis mesure de l'absorbance des surnageants à 550 nm.	**Détermination de la toxicité aigue :** DL_{50} = 1,5 mL/kg Action dépressive du SNC : perturbation de l'activité motrice, réactivité aux bruits et au toucher. **Ulcères induits par l'indométacine et l'éthanol :** Groupes / Dose (mL/kg) / IU indométacine / IU éthanol Solution saline : 5 / 39,5 / 27,8 HE : 0,041 / - / 23,33 HE : 0,062 / - / 22,83 HE : 0,125 / 6,4 / 8,33 HE : 0,250 / 9,2 / - HE : 0,500 / 6,4 / - Forte diminution de l'IU en présence d'huile essentielle *d'Ocimum minimum* dans les deux modèles étudiés. **Activité antioxydante – Production du radical superoxyde O_2° :** Absorbance 1h / Absorbance 2h / [O_2°] (µmol) 1h / [O_2°] (µmol) 2h Contrôle - : 0,051 / 0,050 / 6,29 / 6,16 Echantillon : 0,107 / 0,122 / 13,19 / 15,04 Echantillon dilué (1/10) : 0,038 / 0,048 / 4,69 / 5,92 Activité anti-oxydante uniquement dans l'échantillon dilué probablement car la concentration en cellules était trop importante avant la dilution.

xii. *Pterodon emarginatus* Vogel

Nom vulgaire : « Sucupira branca » ou « faveiro »

Famille : Fabaceae

Description botanique : Arbre de 8 à 16 mètres de hauteur avec des fleurs roses-violettes, qui figure sur la liste des plantes menacées de l'état de Sao Paulo. (63)

Figure 15 - *Pterodon emarginatus* – Wikipédia©

Organe distillé : Graines – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) (64):

- *Trans*-carophyllène : 35,90 %
- β-élémène : 15,30 %
- Germacrène-D : 9,80 %
- α-humulène : 6,80 %
- Spathulénol : 5,90 %
- Bicyclogermacrène : 5,50 %

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young (14), le *trans*-caryophyllène, ou β-caryophyllène est un léger irritant cutané. Le β-élémène a une action anti-angiogénique et est déconseillé si grossesse.

Propriétés (64) :

- Anti-inflammatoire, anti-ulcéreuse

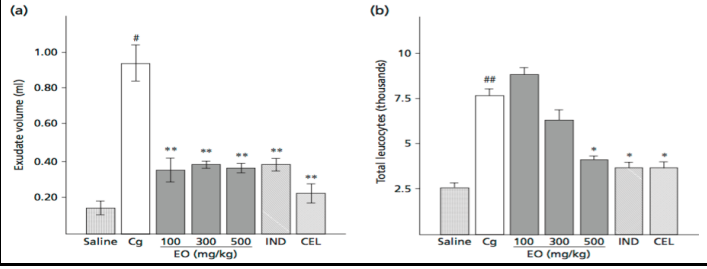
Etude concernant l'HE de *Pterodon emarginatus* :

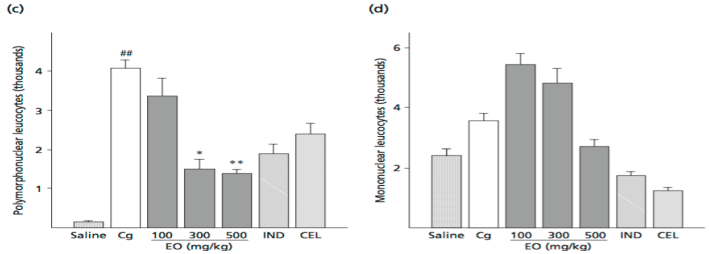
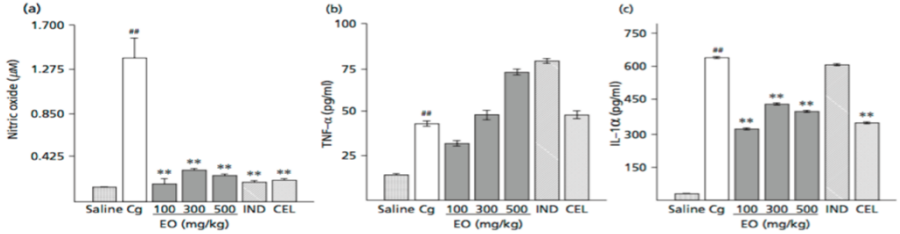
Dutra (64) (Tableau 30), met en évidence que l'HE de faveiro, par VO, chez les souris est 1,6 à 2 fois moins protectrice que la ranitidine suite à des ulcères induits par l'indométacine ou l'éthanol. Si HCl/EtOH est l'agent ulcérogène, alors la ranitidine est 17 fois plus efficace que l'HE. Il est nécessaire de déterminer le composé actif et le mécanisme d'action de cette HE.

L'HE est 50 fois moins efficace que l'indométacine pour inhiber la production des leucocytes et 10 fois moins active pour diminuer le volume de l'exsudat. De plus, l'HE est quasiment 30 fois moins efficace que l'indométacine pour limiter le nombre de leucocytes polymorphes. Elle ne permet pas non plus la diminution des monocytes. Elle n'est pas anti-inflammatoire.

L'HE de faveiro diminue l'expression de NO et inhibe donc l'afflux des neutrophiles. De plus, l'HE est 5 fois moins efficace que le célécoxib pour inhiber l'expression de l'IL-1, une cytokine pro-inflammatoire. Cependant, elle n'a aucun effet sur le TNF-α.

Tableau 30 - D'après : Antiulcerogenic and anti-inflammatory activities of essential oil of *Pterodon emarginatus* seeds – Dutra et al., 2009 (64)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Pterodon emarginatus Obtenue par hydrodistillation des graines	Souris	**Ulcération induite par l'éthanol :** Administration par VO (n=6) : - Solution saline - Ranitidine (60 mg/kg) - HE à 100 (EO 100), 300 (EO 300) et 500 mg/kg (EO 500) 1h après administration de 0,2 mL d'éthanol à 99% puis 1h après sacrifice des animaux afin d'examiner les estomacs. Etablissement d'un indice d'ulcère (IU) selon l'échelle suivante : - 0 : muqueuse normale - 0,5 : coloration rouge - 1 : Trainée ou œdème hémorragique - 2 : < 10 pétéchies - 3 : > 10 pétéchies Puis n = nombre d'ulcères ou érosions : 2 x (n < 1mm), 3 x (n > 1) et 4 x (n avec perforation) $\% \, inhibition = \frac{IUcontrôle - IU\ traitement}{IU\ contrôle} \text{ x } 100$ Comparaison du % inhibition au groupe recevant la solution saline. **Ulcération induite par les AINS :** Idem que précédemment sauf que l'ulcération est induite par de l'indométacine (20 mg/kg). 6h après les animaux sont sacrifiés et leurs estomacs examinés afin d'établir un IU. **Ulcération induite par un mélange d'HCl + éthanol :** Idem que précédemment mais le contrôle positif est	**Ulcération induite par l'éthanol :** Treatment / Dose (mg/kg) / No. of ulcers (mm²) / Ulcer index (%) / % Ulcer inhibition Saline / N.A. / 63.00 ± 5.45 / 68.50 ± 4.95 / N.A. Essential oil / 100 / 4.50 ± 3.36** / 8.17 ± 3.21** / 88.07 300 / 5.33 ± 3.95** / 8.50 ± 4.06** / 87.60 500 / 10.33 ± 5.71** / 13.67 ± 5.95** / 80.04 Ranitidine / 60 / 19.17 ± 4.94** / 23.00 ± 5.35** / 66.42 Forte diminution de l'IU par l'HE mais un peu plus faible qu'avec la Ranitidine. **Ulcération induite par les AINS :** Treatment / Dose (mg/kg) / No. of ulcers (mm²) / Ulcer index (%) / % Ulcer inhibition Saline / N.A. / 8.00 ± 1.71 / 12.33 ± 1.85 / N.A. Essential oil / 100 / 1.00 ± 0.68** / 3.67 ± 0.80** / 70.23 300 / 1.00 ± 0.44** / 3.83 ± 0.60** / 69.93 500 / 1.67 ± 0.80** / 4.67 ± 0.84** / 62.12 Ranitidine / 60 / 0.67 ± 0.42** / 3.50 ± 0.50** / 71.61 Forte diminution de l'IU avec l'HE, l'action n'est pas concentrations dépendante. La Ranitidine est presque 2 fois plus efficace que l'HE dans ce modèle. **Ulcération induite par un mélange d'HCl + éthanol :** Treatment / Dose (mg/kg) / No. of ulcers (mm²) / Ulcer index (%) / % Ulcer inhibition Saline / N.A. / 21.33 ± 2.74 / 25.17 ± 2.68 / N.A. Essential oil / 100 / 12.33 ± 2.39* / 14.33 ± 2.39* / 46.07 300 / 3.00 ± 0.03** / 5.33 ± 0.84** / 78.82 500 / 2.83 ± 0.75** / 5.25 ± 0.71** / 79.14 Omeprazole / 30 / 3.33 ± 1.12** / 4.33 ± 1.05** / 82.80 Forte diminution de l'IU avec l'HE et à partir de 300 mg/kg. **Pleurésie induite par le carraghénane :** 

		l'oméprazole (30 mg/kg). 30 minutes après l'administration des traitements par voie orale les animaux reçoivent 0,2 mL d'un mélange de 0,3M d'HCl/Ethanol 60%, par voie orale, et sont sacrifiés 1h après afin d'examiner leurs estomacs et d'établir un IU. **Pleurésie induite par le carraghénane :** Formation de 5 groupes de 5 souris traités par VO avec : - HE à 100 mg/kg (EO 100) - HE à 300 mg/kg (EO 300) - HE à 500 mg/kg (EO 500) - Indométacine 10 mg/kg (IND) - Célécoxib 18 mg/kg (CEL) Puis 1h après, injection intra-pleurale de 0,1 mL de carraghénane 1% et sacrifice 4h après. Recueil de l'exsudat afin de réaliser une numération totale des leucocytes et un frottis pleural au MGG pour obtenir la numération leucocytaire. 2 groupes ont uniquement reçu une injection de solution saline ou une injection de carraghénane (Cg). **Niveaux de NO, de TNF-α et IL-1 :** Dosage des taux de NO, de TNF-α et IL-1 à la suite de l'expérience précédente. Le NO est indirectement mesuré par la présence de ses produits les nitrites (NO_2^-) et les nitrates (NO_3^-) par la réaction de Griess. Utilisation du surnageant et quantification du NO par dosage colorimétrique. Dosages en TNF-α et IL-1 grâce à des anticorps monoclonaux spécifiques à chaque cytokine. Puis estimation de leur concentration par des dosages colorimétriques.	Le volume de l'exsudat est significativement moindre en présence d'HE et a une action en plateau dès 100 mg/kg. Les leucocytes sont fortement augmentés à 100 et 300 mg/kg d'HE et à 500 mg/kg leur quantité est comparable à celui du groupe sous indométacine.  A 300 et 500 mg/kg d'HE, la quantité de leucocytes polymorphes est fortement diminuée. Cependant son action est nettement inférieure à celle de l'indométacine et du célécoxib. Le nombre de monocytes est plus important pour les groupes sous HE à 100 et 300 mg/kg que sous carraghénane seule. **Niveaux de NO, de TNF-α et IL-1 :**  Diminution très marquée du taux de NO en cas de traitement par l'HE, l'indométacine ou le célécoxib. La concentration en TNF-α augmente avec la concentration en HE. Le pré-traitement par les HE permet de diminuer la concentration en IL-1.

xiii. Syzygium aromaticum L. :

L'eugénol, composé principal de l'HE de clou de girofle sera aussi évoqué dans cette partie. Elle est aussi nommée *Eugenia caryophyllata*.

Figure 16 - *Syzygium aromaticum* – Khöler©

Nom vulgaire : Giroflier

Famille : Myrtaceae

Description botanique : Arbre de 12 - 15 mètres de hauteur, il porte des feuilles ovales et possède des fleurs blanc-rosé avec des sépales rouges.

Organe distillé : Bouton floral – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) : (14)

- Eugénol : 73,5 – 96,9%
- β-caryophyllène : 0,6 -12,4%
- Acétate d'eugényle : 0,5 - 10,7%

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young, l'eugénol peut inhiber la coagulation sanguine, interagir avec les IMAO et qui possède une embryotoxicité. De plus, c'est un composé irritant modéré pour la peau et les muqueuses. Il est donc contre-indiqué en cas de grossesse, allaitement ou de traitement par anticoagulants. De plus, l'HE de clou de girofle ne doit pas être appliquée sur la peau avant 2 ans.

Propriétés : (3)

- Anti-infectieux : puissant antibactérien à large spectre, antivirale, antifongique
- Stimulant général

Etudes concernant l'HE de *Syzygium aromaticum* et de l'eugénol :

Une étude préclinique menée par Santin (66) (tableau 34) met en évidence le potentiel gastroprotecteur non négligeable de l'HE de clou de girofle suite à des ulcérations induites par l'éthanol et l'indométacine. Elle est respectivement 3 fois moins efficace que l'oméprazole et la cimétidine dans la prévention de la survenue d'ulcères. Les études suivantes mettent en évidence que l'eugénol est le composé actif de l'HE de clou de girofle.

Quatre études précliniques ont mis en lumière l'action gastroprotectrice de l'eugénol. Santin prouve qu'à 100 mg/kg est 3 fois moins efficaces que l'oméprazole et 2 fois moins que la cimétidine si les lésions sont respectivement induites par de l'éthanol et de l'indométacine. Dans tous les cas, l'eugénol semble plus efficace que l'HE de clou de girofle.
Capasso (65) (tableau 31) met en évidence que l'eugénol est au moins 4 à 6 fois plus efficace que la carbénoxolone et la cimétidine pour diminuer la gravité et le nombre d'ulcères suite à une ingestion d'éthanol. Les résultats obtenus par Santin et Capasso sur l'efficacité de l'eugénol différents et des études supplémentaires seraient nécessaires.

Tableau 31 - Potentiel gastroprotecteur de l'eugénol suite à une ingestion d'éthanol

Groupes	Dose (mg/kg)	Nombre d'ulcères	Gravité des lésions
Véhicule	x	8,78	2,55
Eugénol	10	5,50	2,10
	50	4,82	1,51
	100	1,66	1,08
Carbénoxolone	400	2,25	1,15
Cimétidine	300	5,12	2,22

En cas d'ulcérations induites par HCl/EtOH, Jung (67) (tableau 35) met en avant que l'eugénol est 4 fois plus gastroprotecteur que la cimétidine. En 2008, Morsy et Fouad (68) démontrent qu'en présence d'eugénol, l'indométacine est 2,5 fois moins ulcérogène.

Le mécanisme gastroprotecteur de l'eugénol dépend de sa capacité à stimuler la sécrétion de mucine et donc la production de mucus. Il est aussi lié à la diminution de l'activité de la pepsine. L'action gastroprotectrice est abolie en présence de glibenclamide, un inhibiteur des canaux K^+/ATP. Le NO et les groupes SH ne sont pas impliqués dans le mécanisme d'action. De plus, l'eugénol n'a pas d'action anti-acide (67).
Santin, Jung, Morsy et Fouad se contredisent pour l'action antisécrétoire de l'eugénol, des études supplémentaires sont donc nécessaires.

Deux études précliniques ont prouvé l'action anti-oxydante de l'eugénol. En effet, Jung met (67) en avant le significatif potentiel anti-oxydant de l'eugénol suite à des tests au DDPH et au NO. Cependant, il n'a aucun effet pour épurer le radical superoxyde. L'eugénol augmente le GSH et diminue les taux de MDA et de nitrites (68).

Seul Jung a étudié l'action anti-*Helicobacter pylori* de l'eugénol. Ce dernier inhibe la croissance bactérienne dès 8,2 mg/mL.

Deux études précliniques ont démontré l'intérêt de coupler des AINS à des composés anti-oxydants tels que l'eugénol afin d'augmenter les actions antalgiques et anti-inflammatoires tout en préservant l'estomac du patient.

En 2016, Dhokchawle (69) (tableau 36) met en avant l'intérêt de former des précurseurs de kétoprofène avec des anti-oxydants. En effet, l'association du kétoprofène avec de l'eugénol permet d'augmenter les actions anti-inflammatoire et antalgique du kétoprofène seul. De plus, on note une très forte diminution du potentiel ulcérogène.

Redasani et Bari (70) (Tableaux 32 et 33) prouvent encore l'importance de coupler les AINS, ici l'ibuprofène, à des antioxydants afin d'augmenter l'activité anti-inflammatoire et de diminuer l'ulcération gastrique. L'eugénol, le thymol et le menthol sont des anti-oxydants intéressants à associer à ces AINS.

Tableau 32 - Activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène et de ses prodrogues

Groupes	Activité anti-inflammatoire (% d'inhibition)					
	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Ibuprofène	18,33	22,12	40,94	43,97	46,81	47,62
IBUME	31,58	34,08	48,49	55,00	64,01	66,84
IBUTH	29,36	32,52	47,63	55,17	61,50	64,01
IBUEU	27,93	31,43	48,06	55,26	56,17	60,33

L'activité anti-inflammatoire des prodrogues est toujours plus importante que celle de l'ibuprofène seul. Il y a donc un effet synergique.

Tableau 33 – Indice d'ulcère suite à un traitement par l'ibuprofène ou ses prodrogues

Groupes	Indice d'ulcère
Ibuprofène	2,41 ± 0,27
IBUME	0,91 ± 0,15
IBUTH	0,83 ± 0,17
IBUEU	1,08 ± 0,15

L'indice d'ulcère est significativement inférieur quand l'ibuprofène est associé au menthol, thymol ou eugénol. On remarque que l'association ibuprofène + thymol est la plus efficace.

Tableau 34 - D'après : Gastroprotective activity of essential oil of *Syzigium aromaticum* and it's major component eugenol in differents animals models. – Santin J.R et al., 2010. (66)

HE	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Syzigium aromaticum Obtenue par hydrodistillation des boutons floraux	Rats	Pré-traitment par VO (n=6) - Contrôle négatif : 1mL de véhicule - Contrôle positif : Oméprazole 30 mg/kg - HE 50mg/kg ou eugénol 50mg/kg - HE 100mg/kg ou eugénol 100mg/kg - HE 250mg/kg ou eugénol 250mg/kg **Ulcère induit par l'éthanol :** 1h après 1ml d'éthanol à 99% par VO, sacrifice et prélèvement des estomacs. **Ulcère induit par les AINS :** Modification du contrôle positif dans le pré-traitement : Cimétidine 100 mg/kg. 1h après, administration d'indométacine 100 mg/kg **Evaluation de la sécrétion gastrique :** Idem sauf : - 24h de jeûne puis ligature pylorique avant l'administration des traitements par voie intra-duodénale - Pas d'agent ulcérogène - Eugénol et HE à 250 mg/kg uniquement Sacrifice des animaux afin de mesurer la quantité d'acide et le pH du suc gastrique. **Détermination du mucus dans le contenu gastrique :** Modification des contrôles positifs dans le pré-traitement : Carbénoxolone 250 mg/kg et Cimétidine 100 mg/kg. Ils sont administrés par voie intra-duodénale.	**Ulcère induit par l'éthanol :** **Traitement VO** / **Dose** (mg/kg) / **Ratio curatif** (%) **Oméprazole** 30 59 ± 4,55 **Huile essentielle** 50 37,92 ± 9,73 100 75,95 +/-14,61 250 81,14 ± 11,35 **Eugénol** 50 9,47 ± 12,12 100 72,18 ± 12,70 250 95,28 ± 3,84 Ratio curatif important si diminution de la surface et de la gravité lésionnelle. A 100 mg/kg, l'HE et l'eugénol sont quasiment trois fois moins efficaces que l'oméprazole. **Ulcère induit par les AINS :** **Traitement VO** / **Dose** (mg/kg) / **Ratio curatif** (%) **Cimétidine** 100 91,79 ± 4,29 **Huile essentielle** 50 22,06 ± 10,38 100 33 ± 6,92 250 69,92 ± 18,20 **Eugénol** 50 36,01 ± 9,88 100 52,96 ± 7,50 250 72,65 ± 8,24 Effet gastroprotecteur moindre dans ce modèle d'étude, contrairement au précédent. Action 2-3 fois moindre pour l'eugénol et l'HE. **Evaluation de la sécrétion gastrique :** **Traitement** / **Dose** (mg/kg) / **Volume** (mL) / **pH** / **[H^+]** (mEq/L/24h) **Contrôle -** X 0,76 ± 0,11 2,71 ± 0,11 68,61 ± 3,33 **Cimétidine** 100 0,74 ± 0,11 4,37 ± 0,33 39,11 ± 6,65 **HE** 250 0,75 ± 0,13 2,81 ± 0,15 60,52 ± 18,38 **Eugenol** 250 0,52 ± 0,14 3,73 ± 0,09 70,94 ± 13,26

Puis quantification du mucus par mesure de l'absorbance.

Rôle des composés NO et SH dans la gastroprotection :
Formation des groupes suivants :

Prétraitement Voie i.p	**Dose (mg/kg)**	**Traitement** VO	**Dose (mg/kg)**
Solution saline	-	Solution saline	-
		HE *de Syzigium aromaticum*	250
		Eugénol	250
		Carbénoxolone	100
L-NAME	70	Solution saline	-
		HE *de Syzigium aromaticum*	250
		Eugénol	250
		Carbénoxolone	100
NEM	10	Solution saline	-
		HE *de Syzigium aromaticum*	250
		Eugénol	250
		Carbénoxolone	100

1h après administration d'1mL d'éthanol absolu et sacrifice des animaux afin d'estimer la surface lésionnelle.

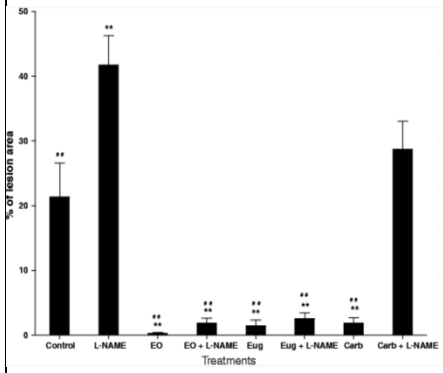
L'action de l'eugénol est liée à une augmentation du pH gastrique. Il est plus efficace que l'HE de *Syzigium aromaticum.*

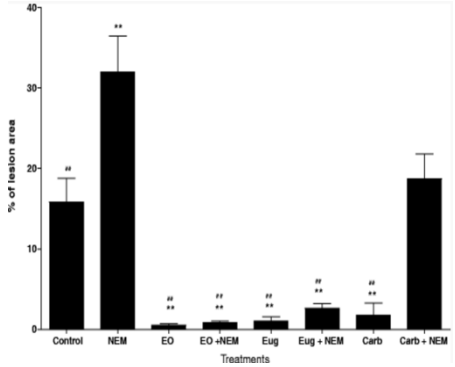
Détermination du mucus dans le contenu gastrique :

Traitement VO	**Dose (mg/kg)**	**Bleu Alcian lié (mg/poids de tissus (g))**
Contrôle -	x	1,6 ± 0,05
Carbénoxolone	250	1,74 ± 0,06
Cimétidine	100	1,62 ± 0,07
Huile essentielle	50	1,33 ± 0,03
	100	1,67 ± 0,02
	250	1,77 ± 0,07
Eugénol	50	1,57 ± 0,05
	100	1,76 ± 0,10
	250	1,85 ±0,12

L'eugénol stimule la production de mucus, un facteur de protection stomacal.

Rôle des composés NO et SH dans la gastroprotection :





Les composés NO et SH ne sont pas impliqués dans le mécanisme d'action de l'eugénol car en présence de L-NAME et NEM l'efficacité gastroprotectrice est conservée.

Tableau 35 - D'après : Anti-gastric activity of eugenol and cinnamic acid isolated from *Cinnamomi ramulus* – Jung et al., 2011 (67)

Composant	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Eugénol Obtenu à partir de l'extrait éthanolique des branches	Rats mâles (n = ?)	*On s'intéressera uniquement à l'eugénol.* **Activité anti-oxydante :** Estimée par l'épuration du DPPH, la concentration en NO et en radical superoxyde. Le témoin positif est l'acide ascorbique **Activité anti-*Helicobacter pylori* :** Incubation d'Eugénol à 1,64 ; 8,2 et 16,4 µg/mL avec *Helicobacter pylori.* Après incubation, détermination de la croissance bactérienne et comparaison avec l'action de l'ampicilline. **Capacité à neutraliser l'acidité :** En fonction de la consommation de NaOH puis estimation d'un pourcentage d'inhibition de l'acidité. Le témoin positif est l'hydrotalcite. **Ulcérations induites par HCl/EtOH:** Administration intra-gastrique d'éthanol 60% dilué dans 150 mM d'HCl. L'eugénol et la cimétidine sont administrés par VO. **La sécrétion gastrique :** Ligature pylorique puis administration i.d de solution saline, d'eugénol ou de cimétidine afin d'étudier le volume de sécrétion gastrique, le pH et l'acidité totale. **Quantité de mucus : après l'administration d'éthanol :** Prétraitement par solution saline, eugénol ou sucralfate. Administration d'éthanol par VO puis estimation du taux de mucus, après coloration au Bleu d'Alcian, par lecture de l'absorbance.	**Activité anti-oxydante :** **IC_{50} (µg/ml)** **DPPH** / **NO** / **Radical superoxyde** **Eugénol** : <9 / <9 / >300 **Acide ascorbique** : <1 / <1 / <1 Forte activité anti-oxydante de l'eugénol via les tests aux DPPH et sur le NO mais aucune action sur le radical superoxyde. Les radicaux libres sont pro-inflammatoires et accélèrent la progression des lésions gastriques. **Activité *anti-Helicobacter pylori* :** **Groupes** / **Dose (mg/ml)** / **Colonisation** **Contrôle négatif** : - / ++++ **Eugénol** : 1,64 / +++ **Eugénol** : 8,2 / - **Eugénol** : 16,4 / - **Ampicilline** : 1 / ++ **Ampicilline** : 10 / - +++ : 4-5 x10^5 UFC ++ : 2-4 x10^5 UFC + : 0-2 x10^5 UFC **-** : aucune L'eugénol est capable d'inhiber la colonisation bactérienne *d'H. pylori.* **Capacité à neutraliser l'acidité :** **Groupes** / **Consommation NaOH (µL)** / **Inhibition (%)** **Contrôle négatif** : 120 ± 1,00 / - **Eugénol** : 113,3 ± 1,53 / 5,6 **Hydrotalcite** : 10 ± 0,77 / 91,7 L'eugénol ne modifie pas la consommation en NaOH donc pas d'action antiacide.

Ulcérations induites par HCl/EtOH:

Groupes	Dose (mg/kg)	Indice lésionnel (mm)	Inhibition (%)
Contrôle négatif	-	87,0 ± 13,51	-
Eugénol	50	56,7 ± 9,29	43,9
	100	29,8 ± 11,59	65,8
Cimétidine	200	45,7 ± 0,30	47,5

A 100 mg/kg, l'eugénol réduit significativement les dommages causés par HCl/EtOH.

La sécrétion gastrique :

Groupes	Dose (mg/kg)	Volume (mL)	pH	$[H^+]$ (mEq/4h)
Contrôle -	-	4,2 ± 1,2	1,38 ± 0,8	0,38 ± 0,16
Eugénol	100	5,2 ± 1,2	1,20 ± 0,2	0,37 ± 0,23
Cimétidine	150	1,7 ± 0,5	3,50 ± 0,8	0,22 ± 0,13

Pas de modification significative de la sécrétion gastrique par l'eugénol.

Quantité de mucus :

Groupes	Dose (mg/kg)	[Mucus] (µg bleu alcian)
Contrôle négatif	-	173 ± 7,68
Eugénol	100	183,5 ±8,14
Sucralfate	375	160,4 ± 6,72

Augmentation significative de la quantité de mucus après traitement par eugénol.

Tableau 36 - D'après : Esters prodrugs of Ketoprofen : Synthesis, hydrolysis kinetics and pharmacological evaluation – Dhokchawle et al., 2016 (69)

Composant	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
Eugénol D'origine synthétique	Rats / souris	*Masquage des fonctions acides carboxyliques des AINS, qui sont gastro-irritantes, par des anti-oxydants : Thymol, Menthol, Eugénol, Guiacol, Vanilline et Sésamol → formations de précurseurs du kétoprofène.* Formation de 8 groupes (n=6), pré-traitement par VO : - Contrôle négatif : véhicule - Contrôle positif : kétoprofène 25mg/kg (KTP) - Kétoprofène - Thymol à 25 mg/kg (KTPTH) - Kétoprofène - Menthol à 25 mg/kg (KTPME) - Kétoprofène - Eugénol à 25 mg/kg (KTPEU) - Kétoprofène - Guaiacol à 25 mg/kg (KTPGU) - Kétoprofène - Vanilline à 25 mg/kg (KTPVAN) - Kétoprofène - Sésamol à 25 mg/kg (KTPSE) **Activité anti-inflammatoire :** Déterminée par le modèle de l'œdème de la patte de rat induit par la carraghénane. 30 min après les pré-traitements, injection SC de la carraghénane dans la patte arrière gauche et mesure du volume régulièrement pendant 12h. **Activité antalgique :** Déterminée par le modèle de convulsions induites par l'acide acétique à 1% (1mL/100g), en intra-péritonéal, sur des souris. Administration de l'acide acétique 3h après les pré-traitements. L'activité antalgique est estimée en pourcentage de diminution du nombre de convulsions sur 10 min par rapport au témoin négatif. **Potentiel ulcérogène :** Augmentation de la posologie du KTP et de ces précurseurs (250 mg/kg) et le contrôle négatif est remplacé par une suspension à 0,5% d'Acacia. Les rats jeunent 24h avant l'administration, par VO, des traitements. Sacrifice 12h après puis observation de l'estomac puis calcul de l'indice d'ulcère : quantification et gravité des lésions	**Activité anti-inflammatoire :** Groupes / Activité anti-inflammatoire (%d'inhibition) : 2h, 4h, 6h, 12h KTP : 51,29 / 58,80 / 69,56 / 81,27 KTPTH : 46,27 / 55,41 / 72,54 / 83,61 KTPME : 49,65 / 57,55 / 68,78 / 81,58 KTPEU : 52,35 / 63,70 / 74,22 / 86,42 KTPGU : 44,83 / 53,90 / 65,67 / 77,83 KTPVAN : 50,13 / 59,93 / 70,21 / 82,98 KTPSE : 45,31 / 55,03 / 68,01 / 79,24 **Activité antalgique :** Groupes / Activité antalgique (%) KTP : 64,97 KTPTH : 67,97 KTPME : 59,88 KTPEU : 70,05 KTPGU : 55,39 KTPVAN : 60,78 KTPSE : 60,48 Groupes / Indice d'ulcère KTP : 3,244+/-0,153 KTPTH : 2,398+/-0,158 KTPME : 0,917+/-0,08 KTPEU : 0,153+/-0,055 KTPGA : 2,296+/-0,146 KTPVAN : 3,215+/-0,140 KTPSE : 3,075+/-0,141 **Potentiel ulcérogène :** Toutes les prodrogues sont significativement moins agressives pour l'estomac que le kétoprofène seul. KTPEU est la prodrogue la plus protectrice.

xiv. Vanillosmopsis arborea Baker

L'α-bisabolol, composé principal de l'HE candeeiro sera aussi évoqué dans cette partie.

Figure 17 - *Vanillosmopsis arborea* – Teixeira©

Nom vulgaire : Candeeiro

Famille : Asteraceae

Description botanique : Arbre qui pousse dans le nord-est du Brésil.

Organe distillé : Ecorce – Hydrodistillation

Principaux composés de l'HE (>5%) : (71)(72)

- α–bisabolol : 70 – 91,8%
- α-cadinol : 8,4 %
- Elémicine : 6,21 %

Précautions d'emploi et effets indésirables :

D'après Tisserand & Young(14), l'α–bisabolol présente une hépatotoxicité et une fœtotoxicité à forte dose.

Propriétés : (73,74)

- Action antalgique, anti-inflammatoire
- Action gastroprotective
- Insecticide

Etudes concernant l'HE de *Vanillosmopsis arborea* et de l'α-bisabolol :

Quatre études pré-cliniques mettent en évidence les actions gastroprotective, anti-inflammatoire et anti-nociceptive de l'HE de candeiro et de l'α-bisabolol, administrés par VO.

Leite (71) (tableau 37), en 2009, démontre le potentiel gastroprotecteur de l'HE de *Vanillosmopsis arborea* suite à des ulcérations induites par l'éthanol. En présence de yohimbine, un inhibiteur des récepteurs α_2, l'action gastroprotectrice est abolie. Le mécanisme d'action dépend donc des récepteurs α_2. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de quantifier l'effet de l'HE car cette étude ne contient pas de contrôle positif.

En 2017, Leite (60), prouve que l'HE de candeiro possède une faible action anti-nociceptive. Dans le test à la capsaïcine, l'HE est 26 fois moins efficace que la morphine et ne possède aucune action dans le test au glutamate. Dans le test de la plaque chauffante, l'HE à 50 mg/kg possède une action 7 fois plus faible que la morphine au bout de 30 minutes.

Rocha (75) (tableau 38), en 2010, établit que l'α-bisabolol est 20 fois moins efficace que la cyproheptadine, suite à des lésions induites par l'éthanol. Son mécanisme d'action n'est pas lié au NO, aux canaux K^+ et aux prostaglandines. Le composé naturel est 20 fois moins efficace que la ranitidine suite à des ulcérations induites par l'indométacine. La production de glutathion est stimulée suite à une agression par l'éthanol ou l'indométacine.
Rocha (76), en 2011, a mis en évidence l'action anti-oxydante de l'α-bisabolol par le dosage de la myélopéroxydase, de la SOD, de la catalase ou par l'estimation de la peroxydation lipidique. L'α-bisabolol a quasiment une action protectrice 3 fois plus importante que celle de la N-acétylcystéine (NAC). L'α-bisabolol possède une action anti-oxydante 3 fois plus importante que la NAC pour diminuer la catalase et augmenter la SOD.
Ortiz (tableau 39) (77), en 2018, démontre l'intérêt d'associer de l'α-bisabolol et du diclofénac. En effet, l'association est plus antalgique et 2 fois plus anti-inflammatoire que le diclofénac seul. De plus, associer l'AINS à de l'α-bisabolol permet de diminuer significativement la toxicité gastrique.

Une étude *in vitro* menée par Rodrigues (72), en 2018, met en évidence que l'HE de *Vanillosmopsis arborea* et l'α-bisabolol sensibilisent *S.aureus* et *E. coli* multirésistantes. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour mettre en évidence leur action potentielle sur *H. pylori*.

L'HE de Candeeiro pourrait être remplacée par de l'HE de Matricaire, riche en α-bisabolol et plus facile à retrouver dans nos officines.

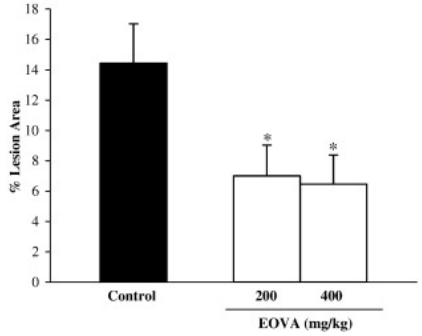
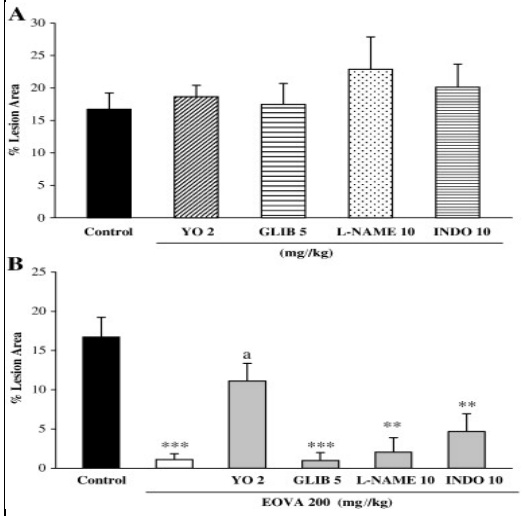
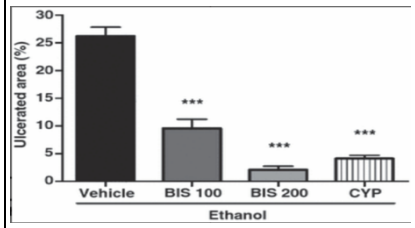
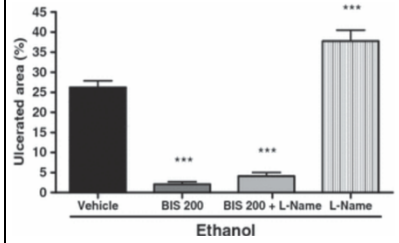
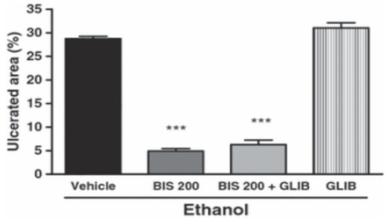
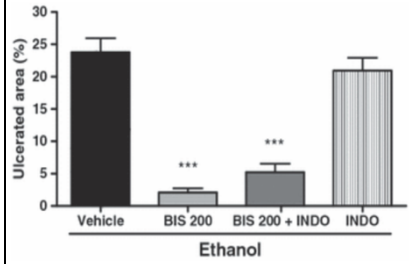
Tableau 37 - D'après : Gastroprotective mechanism of *Vanillosmopsis arborea bark* essential oil - Leite et al., 2009 (71)			
HE	**Sujets**	**Protocole et paramètres d'évaluation**	**Résultats**
Vanillosmopsis arborea Baker Obtenue par hydrodistillation de l'écorce	Souris mâles	**Ulcérations induites par l'éthanol :** Répartition des animaux en 3 groupes de 8 souris : - 1er groupe : Contrôle négatif - 2ème groupe : HE de *V. arborea* à 200 mg/kg (EOVA) par VO - 3ème groupe : HE de *V. arborea* à 400 mg/kg par VO Pré-traitement par HE 30 minutes avant l'administration de l'éthanol. Induction de lésions gastriques par de l'éthanol à 96% par VO puis sacrifice des animaux 30 minutes après afin d'étudier l'aire lésionnelle gastrique, par planimétrie. Les ulcérations induites sont exprimées en pourcentage par rapport à la surface totale de l'estomac. **Mécanisme d'action :** Pré-traitement par un antagoniste des 4 voies suivantes, 30 minutes avant la prise de l'HE. Récepteurs α2 → Yohimbine (2mg/kg) en i.p Prostaglandines → Indométacine (10mg/kg) par VO Oxyde nitrique → L-NAME (10mg/kg) en Intra-péritonéale Canal K+ATP → glibenclamide (5mg/kg) en VO	**Ulcérations induites par l'éthanol :**  L'étude met en évidence le potentiel gastroprotecteur de l'HE de *V. arborea*. En effet, la prise par voie orale de 200 mg/kg a diminué de moitié la surface lésionnelle par rapport au contrôle négatif. **Mécanisme d'action :**  Sauf pour les récepteurs α2, le pré-traitement n'a pas empêché l'effet gastroprotecteur de l'HE. Donc, seule la voie des récepteurs α2 est impliquée dans le mécanisme de gastroprotection de l'HE de *Vanillosmopsis arborea Baker*.

Tableau 38 - D'après : Gastroprotection of (-)-α-bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice : the possible involved pharmacological mechanisms –Rocha et al., 2010 (75)

Composant	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
(-)-α-bisabolol	Souris mâles (n n'est pas précisé)	**Induction d'ulcères gastrique par l'éthanol :** Répartition des souris en 4 groupes et prétraitement par VO : - Contrôle négatif : véhicule - Contrôle positif : cyproheptatide (CYP), antagoniste non sélectif de la 5HT et du récepteur à l'histamine 10 mg/kg - α-bisabolol à 100 mg/kg (BIS 100) - α-bisabolol à 200 mg/kg (BIS 200) 1h après, administration d'éthanol à 0,2 ml/kg puis sacrifice des animaux 30 minutes après. Recueil et analyse des estomacs afin de mesurer le nombre de zones et la surface lésée. Cette dernière est exprimée en % de l'aire gastrique. **Rôle de l'oxyde nitrique dans l'effet gastroprotecteur de l'α-bisabolol sur un modèle d'ulcère éthanol induit :** Répartition des souris en 4 groupes et prétraitement par VO : - Contrôle négatif : véhicule - Contrôle positif : L-Name, inhibiteur de la NO synthétase. - α-bisabolol à 200 mg/kg (BIS 200) - α-bisabolol à 200 mg/kg + L-Name **Rôle des canaux K^+ dans l'effet gastroprotecteur de l'α-bisabolol sur un modèle d'ulcère éthanol induit :** Idem que précédemment mais le contrôle positif est le glibenclamide (GLIB), inhibiteur des canaux K^+. **Rôle des prostaglandines dans l'effet gastroprotecteur de l'α-bisabolol sur un modèle d'ulcère éthanol induit :** Idem que précédemment mais le contrôle positif est l'indométacine (AINS donc inhibiteur des prostaglandines).	**Induction d'ulcères gastrique par l'éthanol :**  Diminution significative de l'aire lésionnelle si prétraitement par de l'α-bisabolol. **Rôle de l'oxyde nitrique, des canaux K^+ et des prostaglandines dans l'effet gastroprotecteur de l'α-bisabolol sur un modèle d'ulcère éthanol induit :**    Pas d'implication de ces différentes voies dans le mécanisme gastroprotecteur de l' α-bisabolol car il est toujours gastroprotecteur malgré son association aux différents antagonistes **Induction d'ulcères gastriques par l'indométacine :**

Induction d'ulcères gastriques par l'indométacine :
Idem « induction d'ulcères par l'éthanol » sauf qu'ici le contrôle positif est la ranitidine. 1h après le prétraitement, les souris reçoivent de l'indométacine (20 mg/kg) par VO et sont sacrifiées 8h après afin de déterminer l'indice d'ulcère.

	Scores
Injury	
Discloration of mucosa	1
Edema	1
Hemorrhages	1
Number of petechia	
Until 10	2
More than 10	3
Intensity of ulceration	
Ulcers or erosion up to 1 mm	*N* × 2
Ulcers or erosion larger than 1 mm	*N* × 3
Perforated ulcers	*N* × 4

Rôle du glutathion dans l'effet gastroprotecteur de l'α-bisabolol :
Répartition des animaux en 3 groupes et prétraitment par VO :

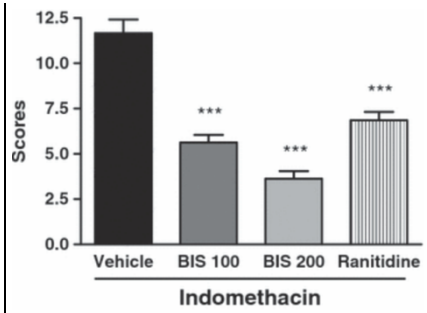
- Contrôle négatif
- Contrôle positif : N-acétylcystéine à 750 mg/kg (NAC), stimule la production de glutathion
- α-bisabolol à 200 mg/kg

1h après les souris reçoivent :

- Solution saline pour le 1er dosage
- Ethanol pour le 2ème dosage

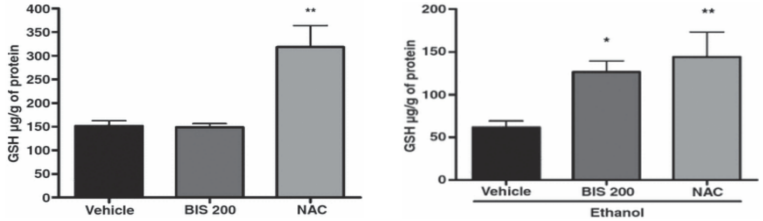
Sacrifice puis quantification de la [glutathion].
Dans le 3ème dosage, administration d'indométacine (20mg/kg). Cette fois-ci, les souris sont réparties en 4 groupes pour le prétraitement :

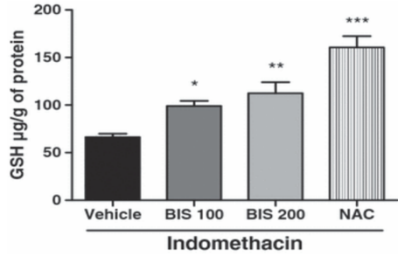
- Contrôle négatif
- α-bisabolol à 100 mg/kg et à 200 mg/kg
- N-acétylcystéine



Diminution de la surface lésionnelle si prétraitement par de l'α-bisabolol.

Rôle des du glutathion dans l'effet gastroprotecteur de l'α-bisabolol sur un modèle d'ulcère éthanol induit :

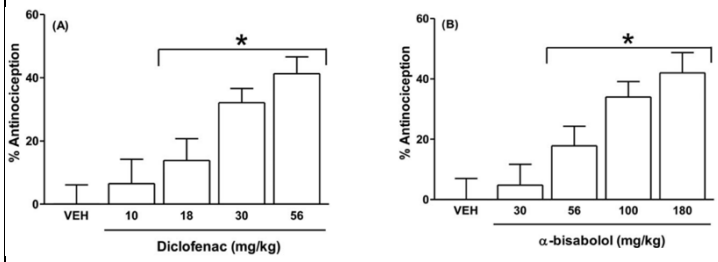
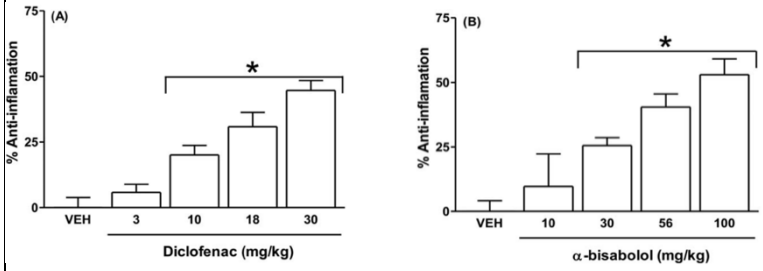


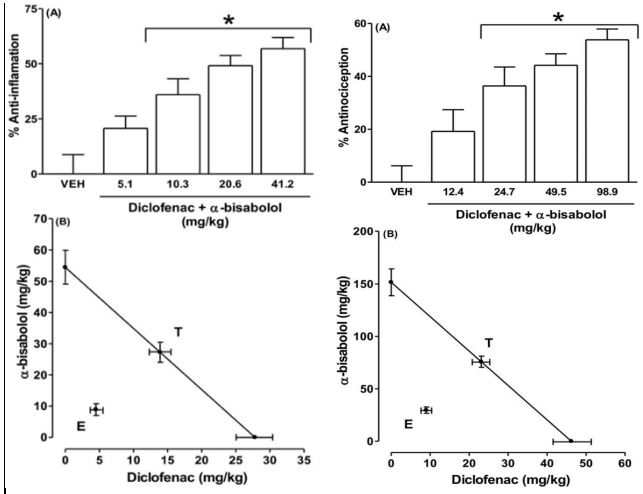
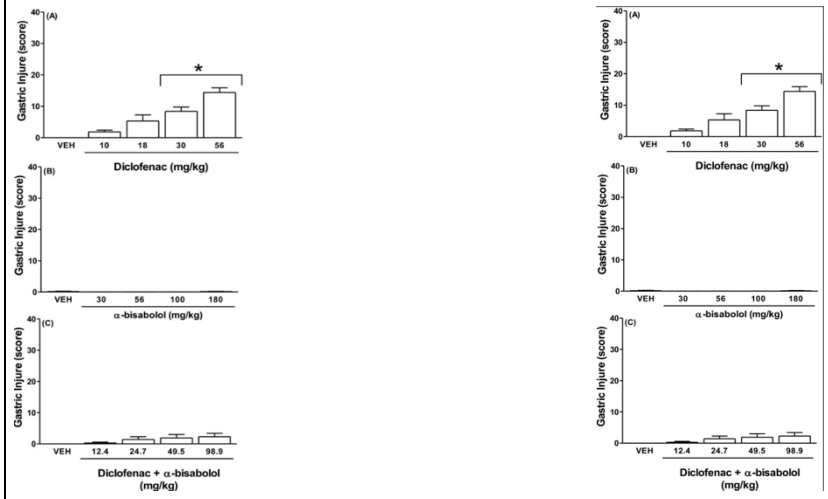


Sans agression, la concentration en glutathion n'est pas stimulée par l'α-bisabolol.

Cependant, après administration d'éthanol ou d'indométacine, nous remarquons une stimulation significative de la production en GSH, même si elle est inférieure à celle produite par la NAC.

Tableau 39 – D'après : Pharmacological interaction of α-bisabolol and diclofenac on nociception, inflammation and gastric integrity in rats. – Ortiz M et al., 2018 (77)

Composant	Sujets	Protocole et paramètres d'évaluation	Résultats
α-bisabolol	Rats mâles *(n n'est pas précisé)*	**Activité anti-nociceptive :** Administration par VO de diclofénac (10-56 mg/kg) ou d'α-bisabolol (30- 180 mg/kg) ou bien une association des deux molécules. 30 min après injection en SC de 50 µL de formol à 1% au niveau de la patte. Mesure du comportement douloureux par l'aire sous la courbe qui est établi par les mouvements de recul de l'animal. Les investigateurs ne savent pas sous quel traitement sont les rats. *%antinociceptif = ((ASC véhicule – ASC post ttm)/ASC véhicule)x100* **Activité anti-inflammatoire :** Administration par VO de diclofénac à (3-30 mg/kg) ou d'α-bisabolol (10- 100 mg/kg) ou bien une association des deux molécules. Puis injection SC de 100 µL à 1% de Carraghénane au niveau de la patte arrière gauche et mesure du volume du membre 2, 3, 4, 5 et 6h après. *%AI = ((ΔV véhicule – ΔV post ttm)/ΔV véhicule)x100* **Combinaison des composés :** Analyse isobolographique afin de caractériser les associations à doses fixes d'α-bisabolol + Diclofénac. On estimera la DE40, soit la dose efficace à 40% de chaque composé grâce à des courbes dose-réponse. *Valeur th. DE40 association = (DE40 Diclofénac/2) + (DE40 α-bisabolol/2)* Elle est comparée aux données obtenues. **Mesure des dommages gastriques :** Mêmes protocoles que dans les études des activités anti-nociceptive et anti-inflammatoire afin de déterminer si le diclofénac et l'α-bisabolol ou leur association induisent des lésions gastriques.	**Activité anti-nociceptive :**  DE 40 Diclofénac = 46,2 +/- 5,4 mg/kg DE 40 α-bisabolol = 151,6 +/- 12,8 mg/kg **Activité anti-inflammatoire :**  DE 40 Diclofénac = 27,8 +/- 4,8 mg/kg DE 40 α-bisabolol = 54,5 +/- 4,4 mg/kg **Combinaison des composés :** Les DE 40 expérimentales sont : - DE 40 association nociception = 38,7 +/- 5,9 mg/kg - DE 40 association AI = 13,4 +/- 2,6 mg/kg Action synergique significative sur la douleur et l'inflammation.

		Puis euthanasie et réalisation de l'indice d'ulcère.	 **Mesure des dommages gastriques :** Doses anti-nociception Doses anti-inflammatoire  L'α-bisabolol seul n'induit pas de dommages gastriques contrairement au diclofénac. L'association diclofénac + α-bisabolol réduit significativement l'indice d'ulcère. Présence de lésions gastriques importantes si absence d'α-bisabolol

B. HE actives contre *Helicobacter pylori*

L'émergence d'antibiorésistance pour de nombreuses souches bactériennes, telles qu'*Helicobacter pylori,* a rendu indispensable la recherche de nouveaux traitements. Les composés naturels et les HE ont été étudiées car nombre d'entre elles sont antibactériennes.

Cependant, toutes les études ne contiennent pas de témoin positif comme l'amoxicilline, le métronidazole et/ou la clarithromycine, rendant alors difficile d'évaluer l'intérêt antibactérien des composés testés. Nous pourrons donc nous appuyer sur les valeurs de la SFM (société française de microbiologie) (78) (Figure 18) :

Antibiotiques	CMI (mg/L)	
	Cible	Limites acceptables
Clarithromycine	0,025	0,0125-0,05
Lévofloxacine	0,125	0,06-0,25
Rifampicine	0,125	0,06-0,25
Tétracycline	0,06	0,03-0,125

Figure 18 - Détermination de la sensibilité aux antibiotiques pour H. pylori CCUG 17874 – SFM©

Le tableau 40 est un résumé des différentes HE ou composés s'étant révélés efficaces. Les HE et composés facilement retrouvés dans nos officines sont respectivement en surlignés en bleu et jaune. Les familles chimiques activent contre *H. pylori* sont les phénols et les monoterpènes. Les phénols sont reconnus pour leur forte et polyvalente action anti-infectieuse.
La famille de composé la plus représentée est celle des phénols. En effet, ils sont mentionnés 12 fois. Le carvacrol, le thymol et l'eugénol possèdent une action anti-*Helicobacter pylori*. Ces composés sont facilement retrouvés dans les HE de Thym CT thymol ou carvacrol, dans l'HE d'Origan originaire du Mexique, pour le thymol, ou bien dans l'HE de Sariette pour le carvacrol. L'HE de clou de girofle est une source abondante en eugénol.

La deuxième famille la plus représentée est celle des monoterpènes, elle est citée 7 fois. Le 1,8-cinéole, l'a-pinène et le limonène sont les monoterpènes les plus souvent mentionnés pour leur action anti-*Helicobacter pylori*. L'HE d'Eucalyptus globuleux est une source accessible en 1,8-cinéole. Le limonène est facilement retrouvé dans l'HE de d'Orange amère et l'α-pinène dans l'HE de de Pin sylvestre.

Sinon les familles des aldéhydes et des sesquiterpènes sont retrouvées 6 fois, 3 fois pour les monoterpénols et 1 fois pour celle des cétones.

Tableau 40 – Action anti-*Helicobacter pylori* des HE et de certains composés naturels			
HE ou composés étudiés	**Famille chimique**	**Souches bactériennes**	**Zone d'inhibition, CMI et/ou CMB**
Carvacrol (79)	Phénol	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMB = 50 µg/mL
Cinnamaldéhyde (80)	Aldéhyde	*H. pylori* NCIM 2089	CMI $_{amoxicilline}$ > 0,5 µg/ml CMI $_{métronidazole}$ > 2 µg/ml CMI $_{clarithromycine}$ > 8 µg/ml CMI$_{cinnamaldéhyde}$ = 1 µg/mL Action du cinnamaldéhyde accrue à pH acide. Pas de développement de résistance.
Eugénol (79)	Phénol	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMB = 25 µg/mL
Eugénol (80)	Phénol	*H. pylori* NCIM 2089	CMI $_{amoxicilline}$ > 0,5 µg/ml CMI $_{métronidazole}$ > 2 µg/ml CMI $_{clarithromycine}$ > 8 µg/ml CMI $_{eugénol}$ = 1 µg/mL Action de l'eugénol accrue à pH acide. Pas de développement de résistance.
HE d'*Apium nodiflorum* (Riche en limonène) (81)	Monoterpène	*H. pylori* DSMZ 4867	CMI = 12,5 µg/mL
HE *d'Atractylodes lancea* (Riche en β-Eudesmol) (82)	?	*H. pylori* NCTC 11637	CMI = 7,5 µg/mL Atténuation de la formation de biofilm et diminution de la capacité inflammatoire d'H. pylori
HE *d'Oliveria decumbens* (Riche en thymol) (83)	Phénol	*H. pylori* RIGLD-HC180	CMI$_{HE}$ = 20,4 µg/mL CMI$_{Thymol}$ = 150 µg/mL CMI$_{Amoxicilline}$ = 50 µg/mL L'action de l'HE est plus importante que celle de l'amoxicilline.
HE de *Caesaria sylvestris* (Riche en Bicylogermacrène) (84)	Sesquiterpène	*H. pylori* ATCC 43504	CMI$_{HE}$ = 125 µg/mL CMI$_{Amoxicilline}$ = 0,07 µg/mL
HE de Camomille (85) (Espèce botanique précise et composition non mentionnées)	X	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI = 35,7 – 70,4 µg/mL CMB = 140 µg/mL
HE de Camphrier (Riche en 1,8-cinéole) (86)	Monoterpène	*H. pylori* RCMB 088452	<u>Zones d'inhibition :</u> HE : 16,3 mm Métronidazole : 23,4 mm <u>Valeurs des CMI :</u> CMI$_{HE}$ = 31,25 µg/mL CMI$_{Métronidazole}$ = 1,95 µg/mL

HE de Cannabis (Riche en β-myrcène) (87)	Monoterpène	14 isolats cliniques et 1 souche standardisée d'*H. pylori* (ATCC 43629)	CMI_{50} = 16 µg/mL CMI_{90} = 64 µg/mL L'HE est 2-4 fois plus active que le métronidazole et 4-16 fois plus que la clarithromycine.
HE d'écorce de Cannelle (Riche en eugénol et cinnamaldéhyde) (88)	Aldéhyde	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI_{HE} = 0,3 µg/mL $CMI_{clarithromycine}$ = 2 µg/mL
HE de Carotte (Riche en carotol) (89)	Sesquiterpène	*H. pylori* ATCC 43504 et 5 isolats cliniques	CMB_{1h} = 0,5 mg/L CMB_{24h} = 0,02 mg/L CMI_{pH7} = 0,75 mg/L CMI_{pH4} = 0,13 mg/L. Si ajout d'urée à pH4 alors la CMI = 0,5 mg/L
HE de Citronnelle (Riche en géranial) (90)	Aldéhyde	*H. pylori* ATCC 43504	CMI = 15,6 µg/mL
HE de Citronnier (Riche en limonène) (91)	Monoterpène	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI = 125 µg/mL
HE de *Croton cajucara* (40) (Riche en cypérène)	Sesquiterpène	*H. pylori* ATCC 43504	CMI = 125 µg/mL
HE de Gingembre (Riche en α-zingibérène) (85)	Sesquiterpène	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI = 65,4 – 130,9 µg/mL CMB = 130,9 µg/mL
HE de clou de Girofle (Riche en eugénol) (67)	Phénol	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI = 8,2 mg/mL
HE de *Juniperus virginiana* (Riche en thujopsene) (90)	Sesquiterpène	*H. pylori* ATCC 43504	CMI = 15,6 µg/mL
HE de Matricaire (Riche en α-bisabolol) (92)	Sesquiterpène	*H. pylori* ATCC 43504	CMI_{90} = 125 mg/ml pour
HE de Mélisse (Riche en citronellal) (90)	Aldéhyde	*H. pylori* ATCC 43504	CMI = 15,6 µg/mL
HE de *Myrtus communis* (Riche en α-pinène) (91)	Monoterpène	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI = 0,01 – 2,5 µg/mL
HE de Néroli (85) (Riche en linalol)	Monoterpénol	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI = 65,1 µg/mL CMB = 260,4 – 520,8µg/mL
HE de Lentisque pistachier (Riche en α-pinène) (93)	Monoterpène	3 souches étudiées	Zones d'inhibition : 10 mm : si clarithromycine S. et métronidazole R. 12 mm : si clarithromycine R et métronidazole S.

			13 mm : si résistante aux deux antibiotiques
HE de Ravintsara (Riche en 1,8-cinéole) (86)	Monoterpène	Souche *d'H. pylori* non précisée	Zone d'inhibition : HE : 16,3 mm Métronidazole : 23,4 mm Valeurs des CMI : CMI_{HE} = 31,25 µg/mL $CMI_{métronidazole}$ = 1,95 µg/mL
HE de *Satureja bachtiarica* (Riche en Carvacrol) (91) (94)	Phénol	*H. pylori* ATCC 26695 Ou isolats cliniques (CMI)	Zones d'inhibition : HE : 17,6 mm Carvacrol : 29,1 mm Valeurs des CMI : CMI_{HE} = 0,035 µg/mL $CMI_{Carvacrol}$ = 0,0181 µg/mL
HE de *Sclerocarya birrea* (Riche en terpinen-4-ol) (91)	Monoterpénol	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMI = 0,06 µg/mL
HE de Thym (Riche en thymol) (90)	Phénol	*H. pylori* ATCC 43504	CMI = 15,6 µg/mL
HE de *Thymus caramanicus* (Riche en carvacrol) (91) (95)	Phénol	10 isolats cliniques d'*H. pylori*	Zone d'inhibition : 50 – 65 mm Valeur de la CMI : 14,4 – 58 µg/mL
HE de Zanthoxylum limoncello (Riche en 2-Undecanone) (96)	Cétone	2 isolats cliniques et 1 souche standardisée d'*H. pylori* (ATCC 26695)	CMI_{HE} = 85,5 – 145,2 µg/mL $CMI_{2\text{-}Undecanone}$ = 185,3-199,2 µg/mL $CMI_{Clarithromycine}$ = 0,06 – 0,10 µg/mL
Mélange d'HE de *Satureja hortensis* et *d'Origanum vulgare* (Riche en carvacrol) (97)	Phénol	*H. pylori* SS1	Etude clinique sur des souris infectées par *H. pylori* et traitées 1 jour sur 2 pendant 5 jours par le mélange d'HE → Eradication à 70%
HE de thym (Chimiotype non précisé) (98)	X	*H. pylori* ATCC 700392	Inhibition de la croissance bactérienne dès 10,8 µg/mL
Thymol (79)	Phénol	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMB = 50 µg/mL
Vanilline (79)	Aldéhyde	Souche *d'H. pylori* non précisée	CMB = 25 µg/mL

Conclusion

L'engouement des patients pour l'aromathérapie et les bienfaits, reconnus depuis longtemps, des huiles essentielles ont amené les officinaux à se former en aromathérapie afin de conseiller au mieux leurs patients. Comme il a été montré dans la première partie, il est important de rappeler qu'une médecine « naturelle » n'est pas dénuée de risques. En effet, certaines précautions doivent être respectées afin que l'utilisation soit le plus sécuritaire possible. La recherche de pathologies telles que l'asthme, l'épilepsie et un traitement sous anticoagulant est indispensable car ces informations constituent des contre-indications à l'aromathérapie. Certaines HE sont à fort risque convulsifs et appartiennent au monopole pharmaceutique. Le pharmacien et son équipe ont donc un rôle important à jouer dans le conseil des HE afin que la voie d'administration, les dilutions et précautions d'emploi soient respectées.

Après la réalisation d'une fibroscopie afin d'écarter tout risque et la réalisation d'un antibiogramme afin de commencer un traitement antibiotique guidé, la prise d'HE peut améliorer la guérison. Dans la troisième partie, 31 études *in vitro*, 56 études précliniques et 1 étude clinique ont été recensées afin de déterminer le potentiel gastroprotecteur et/ou anti-*Helicobacter pylori* de l'aromathérapie. La deuxième partie décrivant l'anatomie de l'estomac, la physiologie de la sécrétion acide ainsi que les traitements curatifs de l'ulcère et de l'infection à *Helicobacter pylori* ont permis de mieux comprendre et détailler les études dans des tableaux récapitulatifs. La rareté des études cliniques sur le sujet met en avant l'importance d'effectuer des recherches supplémentaires sur le sujet car ce qui est vrai chez le rongeur ne l'est pas forcément chez l'Homme.
Certaines études précliniques ont mis en avant l'intérêt de coupler les AINS à des composants anti-oxydants comme le thymol et l'eugénol. Cette association augmenterait les actions antalgique, anti-inflammatoire et diminuerait la toxicité gastrique inhérente à l'inhibition des COX. De plus, certaines HE possèdent une action anti-*Helicobacter pylori* et, à la vue de l'analyse des études *in vivo*, les souches bactériennes n'acquièrent pas de résistance aux composés naturels.

Au final, nous avons pu identifier 44 huiles essentielles et 12 composés, issus de l'aromathérapie, efficaces. Malheureusement, nombre d'entre elles ne sont pas facilement accessibles car onéreuses ou très difficiles à retrouver dans nos officines. Il serait possible de les remplacer par d'autres HE plus communes ayant le même composé principal. Cependant, il est difficile de savoir si les autres composants de l'HE remplaçante interféraient avec le

composé principal et inhiberaient l'action désirée. Des études supplémentaires sont donc nécessaires.

Toutefois, il est tout à fait possible de conseiller 10 HE : Cannelle (écorce), Carotte, Citronnelle, Citronnier, Clou de Girofle, Genévrier, Gingembre, Lavandin, Orange amère et le Ravintsara. Je recommanderais, par VO à raison de 2 gouttes 3 fois/jour, les HE de Citronnier d'Orange amère pour leur faible toxicité et leur polyvalence d'action. En effet, ces deux HE sont gastroprotectrices, par stimulation de la synthèse du mucus et activation de la gastroprotection adaptatrice. Elles possèdent aussi une action anti-*Helicobacter pylori*.

L'HE de Clou de Girofle est aussi très polyvalente car elle stimule la production de mucus, est antisécrétoire, anti-inflammatoire, anti-oxydante et anti-*Helicobacter pylori*. Toutefois, cette dernière est à risque allergique et est contre-indiquée en cas de traitement anticoagulant. La posologie sera limitée à 1 goutte 3 fois/jour pendant 5 jours par semaine, dans une cuillère à café d'huile d'olive ou de miel après les repas principaux.

Annexes

Annexe 1 : Liste des HE réservées au monopole pharmaceutique

D'après le décret n°2007-1221 du 3 Août 2007, seize HE appartiennent au monopole pharmaceutique en raison de leur toxicité :

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.)
- Petite absinthe (*Artemisia pontica* L.)
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.)
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso)
- Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.)
- Cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.)
- Cèdre de Corée (*Thuya koraenensis* Nakai)
- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum*)
- Hysope (*Hyssopus officinalis* L.)
- Moutarde jonciforme (*Brassica juncea* (L.) Czernj et Cosson)
- Rue (*Ruta graveolens* L.)
- Sabine (*Juniperus sabina* L.)
- Sassafras (*Sassafras albidum* Nees)
- Sauge officinale (*Salvia officinalis* L.)
- Tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.)
- Thuya (*Thuya plicata* Donn)

Annexe 2 : Proposition d'un tableau de correspondance afin de remplacer les HE peu usitées en France et ayant montré un potentiel gastroprotecteur

Huiles essentielles	Composé principal	Equivalences
Baccharis dracunculifolia – Vassoura	Nérolidol	HE de Niaouli ct nérolidol : 75,7 – 92,5% HE de Niaouli ct linalol : 61,1% HE de Bois de Siam : 35,5%
Carlina acanthifolia – Carline à feuille d'Acanthe	Oxyde de carline	Aucune mention de ce composant dans le Tisserand.
Casesaria sylvestris - Guaçatonga	Bicyclogermacrène	Selon le Tisserand, aucune HE ne possède de bicyclogermacrène >25%.
Citrus aurantium var. *amara* – Orange amère	Limonène	Pas nécessaire car HE courante
Citrus limon – Citronnier	Limonène	Pas nécessaire car HE courante
Croton cajucara – Sacaca	Cypérène	Les HE riches en cypérène ne sont pas courantes en France (*Cyperus mitis* et *Cyperus rotundus*).
Hyptis martiusii – Mélisse des champs	1,8-cinéole	HE d'Eucalyptus globuleux : 65,4 – 83,9% HE de Niaouli ct eucalyptol : 55 – 65%
Hyptis spicigera – Sésame noir	α-pinène	HE de Pin sylvestre : 20,3 – 45,8% HE de Cyprès toujours vert : 20,4 – 52,7%
Lavandula hybrida – Lavandin	Acétate de linalyle	Pas nécessaire car HE courante
Lippia sidoides – Poivre de romarin	Thymol	HE de Thym ct thymol : 48,3 – 62,5% HE d'Origan (origine Mexique): 0,2 – 60,6%
Ocimum minimum – Petit basilic	Estragole	HE d'Estragon : 73,3 – 87,3% HE de Basilic ct estragole : 73,4 – 87,4%
Pterodon emarginatus - Faveiro	Trans-caryophylène	HE de Cananga : 38,1% HE de Poivre noir : 9,4 - 30,9%
Syzygium aromaticum - Giroflier	Eugénol	Pas nécessaire car HE courante
Vanillosmopsis arborea - Candeeiro	α-bisabolol	HE de Matricaire : 1,6 – 60,1%

Annexe 3 : HE mentionnées et leurs actions revendiquées par les sites grand public

Huiles essentielles	Nom latin	Etudes	Actions revendiquées	Données scientifiques
Camomille romaine (85) (99) (92)	*Chamaemelum nobile*	2 études : 1 étude *in vitro* 1 étude préclinique + 1 étude *in vitro* pour l'HE de matricaire	Anti-inflammatoire, antalgique, antispasmodique, sédatif doux, antiulcéreuse	Action anti-inflammatoire et antalgique. HE de camomille : CMI = 35,7 – 70,4 μg/mL CMB = 140 μg/mL. Le nom botanique n'est pas précisé. HE de matricaire : *Chamomilla recutita*, est anti-*Helicobacter pylori* avec une CMI_{90} = 125 mg/ml pour *H. pylori* ATCC 43504. Riche en α-bisabolol donc HE gastroprotectrice, si pas d'antagonisme par les autres composés.
Cannelle (80)	*Cinnamomum zeylanicum*	1 étude *in vitro*	Antibactérien puissant	Action anti-*Helicobacter pylori* : CMI amoxicilline > 0,5 μg/ml CMI métronidazole > 2 μg/ml CMI clarithromycine > 8 μg/ml CMI eugénol et cinnamaldéhyde = 1 μg/mL Action de l'eugénol et du cinnamaldéhyde accrue à pH acide. Pas de développement de résistance. CMI HE = 0,3 μg/mL pour une souche dont la CMI clarithromycine = 2 μg/mL
Cardamone (100)(101)	*Elletaria cardamomum*	2 études précliniques	Gastro-protection, antispasmodique, anti-inflammatoire	Action anti-inflammatoire : HE à 175 mg/kg : Diminution de l'œdème de la patte de rat induit par la carraghénane mais action 5 fois plus faible que l'indométacine. Action antalgique : Action 2 fois moindre que l'aspirine suite à une injection de *p*-benzoquinone. Action gastroprotectrice : à 85% à une dose de 12,5 mg/kg. L'HE est 5 fois plus efficace que la ranitidine par diminution du volume de sécrétion gastrique, de l'acidité totale et augmentation de la production de mucus.
Carotte (89)(102)	*Daucus carota*	2 études : 1 étude avec des expériences précliniques et *in vitro* + 1 étude clinique	Cicatrisante, action anti-*Helicobacter pylori*	Action anti-*Helicobacter pylori* : CMB_{1h} = 500 μg/mL et CMB_{24h} = 20 μg/mL CMI_{pH7} = 750 μg/mL et CMI_{pH4} = 130 μg/mL. Si ajout d'urée à pH4 alors la CMI = 500 μg/mL

				20% d'éradication *d'H. pylori* chez des souris infectées et traitées par VO pendant 14 jours par de l'HE de graines de carotte. Chez les autres souris, l'infestation a fortement diminué. Consommation de carottes : diminution du risque de cancer gastrique.
Cèdre d'atlas (103)	*Cedrus atlantica*	1 étude préclinique pour l'HE de Cèdre de l'Himalaya	Antibactérien	Aucune donnée sur l'HE de cèdre d'atlas HE de cèdre de l'Himalaya : Gastroprotectrice suites à des lésions induites par l'éthanol chez le rat par diminution du volume des sécrétions gastriques, de l'acidité totale et augmentation du pH. Elle a une action anti-sécrétoire.
Citronnier	*Citrus limon*	1 étude préclinique	Anti-acide, tonique digestif, action anti-*Helicobacter pylori*	Action gastroprotectrice par stimulation de la production de mucus, maintien des taux en PGE_2 et par stimulation de la gastroprotection adaptative par HSP-70 et VIP. Elle possède aussi une action anti *H. pylori* grâce à la présence de limonène.
Citronnelle = Lemongrass (104) (105)	*Cymbopogon citratus*	2 études : 1 étude *in vitro* 1 étude préclinique	Antibactérien, action gastroprotectrice	Action anti-*Helicobacter pylori* : Inhibition de la croissance des souches sensibles et multi-résistantes *d'H. pylori*. Action plus importante à pH 4 qu'à pH 7 et pas de développement de résistance à l'HE. Forte diminution de l'infestation par *H. pylori* de souris infectées et traitées pendant 14 jours avec 0,5 mL d'HE de citronnelle. Action gastroprotectrice : 2 fois plus efficace que l'oméprazole suite à des lésions induites par l'éthanol.
Coriandre à graine (106)	*Coriandrum sativum*	1 étude *in vitro*	Stimule la sécrétion gastrique, antibactérien, antalgique	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de coriandre. Action synergique de l'HE de coriandre avec des antibiotiques sur des souches *E. coli*, SARM et *P. aeruginosa* multi-résistantes.
Estragon	*Artemisia dracunculus*	X	Antispasmodique, anti-inflammatoire, contre les dyspepsies	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE d'estragon.
Fenouil doux (41) (42) (107)	*Foeniculum vulgare var. dulce*	3 études : 2 études précliniques 1 étude *in vitro*	Antispasmodique, tonique digestif	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de fenouil. L'anéthole, composé majoritaire du fenouil doux, est gastroprotecteur en stimulant la production du mucus. L'extrait méthanolique de fenouil possède une cation anti-*Helicobacter pylori* avec une CMI = 50 - 100 µg/mL pour 14 isolats cliniques. La CMI du métronidazole est de 64 - 128 µg/mL.

Genévrier (108)	*Juniperus communis ssp communis*	1 étude préclinique	Tonique digestif, anti-inflammatoire	Action gastroprotectrice : 4 fois moindre que l'oméprazole suite à des lésions induites par l'éthanol, par l'augmentation du pH et de la sécrétion de mucus. Action anti-oxydante : par diminution de la peroxydation lipidique et augmentation du GSH et GST.
Gingembre (109) (110)	*Zingiber officinale*	2 études précliniques	Tonique digestif, stimule les enzymes digestives, propriétés anti-ulcéreuses	Action gastroprotectrice : diminution de la nécrose liée à une ingestion d'éthanol. Augmentation de la production de mucus et diminution de l'acidité totale et du volume de sécrétions gastriques suite à un traitement par de l'aspirine pendant 5 jours.
Girofle	*Syzigium aromaticum*	4 études précliniques	Antibactérien	Action gastroprotectrice par augmentation de la production du mucus et diminution de l'activité de la pepsine. L'action passe par les canaux K^+/ATP.
Laurier noble (111)	*Laurus nobilis*	1 étude préclinique menée sur les extraits aqueux et huileux	Antalgique, tonique digestif, antibactérien	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de laurier noble. Action gastroprotectrice des extraits aqueux et huileux de laurier noble suite à des lésions induites par l'éthanol. Action maximale dès 1 mL/kg.
Lentisque pistachier (93) (112)	*Pistacia lentiscus*	2 études : 1 étude *in vitro* 1 étude préclinique	Anti-nécrosante, anti-inflammatoire, antibactérien	Action anti-*H. pylori* : détermination de la zone d'inhibition pour 100 d'HE mg/disque pour 3 souches. 10 mm : si clarithromycine S. et métronidazole R. 12 mm : si clarithromycine R et métronidazole S. 13 mm : si résistante aux deux antibiotiques. Diminution des taux en NO, TNF-α, IL-6 et de l'infiltration des neutrophiles par l'huile vierge de Lentisque suite à des lésions induites par l'éthanol.
Marjolaine à coquille (113)	*Origanum majorana*	1 étude préclinique	Antalgique, antispasmodique, anti-inflammatoire, tonique digestif, réduit l'anxiété	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de marjolaine Extrait éthanolique de marjolaine : action gastroprotectrice et anti-oxydante.
Menthe poivrée (114) (107)	*Mentha piperita*	2 études *in vitro*	Anti-inflammatoire, antibactérien, protecteur gastrique	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de menthe poivrée Action anti-*H. pylori* pour l'extrait méthanolique de la menthe poivrée

Niaouli (115)	*Melaleuca quinquenervia*	1 étude *in vitro*	Antibactérien	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de Niaouli Action anti-*H. pylori* pour les extraits aqueux et méthanolique de Niaouli.
Oranger amer	*Citrus aurantium*	5 études : 4 études précliniques 1 étude clinique	Augmentation de la production de mucus.	Action gastroprotectrice par augmentation de la production du mucus, maintien des taux en PGE_2 et maintien de l'intégrité épithéliale. L'HE d'Orange amère accélère la guérison et est anti-oxydante.
Pamplemousse (116) (117)	*Citrus paradisii*	2 études précliniques	Antibactérien	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de pamplemousse L'extrait de pépins de pamplemousse atténue les lésions induites par l'éthanol en diminuant le volume de sécrétion gastrique, l'augmentation de la gastrine et du mucus. Il possède aussi une action anti-oxydante.
Ravintsara (86) (118)	*Cinnamomum camphora*	2 études : 1 étude *in vitro* 1 étude préclinique	Antibactérien	Action anti-*Helicobacter pylori* : Zone d'inhibition de 16,3 mm pour l'HE et 23,4 mm pour le métronidazole. CMI HE = 31,25 µg/mL et 1,95 pour le métronidazole Actions anti-inflammatoire et anti-oxydante très faibles par rapport à celles de l'indométacine.
Romarin à cinéole (107) (119)	*Rosmarinus officinalis cineolferum*	1 étude *in vitro*	Soin des plaies nécrosantes, anti-spasmodique,	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de romarin mais précédemment l'action gastroprotectrice du 1,8-cinéole a été démontrée. L'extrait hydroalcoolique de romarin diminue le volume de sécrétion des sucs gastriques. Son action est liée à la présence des groupes SH. L'extrait éthanolique possède une CMI = 25 µg/mL pour 14 isolats cliniques *d'H. pylori*.
Sariette (120) (121)	*Satujera montana*	2 études *in vitro*	Tonique digestif, cicatrisante	Action anti-oxydante : IC_{50} = 30,02 µg/mL Action antibactérienne synergique avec la gentamicine, mais pas d'études réalisées sur *H. pylori.*
Tea tree	*Melaleuca alternifolia*	X	Antibactérien	Aucune donnée sur la sphère gastrique et *H. pylori* pour l'HE de Tea tree

Thym (98)	*Thymus vulgaris*	1 étude *in vitro*	Antibactérien	Action anti-*Helicobacter pylori* : Sur la souche ATCC 700392 dès 10,8 µg/mL. Le chémotype n'est pas précisé.

Bibliographie

1. AFSSAPS. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. mai 2008;

2. VALNET J. AROMATHÉRAPIE. In Encyclopædia Universalis; [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: http://www.universalis.edu.com/encyclopedie/aromatherapie/

3. Franchomme P., Jollois R., Pénoël D. L'aromathérapie exactement. 2014e éd. Bayeux; 2001. 510 p.

4. Boustie J. Rôle des huiles essentielles dans la plante et origines biogénétiques - DU aromathérapie Rennes. 2018.

5. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3

6. Décret n° 2007-1198 du 3 août 2007 modifiant l'article D. 4211-13 du code de la santé publique relatif à la liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens. 2007-1198 août 3, 2007.

7. Couic Marinier F., Touboul A. Le guide terre vivante des huiles essentielles. Terre vivante. Mens; 2017.

8. Macé S. Place de l'aromathérapie dans le traitement des troubles féminins et conseils à l'officine [Internet]. Rennes I; 2016. Disponible sur: https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/c8e348a2-e447-4b0d-958f-1bc6d58ebade?inline

9. Fleurentin J. Du bon usage de l'aromathérapie - Les huiles essentielles qui soignent. Ouest France. 2016.

10. Mahé R. Activités et efficacité des huiles essentielles sur la sphère hépatobiliaire [Internet]. Rennes I; 2017. Disponible sur: https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/da80c92f-4dd1-4de8-be4d-79e909a0bab9?inline

11. Goeb P. Inflammation Aroma Rhumato Sport. 2018.

12. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. :151.

13. Camphre, eucalyptol et menthol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants : l'Afssaps publie des recommandations pour les industriels - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Camphre-eucalyptol-et-menthol-dans-les-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-l-Afssaps-publie-des-recommandations-pour-les-industriels

14. Tisserand R., Young R. Essential oil safety : A guide for health care professionnals [Internet]. 2013. 800 p. Disponible sur: https://www-dawsonera-com.passerelle.univ-rennes1.fr/readonline/9780702054341

15. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. :19.

16. Ontsira E. Résistance d'*Helicobacter pylori* aux antibiotiques et d'autres substance antimicrobiennes. Aspects moléculaires des mécanismes de détection. Bordeaux; 2016.

17. Abergel A., Allez M., Amiot A., Aparicio T. Hépato-gastro-entérologie - Chirurgie digestive [Internet]. Elibrary France; (Les référenciels des collèges). Disponible sur: https://www-elsevierelibrary-fr.passerelle.univ-rennes1.fr/product/hpatogastroentrologie-chirurgie-digestive15187206

18. Blanc A., Bontemps F. L'ulcère gastroduodénal - Cahier de formation. Le Moniteur des pharmacie; 2018.

19. Bianchi V., El Anbassi S. Médicaments. deboeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).

20. Gougeon A. *Helicobacter pylori* - Rennes I. 2016.

21. Rozza AL, Pellizzon CH. Essential oils from medicinal and aromatic plants: a review of the gastroprotective and ulcer-healing activities. Fundam Clin Pharmacol. 2013;27(1):51‑63.

22. Cazella LN, Glamoclija J, Soković M, Gonçalves JE, Linde GA, Colauto NB, et al. Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) Aerial Parts at Flowering Period. Front Plant Sci [Internet]. 2019 [cité 12 févr 2020];10. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00027/full

23. Massignani JJ, Lemos M, Maistro EL, Schaphauser HP, Jorge RF, Sousa JPB, et al. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats. Phytother Res. 2009;23(10):1355‑60.

24. Klopell FC, Lemos M, Sousa JPB, Comunello E, Maistro EL, Bastos JK, et al. Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). Z Naturforschung C J Biosci. août 2007;62(7‑8):537‑42.

25. Carline à feuilles d'acanthe. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Carline_%C3%A0_feuilles_d%27acanthe&oldid=167113155

26. *Carlina acanthifolia* All., 1773 - Carline à feuilles d'acanthe, Chardousse, Cardabelle [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/89145

27. Djordjevic S, Petrovic S, Ristic M, Djokovic D. Composition of *Carlina acanthifolia* Root Essential Oil. Chem Nat Compd. 1 juill 2005;41(4):410‑2.

28. Đorđević S, Petrović S, Dobrić S, Milenković M, Vučićević D, Žižić S, et al. Antimicrobial, anti-inflammatory, anti-ulcer and antioxidant activities of *Carlina acanthifolia* root essential oil. J Ethnopharmacol. 12 févr 2007;109(3):458‑63.

29. Esteves I, Souza IR, Rodrigues M, Cardoso LGV, Santos LS, Sertie JAA, et al. Gastric antiulcer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Casearia sylvestris* Sw. J Ethnopharmacol. 3

oct 2005;101(1):191‑6.

30. Spósito L, Oda FB, Vieira JH, Carvalho FA, dos Santos Ramos MA, de Castro RC, et al. In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of *Casearia sylvestris* leaf derivatives. J Ethnopharmacol. 6 avr 2019;233:1‑12.

31. Moraes TM, Kushima H, Moleiro FC, Santos RC, Machado Rocha LR, Marques MO, et al. Effects of limonene and essential oil from *Citrus aurantium* on gastric mucosa: Role of prostaglandins and gastric mucus secretion. Chem Biol Interact. 14 août 2009;180(3):499‑505.

32. Polo CM, Moraes TM, Pellizzon CH, Marques MO, Rocha LRM, Hiruma-Lima CA. Gastric Ulcers in Middle-Aged Rats: The Healing Effect of Essential Oil from *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) [Internet]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://new.hindawi.com/journals/ecam/2012/509451/

33. de Souza MC, Vieira AJ, Beserra FP, Pellizzon CH, Nóbrega RH, Rozza AL. Gastroprotective effect of limonene in rats: Influence on oxidative stress, inflammation and gene expression. Phytomedicine. 1 févr 2019;53:37‑42.

34. Moraes TM, Rozza AL, Kushima H, Pellizzon CH, Rocha LRM, Hiruma-Lima CA. Healing Actions of Essential Oils from *Citrus aurantium* and d-Limonene in the Gastric Mucosa: The Roles of VEGF, PCNA, and COX-2 in Cell Proliferation. J Med Food. déc 2013;16(12):1162‑7.

35. Wilkings. Method for treating gastrointestinal disorders [Internet]. 2002 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: http://www.freepatentsonline.com/6420435.html

36. Rozza AL, Moraes T de M, Kushima H, Tanimoto A, Marques MOM, Bauab TM, et al. Gastroprotective mechanisms of *Citrus lemon* (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β-pinene: Involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E2. Chem Biol Interact. 15 janv 2011;189(1):82‑9.

37. Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Nunes DS, Brito ARMS. Effects of an Essential Oil from the Bark of *Croton cajucara* Benth. on Experimental Gastric Ulcer Models in Rats and Mice. J Pharm Pharmacol. 1999;51(3):341‑6.

38. Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Bighetti EJB, Grassi-Kassisse DM, Nunes DS, Souza Brito ARM. Effect of essential oil obtained from *Croton cajucara* Benth. on gastric ulcer healing and protective factors of the gastric mucosa. Phytomedicine. 1 janv 2002;9(6):523‑9.

39. Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Rodríguez JA, Haun M, Nunes DS, Souza Brito ARM. Gastroprotective effect of essential oil from *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae). J Ethnopharmacol. 1 mars 2000;69(3):229‑34.

40. Rozza A, Moraes T, Kushima H, Nunes D, Hiruma-Lima C, Pellizzon C. Involvement of Glutathione, Sulfhydryl Compounds, Nitric Oxide, Vasoactive Intestinal Peptide, and Heat-Shock Protein-70 in the Gastroprotective Mechanism of *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae) Essential

Oil. J Med Food. 13 avr 2011;14:1011‑7.

41. Coelho-de-Souza AN, Lahlou S, Barreto JEF, Yum MEM, Oliveira AC, Oliveira HD, et al. Essential oil of *Croton zehntneri* and its major constituent anethole display gastroprotective effect by increasing the surface mucous layer. Fundam Clin Pharmacol. 1 juin 2013;27(3):288‑98.

42. Freire RS, Morais SM, Catunda-Junior FEA, Pinheiro DCSN. Synthesis and antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotector activities of anethole and related compounds. Bioorg Med Chem. 1 juill 2005;13(13):4353‑8.

43. Caldas GFR, Oliveira AR da S, Araújo AV, Quixabeira DCA, Silva-Neto J da C, Costa-Silva JH, et al. Gastroprotective and Ulcer Healing Effects of Essential Oil of *Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae). PLOS ONE. 15 janv 2014;9(1):e84400.

44. Freire Rocha Caldas G, Araújo AV, Albuquerque GS, Silva-Neto J da C, Costa-Silva JH, de Menezes IRA, et al. Repeated-Doses Toxicity Study of the Essential Oil of *Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae) in Swiss Mice [Internet]. Vol. 2013, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi; 2013 [cité 5 mars 2020]. p. e856168. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/856168/

45. Caldas GFR, do Amaral Costa IM, da Silva JBR, da Nóbrega RF, Rodrigues FFG, da Costa JGM, et al. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae). J Ethnopharmacol. 1 sept 2011;137(1):886‑92.

46. Rocha Caldas GF, Oliveira AR da S, Araújo AV, Lafayette SSL, Albuquerque GS, Silva-Neto J da C, et al. Gastroprotective Mechanisms of the Monoterpene 1,8-Cineole (Eucalyptol). PLoS ONE [Internet]. 5 août 2015 [cité 13 juin 2018];10(8). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526535/

47. Santos FA, Rao VSN. 1,8-Cineol, a Food Flavoring Agent, Prevents Ethanol-Induced Gastric Injury in Rats. Dig Dis Sci. 2001;46(2):7.

48. Santos FA, Rao VSN. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. Phytother Res. 2000;14(4):240‑4.

49. Martins AOBPB, Rodrigues LB, Cesário FRAS, de Oliveira MRC, Tintino CDM, Castro FF e, et al. Anti-edematogenic and anti-inflammatory activity of the essential oil from *Croton rhamnifolioides* leaves and its major constituent 1,8-cineole (eucalyptol). Biomed Pharmacother. 1 déc 2017;96:384‑95.

50. *Hyptis spicigera* - Lamiaceae [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: http://malherbologie.cirad.fr/Adventrop/especes/h/hpysp/hpysp.html

51. Takayama C, de-Faria FM, de Almeida ACA, Valim-Araújo D de A e O, Rehen CS, Dunder RJ, et al. Gastroprotective and ulcer healing effects of essential oil from *Hyptis spicigera* Lam. (Lamiaceae). J Ethnopharmacol. 26 avr 2011;135(1):147‑55.

52. Pinheiro M de A, Magalhães RM, Torres DM, Cavalcante RC, Mota FSX, Oliveira Coelho EMA, et al. Gastroprotective effect of alpha-pinene and its correlation with antiulcerogenic activity of

essential oils obtained from *Hyptis* species. Pharmacogn Mag. 2015;11(41):123‑30.

53. Barocelli E, Calcina F, Chiavarini M, Impicciatore M, Bruni R, Bianchi A, et al. Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida* Reverchon "Grosso" essential oil. Life Sci. 26 nov 2004;76(2):213‑23.

54. Quintans-Júnior LJ, Barreto RSS, Menezes PP, Almeida JRGS, Viana AFSC, Oliveira RCM, et al. β-Cyclodextrin-complexed (−)-linalool produces antinociceptive effect superior to that of (−)-linalool in experimental pain protocols. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2013;113(3):167‑72.

55. Veras HNH, Araruna MKA, Costa JGM, Coutinho HDM, Kerntopf MR, Botelho MA, et al. Topical Antiinflammatory Activity of Essential Oil of *Lippia sidoide*s Cham: Possible Mechanism of Action. Phytother Res. 2013;27(2):179‑85.

56. Monteiro MVB, de Melo Leite AKR, Bertini LM, de Morais SM, Nunes-Pinheiro DCS. Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxidant effects of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. leaves. J Ethnopharmacol. 4 mai 2007;111(2):378‑82.

57. Veras HNH, Rodrigues FFG, Colares AV, Menezes IRA, Coutinho HDM, Botelho MA, et al. Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of *Lippia sidoides* and thymol. Fitoterapia. 1 avr 2012;83(3):508‑12.

58. Coccarelli J. Alecrim-Pimenta (*Lippia sidoides*) [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://fazfacil.com.br/jardim/alecrim-pimenta-lippia/

59. Ashraf Z, Alamgeer, Kanwal M, Hassan M, Abdullah S, Waheed M, et al. Flurbiprofen–antioxidant mutual prodrugs as safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs: synthesis, pharmacological investigation, and computational molecular modeling. Drug Des Devel Ther. 27 juill 2016;10:2401‑19.

60. Chauhan AK, Kang SC. Therapeutic potential and mechanism of thymol action against ethanol-induced gastric mucosal injury in rat model. Alcohol. 1 nov 2015;49(7):739‑45.

61. Ribeiro ARS, Diniz PBF, Pinheiro MS, Albuquerque-Júnior RLC, Thomazzi SM. Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: The role of prostaglandins, ATP-sensitive K+ channels, and gastric mucus secretion. Chem Biol Interact. 25 janv 2016;244:121‑8.

62. Maia M., Melo O., De Castro C., Da Silva M., Da Silva N. Evaluation of the gastric anti-ulcer, antimicrobial ad antioxydant of the essential oil from *Ocimu minimum Linn* [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_1_2_5VAE7Y3Q6B.pdf

63. Sucupira. In: Wikipedia, l'encyclopédie libre [Internet]. 2019 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Sucupira&oldid=55250944

64. Dutra RC, Fava MB, Alves CCS, Ferreira AP, Barbosa NR. Antiulcerogenic and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Pterodon emarginatus* seeds. J Pharm Pharmacol. févr 2009;61(2):243‑50.

65. Capasso R, Pinto L, Vuotto ML, Di Carlo G. Preventive effect of eugenol on PAF and ethanol-

induced gastric mucosal damage. Fitoterapia. août 2000;71:S131‑7.

66. Santin JR, Lemos M, Klein-Júnior LC, Machado ID, Costa P, de Oliveira AP, et al. Gastroprotective activity of essential oil of the *Syzygium aromaticum* and its major component eugenol in different animal models. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. févr 2011;383(2):149‑58.

67. Jung J, Lee J-H, Bae KH, Jeong C-S. Anti-gastric Actions of Eugenol and Cinnamic Acid Isolated from Cinnamomi Ramulus. Yakugaju Zasshi. 1 juill 2011;131(7):1103‑10.

68. Morsy MA, Fouad AA. Mechanisms of gastroprotective effect of eugenol in indomethacin-induced ulcer in rats. Phytother Res. 1 oct 2008;22(10):1361‑6.

69. Dhokchawle BV, Tauro SJ, Bhandari AB. Ester Prodrugs of Ketoprofen: Synthesis, Hydrolysis Kinetics and Pharmacological Evaluation. Drug Res. janv 2016;66(1):46‑50.

70. Redasani VK, Bari SB. Synthesis and evaluation of mutual prodrugs of ibuprofen with menthol, thymol and eugenol. Eur J Med Chem. oct 2012;56:134‑8.

71. de O. Leite G, da Penha AR, Fernandes CN, Souza HHF, da Costa JGM, Campos AR. Gastroprotective mechanism of *Vanillosmopsis arborea* bark essential oil. Fitoterapia. 1 janv 2009;80(1):77‑80.

72. Rodrigues FFG, Colares AV, Nonato C de FA, Galvão-Rodrigues FF, Mota ML, Moraes Braga MFB, et al. In vitro antimicrobial activity of the essential oil from *Vanillosmopsis arborea* Barker (Asteraceae) and its major constituent, α-bisabolol. Microb Pathog. 1 déc 2018;125:144‑9.

73. Leite LI, Leite G de O, Fernandes Silva BA, Gonçalves Sousa SD, Coutinho TS, Sampaio RS, et al. Antinociceptive action of *Vanillosmopsis arborea* in male mice. Avicenna J Phytomedicine. 2017;7(1):93‑8.

74. K. A. Santos N, Coutinho H, Viana G, Rodrigues F, G. M. Costa J. Chemical characterization and synergistic antibiotic activity of volatile compounds from essential oil of *Vanillosmopsis arborea*. Med Chem Res. 1 juin 2011;20:637‑41.

75. Rocha NFM, Venâncio ET, Moura BA, Silva MIG, Neto MRA, Rios ERV, et al. Gastroprotection of (-)-α-bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms. Fundam Clin Pharmacol. 2010;24(1):63‑71.

76. Rocha NFM, Oliveira GV de, Araújo FYR de, Rios ERV, Carvalho AMR, Vasconcelos LF, et al. (−)-α-Bisabolol-induced gastroprotection is associated with reduction in lipid peroxidation, superoxide dismutase activity and neutrophil migration. Eur J Pharm Sci. 20 nov 2011;44(4):455‑61.

77. Ortiz MI, Cariño-Cortés R, Ponce-Monter HA, Castañeda-Hernández G, Chávez-Piña AE. Pharmacological interaction of α-bisabolol and diclofenac on nociception, inflammation, and gastric integrity in rats. Drug Dev Res. 1 févr 2018;79(1):29‑37.

78. Jehl F. Comité de l'antibiogramme de la socité français de microbiologie. mai 2019; Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/2019/01/07/casfm-eucast-2019/

79. Ruiz-Rico M, Moreno Y, Barat JM. In vitro antimicrobial activity of immobilised essential oil components against *Helicobacter pylori*. World J Microbiol Biotechnol. 12 déc 2019;36(1):3.

80. Ali SM, Khan AA, Ahmed I, Musaddiq M, Ahmed KS, Polasa H, et al. Antimicrobial activities of Eugenol and Cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 21 déc 2005;4(1):20.

81. Menghini L, Leporini L, Tirillini B, Epifano F, Genovese S. Chemical Composition and Inhibitory Activity Against *Helicobacter pylori* of the Essential Oil of *Apium nodiflorum* (Apiaceae). J Med Food. 1 févr 2010;13(1):228‑30.

82. Yu M, Wang X, Ling F, Wang H, Zhang P, Shao S. *Atractylodes lancea* volatile oils attenuated helicobacter pylori NCTC11637 growth and biofilm. Microb Pathog. 1 oct 2019;135:103641.

83. Eftekhari M, Shams Ardekani MR, Amin M, Attar F, Akbarzadeh T, Safavi M, et al. Oliveria decumbens, a Bioactive Essential Oil: Chemical Composition and Biological Activities. Iran J Pharm Res IJPR. 2019;18(1):412‑21.

84. Spósito L, Oda FB, Vieira JH, Carvalho FA, dos Santos Ramos MA, de Castro RC, et al. In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of *Casearia sylvestris* leaf derivatives. J Ethnopharmacol. 6 avr 2019;233:1‑12.

85. Weseler A., Geiss H.K, Saller R., Reichling J. A novel colorimetric broth microdilution method to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of antibiotics and essential oils against *Helicobacter pylori* [Internet]. 2005. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/7683718_A_novel_colorimetric_broth_microdilution_method_to_determine_the_minimum_inhibitor_concentration_MIC_of_antibiotics_and_essential_oils_against_Helicobacter_pylori

86. Taha AM, Eldahshan OA. Chemical Characteristics, Antimicrobial, and Cytotoxic Activities of the Essential Oil of Egyptian *Cinnamomum glanduliferum* Bark. Chem Biodivers. 2017;14(5):e1600443.

87. Zengin G, Menghini L, Di Sotto A, Mancinelli R, Sisto F, Carradori S, et al. Chromatographic Analyses, In Vitro Biological Activities, and Cytotoxicity of *Cannabis sativa* L. Essential Oil: A Multidisciplinary Study. Molecules. déc 2018;23(12):3266.

88. Hosseininejad Z, Moghadam SD, Ebrahimi F, Abdollahi M, Zahedi MJ, Nazari M, et al. In vitro screening of selected Iranian medicinal plants against *Helicobacter pylori*. Int J Green Pharm IJGP [Internet]. 2011 [cité 10 févr 2020];5(4). Disponible sur: http://greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/214

89. Bergonzelli GE, Donnicola D, Porta N, Corthésy-Theulaz IE. Essential Oils as Components of a Diet-Based Approach to Management of *Helicobacter* Infection. Antimicrob Agents Chemother. 1 oct 2003;47(10):3240‑6.

90. Korona-Glowniak I, Glowniak-Lipa A, Ludwiczuk A, Baj T, Malm A. The In Vitro Activity of

Essential Oils against *Helicobacter Pylori* Growth and Urease Activity. Molecules. janv 2020;25(3):586.

91. Hassan STS, Majerová M, Šudomová M, Berchová K. [Antibacterial activity of natural compounds - essential oils]. Ceska Slov Farm Cas Ceske Farm Spolecnosti Slov Farm Spolecnosti. déc 2015;64(6):243‑53.

92. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Kvetnaya AS. Antibacterial activity of *Chamomilla recutita* oil extract against *Helicobacter pylori*. Phytother Res. 2008;22(2):252‑3.

93. Miyamoto T, Okimoto T, Kuwano M. Chemical Composition of the Essential Oil of Mastic Gum and their Antibacterial Activity Against Drug-Resistant *Helicobacter pylori.* Nat Prod Bioprospecting. août 2014;4(4):227‑31.

94. Falsafi T, Moradi P, Mahboubi M, Rahimi E, Momtaz H, Hamedi B. Chemical composition and anti-*Helicobacter pylori* effect of *Satureja bachtiarica* Bunge essential oil. Phytomedicine. 15 janv 2015;22(1):173‑7.

95. Eftekhar F, Nariman F, Yousefzadi M, Hadiand J, Ebrahimi SN. Anti-Helicobacter pylori activity and essential oil composition of *Thymus caramanicus* from Iran. Nat Prod Commun. août 2009;4(8):1139‑42.

96. Villa-Ruano N, Pacheco-Hernández Y, Zárate-Reyes JA, Cruz-Durán R, Lozoya-Gloria E. Volatile Composition and Biological Activities of the Leaf Essential Oil from *Zanthoxylum limoncello* Grown in Oaxaca, México. Chem Biodivers. 2019;16(2):e1800498.

97. Harmati M, Gyukity-Sebestyen E, Dobra G, Terhes G, Urban E, Decsi G, et al. Binary mixture of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* subsp. hirtum essential oils: in vivo therapeutic efficiency against *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2017;22(2):e12350.

98. Esmaeili D, Mobarez AM, Tohidpour A. Anti-*Helicobacter Pylori* Activities of Shoya Powder and Essential Oils of *Thymus Vulgaris* and *Eucalyptus Globulus*. Open Microbiol J. 10 août 2012;6:65‑9.

99. Aremu OO, Tata CM, Sewani-Rusike CR, Oyedeji AO, Oyedeji OO, Nkeh-Chungag BN. Phytochemical composition, and analgesic and antiinflammatory properties of essential oil of *Chamaemelum nobile* (Asteraceae L All) in rodents. Trop J Pharm Res. 1 janv 2018;17(10):1939-1945‑1945.

100. Al-Zuhair H. Pharmacological studies of cardamom oil in animals. Pharmacol Res. juill 1996;34(1‑2):79‑82.

101. Jamal A, Javed K, Aslam M, Jafri MA. Gastroprotective effect of cardamom, *Elettaria cardamomum* Maton. fruits in rats. J Ethnopharmacol. 16 janv 2006;103(2):149‑53.

102. Fallahzadeh H, Jalali A, Momayyezi M, Bazm S. Effect of Carrot Intake in the Prevention of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. J Gastric Cancer. déc 2015;15(4):256‑61.

103. Kumar A, Singh V, Chaudhary AK. Gastric antisecretory and antiulcer activities of *Cedrus deodara* (Roxb.) Loud. in Wistar rats. J Ethnopharmacol. 24 mars 2011;134(2):294‑7.

104. Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yamamoto T, Mitsufuji S, et al. Antimicrobial Activity of Essential Oils against *Helicobacter pylori. Helicobacter*. 2003;8(3):207‑15.

105. Venzon L, Mariano LNB, Somensi LB, Boeing T, de Souza P, Wagner TM, et al. Essential oil of *Cymbopogon citratus* (lemongrass) and geraniol, but not citral, promote gastric healing activity in mice. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. févr 2018;98:118‑24.

106. Aelenei P, Rimbu CM, Guguianu E, Dimitriu G, Aprotosoaie AC, Brebu M, et al. Coriander essential oil and linalool - interactions with antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Lett Appl Microbiol. févr 2019;68(2):156‑64.

107. Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, et al. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. Phytother Res PTR. nov 2005;19(11):988‑91.

108. Ben Ali MJ, Guesmi F, Harrath AH, Alwasel S, Hedfi A, Ncib S, et al. Investigation of Antiulcer and Antioxidant Activity of *Juniperus phoenicea* L. (1753) Essential Oil in an Experimental Rat Model. Biol Pharm Bull. 2015;38(11):1738‑46.

109. Liju VB, Jeena K, Kuttan R. Gastroprotective activity of essential oils from turmeric and ginger. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2014;26(1):95–103.

110. Khushtar M, Kumar V, Javed K, Bhandari U. Protective Effect of Ginger oil on Aspirin and Pylorus Ligation-Induced Gastric Ulcer model in Rats. Indian J Pharm Sci. sept 2009;71(5):554‑8.

111. Afifi FU, Khalil E, Tamimi SO, Disi A. Evaluation of the gastroprotective effect of *Laurus nobilis* seeds on ethanol induced gastric ulcer in rats. J Ethnopharmacol. sept 1997;58(1):9‑14.

112. Boutemine I-M, Amri M, Amir Z-C, Fitting C, Mecherara-Idjeri S, Layaida K, et al. Gastro-protective, therapeutic and anti-inflammatory activities of *Pistacia lentiscus* L. fatty oil against ethanol-induced gastric ulcers in rats. J Ethnopharmacol. 5 oct 2018;224:273‑82.

113. Al-Howiriny T, Alsheikh A, Alqasoumi S, Al-Yahya M, ElTahir K, Rafatullah S. Protective Effect of *Origanum majorana* L. « Marjoram » on various models of gastric mucosal injury in rats. Am J Chin Med. 2009;37(3):531‑45.

114. Castillo-Juárez I, González V, Jaime-Aguilar H, Martínez G, Linares E, Bye R, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. J Ethnopharmacol. 18 mars 2009;122(2):402‑5.

115. Bhamarapravati S, Pendland SL, Mahady GB. Extracts of spice and food plants from Thai traditional medicine inhibit the growth of the human carcinogen *Helicobacter pylori.* Vivo Athens Greece. déc 2003;17(6):541‑4.

116. Zaiachkivs'ka OS. [Molecular mechanisms of cytoprotective action of the plant

proanthocyanidins in gastric lesions]. Fiziolohichnyi Zhurnal Kiev Ukr 1994. 2006;52(6):71‑8.

117. Brzozowski T, Konturek PC, Drozdowicz D, Konturek SJ, Zayachivska O, Pajdo R, et al. Grapefruit-seed extract attenuates ethanol-and stress-induced gastric lesions via activation of prostaglandin, nitric oxide and sensory nerve pathways. World J Gastroenterol. 7 nov 2005;11(41):6450‑8.

118. Samar S. Azab, Omayma A. Eldahshan, Gehad A. Abdel Jaleel. Anti-inflammatory and gastroprotective potential of leaf essential oil of *Cinnamomum glanduliferum* in ethanol-induced rat experimental gastritis. J Pharm Biol. 29 mars 2017;55:1654‑61.

119. Dias PC, Foglio MA, Possenti A, de Carvalho JE. Antiulcerogenic activity of crude hydroalcoholic extract of *Rosmarinus officinalis* L. J Ethnopharmacol. janv 2000;69(1):57‑62.

120. Grosso C, Oliveira AC, Mainar AM, Urieta JS, Barroso JG, Palavra AMF. Antioxidant Activities of the Supercritical and Conventional Satureja montana Extracts. J Food Sci. 2009;74(9):C713‑7.

121. Vitanza L, Maccelli A, Marazzato M, Scazzocchio F, Comanducci A, Fornarini S, et al. *Satureja montana* L. essential oil and its antimicrobial activity alone or in combination with gentamicin. Microb Pathog. 1 janv 2019;126:323‑31.

Références iconographiques :

Figure 1 – https://www.pranarom.com/fr/aromatherapie-scientifique/distillation-et-expression

Figure 2 – http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain6b1.html

Figure 4 – https://slideplayer.fr/slide/2748793/

Figure 5 – https://www.researchgate.net/figure/Baccharis-dracunculifolia-ssp-tandilensis-A-Plant-B-Male-capitulums-C-Female_fig30_321834883

Figure 6 – https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/89145

Figure 7 – https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/629277

Figure 8 – https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bigaradier&oldid=166574286

Figure 9 – https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Citronnier&oldid=167081049

Figure 10 – https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/779392

Figure 11 – http://malherbologie.cirad.fr/Adventrop/especes/h/hpysp/hpysp.html

Figure 12 – https://www.sanoflore.com/fr/

Figure 13 – https://fazfacil.com.br/jardim/alecrim-pimenta-lippia/

Figure 14 – http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Ocimum+minimum

Figure 15 – https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Sucupira&oldid=55250944

Figure 16 – https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Giroflier&oldid=167383813

Figure 17 – https://ars-els-cdn-com.passerelle.univ-rennes1.fr/content/image/1-s2.0-S0924203118300134-ga1_lrg.jpg

Figure 18 – https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES	N°

RAULT, Anaëlle. - Place de l'aromathérapie dans la prise en charge des ulcères gastriques.

133 feuilles., 18 illustrations., 40 tableaux. Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2020 ; N°

L'attrait grandissant des patients pour les médecines naturelles et l'émergence de souches antibiorésistantes d'*Helicobacter pylori*, font de l'aromathérapie un traitement à prendre en compte dans la prise en charge des ulcères gastriques.

C'est une alternative aux traitements anti-sécrétoires, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons, très largement prescrits, sur de très longues durées et possédant des effets indésirables non négligeables sur les capacités rénales et osseuses. De plus, l'utilisation d'huiles essentielles, en complément des traitements antibiotiques conventionnels, permet de limiter l'émergence de souches bactériennes résistantes, principalement en perméabilisant leurs membranes.

L'objectif de cette thèse fut de recenser et comparer les huiles essentielles mentionnées pour leurs actions gastroprotectrices et anti-*Helicobacter pylori* dans la littérature scientifique et dans les publications grand public afin de mettre en avant celles dont les propriétés sont prouvées.

The growing interest of patients for natural medicines and the emergence of multiresistant strains of *Helicobacter pylori*, makes aromatherapy an significant alternative to treat peptic ulcers.

Aromatherapy is an alternative to anti-secretory treatements, such as proton pump inhibitors, which are widely prescribed, usually in longs periods of times and have a lot of sides effects on kidney and bone capacities. Moreover, use of aromatherapy, in addition to conventional antibiotic treatments, limits the emergence of resistant bacterials strains, mainly by increasing their membrane's permeability.

The aim of this thesis was to identify and compare the mentioned essential oils for their gastroprotective and antibacterial activities in scientific or consumer data publications in order to highlight essential oils of proven effectiveness.

Rubrique de classement :		Aromathérapie
Mots-clés :		Aromathérapie, huiles essentielles, estomac, ulcère gastrique, gastroprotection, *Helicobacter pylori*
Mots MESH :		Aromatherapy, essential oils, stomach, peptic ulcer, gastroprotection, *Helicobacter pylori*
JURY :	Présidente :	Madame Anne GOUGEON
	Assesseurs :	Madame Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT Monsieur Romain MAHE