



**HAL**  
open science

# L'utilisation de l'huile essentielle de camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) en traitement de l'anxiété

Youlia Dhermy

► **To cite this version:**

Youlia Dhermy. L'utilisation de l'huile essentielle de camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) en traitement de l'anxiété. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03612020

**HAL Id: dumas-03612020**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03612020v1>**

Submitted on 17 Mar 2022

**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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

U.F.R de Pharmacie

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**L'utilisation de l'huile essentielle de camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) en  
traitement de l'anxiété**

Soutenue publiquement le  
Vendredi 09 juillet 2021

Par Youlia DHERMY  
Née le 03 mai 1996 à Doullens

JURY :

Président de Jury : Madame Isabelle SIX – Maître de conférences

Directeur de thèse : Monsieur Roland MOLINIE – Maître de conférences

Membre : Madame Aude CONTESSOTO – Docteur en Pharmacie

Thèse N°

## Remerciements

Je tiens à remercier très sincèrement Madame Isabelle Six, d'avoir tout de suite accepté d'être ma présidente de thèse et de s'être rendue disponible pour envisager la date de la soutenance.

J'aimerais adresser ma franche reconnaissance à Monsieur Roland Molinié pour avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de ce travail, en étant toujours à l'écoute et d'une grande disponibilité. Je le remercie pour la qualité de ses conseils, son aide et son accompagnement qui ont su guider ma réflexion et mon intérêt lors de mes recherches.

Je remercie aussi Madame Aude Contessoto d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Elle m'a accordé sa confiance en m'engageant au sein de son équipe, avec Séverine Graglia que je remercie tout aussi particulièrement. Merci à toutes deux pour votre si grande et véritable gentillesse qui m'a donné confiance en moi lors de cette première expérience de pharmacien.

Merci à mes parents : à maman, de m'avoir toujours encouragée et soutenue avec bienveillance tout au long de mes études ; à papa pour toutes les attentions et concessions que tu as faites pour rendre mon quotidien le plus agréable possible. Merci à vous deux de m'avoir donné les moyens d'arriver jusqu'ici avec toutes vos ressources, votre tendresse et votre dévouement.

Merci à mamie Clo, ma grand-mère, qui a toujours été là pour moi, qui a su me redonner force et énergie lors de mes moments de découragements et qui n'a jamais cessé de croire en ma réussite. Merci à chacun des membres de ma famille pour votre soutien et votre amour.

Merci aussi à mes amies d'apporter tant de gaieté et de bonheur à ma vie. Merci Angèle pour ta joie de vivre, ta douceur, ton écoute et ta compréhension si précieuse. Merci Justine pour ta si grande générosité, ta présence et ces souvenirs de RPH et de soirées incroyables qui m'ont permis de me remotiver quand c'était nécessaire. Merci Constance pour ton soutien, ton aide précieuse et tes conseils encourageants. Merci Laëtitia pour ta présence si réconfortante à la maison. Merci à mes chères copines Clarisse, Marguerite, Jacinthe, Floryse, Louise, pour ces bons moments partagés qui donnent du recul.

Je remercie enfin Aymeric de Kerimel de m'avoir prêté ses plus précieux ouvrages sur les plantes sauvages afin de m'aider dans mes recherches.

## Listes des figures

Figure 1 - L'amygdale au sein du système limbique <sup>7</sup> .....	11
Figure 2 - Les régions cérébrales liées à l'amygdale <sup>10 11</sup> .....	12
Figure 3 - L'insula au sein du cortex cérébral <sup>14</sup> .....	13
Figure 4 - Résumé de l'orientation des résultats de l'imagerie neurologique fonctionnelles dans les troubles anxieux <sup>8</sup> .....	15
Figure 5 - Schémas d'un récepteur GABAA et de la localisation des sites de liaison du GABA et des benzodiazépines <sup>30,31</sup> .....	16
Figure 6 - Synapse sérotoninergique et localisation des neurones à la sérotonine <sup>38,39</sup> .....	18
Figure 7 - Régulation de l'axe corticotrope. L'anxiété et le stress: deux réactions liées <sup>67,68</sup> ..	22
Figure 8 - Référentiel électrique de Pierre Franchomme <sup>61</sup> .....	24
Figure 9 - Schéma du fond quadrillé de l'open field <sup>86</sup> .....	28
Figure 10 - Souris soumise au test de la nage forcée <sup>90</sup> .....	28
Figure 11 - Enfouissement de l'objet sous la litière par la souris <sup>95</sup> .....	29
Figure 12 - Réponse à la question : "vous êtes-vous déjà senti anxieux ?" .....	30
Figure 13 - Réponse à la question : " Avez-vous déjà entendu parler de l'huile essentielle de camomille romaine et de ses propriétés ? " .....	31
Figure 14 - Schéma d'hydrodistillation de plantes <sup>99</sup> .....	34
Figure 15 - Schéma d'une distillation de plantes aromatiques à la vapeur d'eau <sup>61</sup> .....	35
Figure 16 - Photos de camomilles romaines .....	36
Figure 17 - Chromolitographie de la camomille romaine <sup>103</sup> .....	37
Figure 18 - Action neurologique des cétones en fonction du nombre de gouttes administrées <sup>129</sup> .....	48
Figure 19 - Schéma explicatif de la traduction des odeurs depuis la muqueuse olfactive vers le bulbe olfactif (traduit depuis la source <sup>134</sup> .....	50
Figure 20 - Schéma du système limbique <sup>137</sup> .....	51
Figure 21 - Schéma général d'une biotransformation <sup>154</sup> .....	61

## Listes des abréviations

ACh	Acétylcholine
AchE	Acétylcholinestérase
ACTH	Adrénocorticotrophine
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CL50	Concentration létale médiane
CRH	Corticolibérine
CYPs	Cytochromes P450
DGCCRF	Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
DL100	Dose létale
DL50	Dose létale médiane
DMT	Dose maximale tolérée
EDRF	Facteur relaxant dérivé de l'endothélium
EEG	Electroencéphalogramme
EVA	Echelle visuelle analogique
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HAD	Hospital Anxiety Depression Scale
HHS	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
Hz	Hertz
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISO	Organisation internationale de normalisation
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MAO	Monoamines oxydases
NO	Oxyde nitrique
oz	Once liquide
RSCL	Rotterdam Symptom Check List
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
STAI-Y	State-Trait Anxiety Inventory
TPH	Tryptophane hydroxylase
5-HT	Sérotonine ou 5-hydroxytryptamine

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>I. Combattre l'anxiété : mécanismes de régulation et outils d'évaluation .....</b>	<b>9</b>
<b>A. Plusieurs sous-types d'anxiété .....</b>	<b>9</b>
1. Les troubles paniques.....	9
2. La phobie spécifique.....	10
3. Le trouble d'anxiété sociale ou phobie sociale.....	10
4. Le trouble de stress post-traumatique .....	10
5. Le trouble d'anxiété généralisé .....	10
<b>B. L'étiologie de l'anxiété.....</b>	<b>11</b>
1. Les structures cérébrales impliquées dans la régulation de l'anxiété.....	11
a) L'amygdale.....	11
b) L'insula .....	12
c) L'hippocampe .....	13
d) Le cortex préfrontal médian .....	13
e) Le thalamus.....	14
f) Le cortex cingulaire antérieur .....	15
2. Les médiateurs impliqués.....	16
a) Le GABA à l'origine d'une régulation de l'anxiété .....	16
b) Les monoamines à l'origine d'une régulation de l'anxiété .....	17
(1) La sérotonine et ses récepteurs.....	17
(2) Les catécholamines : la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine et le système nerveux sympathique.....	18
c) Les autres neurotransmetteurs à l'origine d'une régulation de l'anxiété .....	19
(1) L'acétylcholine et le système nerveux parasympathique .....	19
(2) Les opioïdes endogènes.....	21
(3) La Corticolibérine ou Corticotropine-releasing-hormone (CRH) et les récepteurs glucocorticoïdes.....	21
3. D'autres domaines d'applications .....	22
a) Les ondes cérébrales à l'origine d'une régulation de l'anxiété.....	22
b) Le potentiel énergétique des huiles à l'origine d'une régulation de l'anxiété.....	23
<b>C. Les critères d'évaluation de l'anxiété .....</b>	<b>24</b>
1. Les symptômes anxieux.....	24
2. Les échelles d'évaluation de l'anxiété .....	25
a) Le State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y).....	25

b)	L'Hospital Anxiety Depression Scale (HAD).....	26
c)	L'échelle visuelle analogique (EVA) .....	26
d)	Le Rotterdam Symptom Check List (RSCL).....	26
e)	L'open field test .....	27
f)	Le test de nage forcée de Porsolt .....	28
g)	Le test d'enfouissement .....	29
<b>D.</b>	<b>Des solutions naturelles pour traiter l'anxiété : une population sensible ?.....</b>	<b>29</b>
<b>II.</b>	<b><i>L'huile essentielle de camomille romaine.....</i></b>	<b>32</b>
<b>A.</b>	<b>Définitions, production .....</b>	<b>32</b>
1.	Définitions .....	32
2.	Production des huiles essentielles.....	34
<b>B.</b>	<b>Présentation de la camomille romaine.....</b>	<b>35</b>
1.	Un peu d'histoire .....	35
2.	Caractéristiques.....	36
<b>C.</b>	<b>Critères de qualité et cadre juridique .....</b>	<b>38</b>
<b>III.</b>	<b><i>Action de l'huile essentielle de camomille romaine en traitement de l'anxiété.....</i></b>	<b>40</b>
<b>A.</b>	<b>Études cliniques.....</b>	<b>40</b>
1.	Les massages à base d'aromathérapie .....	40
2.	Les massages à base d'huile essentielle de camomille romaine .....	42
3.	L'aromathérapie par inhalation.....	43
4.	L'huile essentielle de camomille romaine en inhalation .....	44
<b>B.</b>	<b>Les composés actifs par voie orale ou par massage .....</b>	<b>46</b>
1.	L'huile essentielle de camomille romaine et les esters monoterpéniques .....	46
2.	L'huile essentielle de camomille romaine et les alcools monoterpéniques .....	47
3.	L'huile essentielle de camomille romaine et les cétones monoterpéniques .....	48
4.	L'huile essentielle de camomille romaine et le d-limonène.....	48
5.	L'huile essentielle de camomille romaine et le myrténal.....	49
<b>C.</b>	<b>La voie inhalée : système olfactif et composés actifs.....</b>	<b>49</b>
1.	Définition du système olfactif .....	49
a)	Organisation .....	50
b)	Le rôle du bulbe olfactif.....	51
c)	L'aromachologie .....	52
2.	Les composés actifs de l'huile essentielle par l'olfactothérapie.....	53
a)	L'huile essentielle de camomille romaine et les esters monoterpéniques.....	53

b) L'huile essentielle de camomille romaine et les terpènes.....	54
<b>IV. Utilisations et limites.....</b>	<b>56</b>
<b>A. Voies d'administrations et physio-pharmacologie.....</b>	<b>56</b>
1. Voies d'administrations.....	56
a) La voie orale.....	57
b) La voie cutanée.....	57
c) La voie inhalée.....	58
2. Pharmacocinétique.....	59
a) Absorption.....	59
b) Distribution.....	60
c) Biotransformation.....	60
d) Élimination.....	61
<b>B. Toxicité et précautions d'emploi.....</b>	<b>61</b>
1. Toxicité.....	61
a) Toxicité orale aiguë :.....	62
b) Toxicité dermique aiguë :.....	64
c) Toxicité chronique.....	64
d) La toxicité des composants sur les organes.....	65
2. Précautions d'emploi.....	67
a) Contre-indications.....	67
b) Recommandations.....	68
c) Conduite à tenir en cas d'accident.....	69
<b>C. Conseil à l'officine.....</b>	<b>69</b>
1. Conseiller la voie cutanée.....	70
2. Conseiller la voie inhalée.....	71
3. Conseiller la voie orale.....	72
<b>Conclusion.....</b>	<b>74</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>75</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>88</b>

## Introduction

Le trouble anxieux, d'une fréquence élevée, peut toucher toute la population sous plusieurs formes, avec pour conséquences un impact non négligeable sur le quotidien et une détérioration de la qualité de vie. L'étude des structures cérébrales et des médiateurs impliqués dans les phénomènes d'anxiété ont permis de développer des médicaments comme principaux traitements. Le rôle du pharmacien est essentiel dans l'écoute et la prise en charge des patients anxieux.

Les plantes aromatiques sont utilisées et reconnues de façon ancestrale par les thérapeutes. Leur usage, peu toxique, s'adapte à un grand nombre de patients. Bien que certains jugent les méthodes traditionnelles peu efficaces depuis l'arrivée de l'allopathie, la tendance va de nos jours vers un retour au naturel. Depuis quelques années en France, l'aromathérapie se développe dans les milieux de soin.

Plusieurs huiles essentielles sont couramment conseillées et utilisées pour pallier de nombreux symptômes liés à l'anxiété, telles que l'huile essentielle de lavande fine, d'ylang-ylang, de néroli. Parmi ces huiles figure celle de camomille romaine, que nous aborderons particulièrement dans ce travail.

Dans un premier temps, nous étudierons dans cette thèse les différents types d'anxiété, ainsi que les structures cérébrales et les médiateurs impliqués dans son étiologie. Nous aborderons des échelles d'évaluation utilisées pour son évaluation chez l'Homme et l'animal.

Après quelques définitions, nous présenterons l'huile essentielle de camomille romaine, ses caractéristiques et sa méthode d'extraction. En nous appuyant sur de nombreuses études à propos de l'utilisation de cette huile essentielle dans le traitement de l'anxiété, nous pourrons l'étudier de façon plus précise en fonction de sa composition et de sa voie d'administration.

Il sera finalement abordé les particularités de chaque voie d'administration et la pharmacocinétique de l'huile essentielle de camomille romaine. L'utilisation des huiles essentielles étant limitée par leur toxicité réelle, nous aborderons enfin les précautions d'emploi et nous finirons par une partie sur le conseil à l'officine.

# I. Combattre l'anxiété : mécanismes de régulation et outils d'évaluation

Nous nous apprêtons à aborder dans cette première partie les différents sous-types d'anxiété, et particulièrement les troubles paniques, la phobie spécifique d'un objet ou d'une situation, le trouble d'anxiété sociale, de stress post-traumatique ou encore l'anxiété sous sa forme généralisée. Nous en évoquerons la cause depuis les structures cérébrales, les médiateurs et les ondes cérébrales impliqués ainsi que l'impact du potentiel énergétique. Nous décrirons les outils d'évaluation de l'anxiété. La réalisation d'un sondage dans le cadre de cette thèse sera analysé pour rendre compte de la sensibilité grandissante de la population aux méthodes anxiolytiques naturelles.

## A. Plusieurs sous-types d'anxiété

D'après la 5<sup>ème</sup> édition du livre "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", les troubles anxieux et stressants sont caractérisés par une peur excessive ou une inquiétude qui perturbe le fonctionnement normal d'un individu et/ou provoque un syndrome de détresse. Ces troubles comprennent les troubles paniques, la phobie spécifique, le trouble d'anxiété sociale, les troubles de stress post-traumatique et le trouble d'anxiété généralisée <sup>1</sup>.

### 1. Les troubles paniques

Ils sont caractérisés par des crises de panique soudaines et inattendues, précédées ou non d'une phase prodromique de malaise, suivies d'une période plus ou moins longue d'inquiétude face aux conséquences de la crise et l'appréhension d'une nouvelle crise. Lors de la crise, les patients ressentent une perte de contrôle <sup>1,2</sup>. Les symptômes courants sont étudiés de façon statistiques chez 343 patients concernés par ce trouble : ils comprennent des palpitations, un essoufflement, une oppression et une douleur thoracique, une paresthésie, une détresse gastro-intestinale, de la transpiration, des bouffées de chaleur ou de froid, la peur de mourir <sup>3</sup>. Les personnes atteintes de troubles paniques développent souvent une agoraphobie, phobie définie par une « peur de lieux où il serait difficile de s'échapper ou d'être secouru en cas de problème » et évitent les endroits et les situations pouvant provoquer une crise de panique <sup>1,2</sup>.

## 2. La phobie spécifique

La phobie se caractérise par une peur excessive déclenchée par un objet ou une situation, pouvant aller jusqu'à l'attaque de panique. Le patient redoute la confrontation. La phobie est classée en 3 catégories : spécifique, l'agoraphobie ou la phobie sociale<sup>4</sup>. La phobie spécifique, divisée en sous-types peut concerner un animal, l'environnement naturel (les hauteurs, les tempêtes), une blessure, une situation. L'objet ou la situation provoque une peur excessive et conduit à une détresse intense, une anticipation anxieuse, des attaques de panique et/ou un évitement de l'objet ou de la situation redoutée<sup>1,2</sup>.

## 3. Le trouble d'anxiété sociale ou phobie sociale

Le trouble d'anxiété sociale (phobie sociale) se caractérise par une peur persistante des situations sociales ou d'un jugement négatif, de sentiment d'embarras ou d'humiliation. Les déviations cognitives et l'auto-surveillance dans les situations sociales impliquant une hyperconscience des signaux et des comportements internes sont souvent associés à un trouble d'anxiété sociale. Cela implique fréquemment un évitement des relations sociales, des activités de la vie de tous les jours ou une tolérance avec effroi et appréhension<sup>1,2,5</sup>.

## 4. Le trouble de stress post-traumatique

Il se développe généralement après un état de choc, une exposition à des blessures graves, à la mort ou une menace potentielle pour l'intégrité physique de soi ou des autres. Les individus peuvent vivre une nouvelle expérience du trauma par des souvenirs, cauchemars, flashbacks. Ils adoptent un comportement en réponse à cela : évitent les pensées, les contextes ou les signaux liés au traumatisme. Ils sont en état d'hyper excitation, d'hyper vigilance et l'humeur est négative<sup>1</sup>.

## 5. Le trouble d'anxiété généralisé

Son principal symptôme est l'inquiétude excessive et continue, l'anxiété et l'attente d'appréhension dans plusieurs contextes. La source de stress et d'anxiété est diverse et ambiguë, ce qui distingue ce trouble des autres qui sont liés à des signaux. La composante cognitive se

caractérisée par des pensées inquiétantes et permanentes. Le sujet est en perpétuelle anticipation anxieuse sur les événements à venir, même s'ils concernent des activités de la vie quotidienne de faible importance. Le patient est tendu intérieurement, fatigué et irritable. Sa vigilance est accrue et il peut souffrir d'insomnie <sup>1,2,6</sup>.

## B. L'étiologie de l'anxiété

### 1. Les structures cérébrales impliquées dans la régulation de l'anxiété

Des études sur les rongeurs et les humains ont permis d'identifier les régions impliquées dans l'anxiété, en grande partie similaires à celles de la peur. De façon générale, un stimulus imprévisible développe un comportement de vigilance, de tension, d'anticipation et d'inquiétude propre à l'anxiété.

#### a) L'amygdale

L'amygdale est un noyau pair du système limbique au niveau de l'hippocampe, dans la partie antérieure du lobe temporal. Elle décode les stimuli menaçants, nous permet de percevoir les émotions et d'élaborer des réponses comportementales et végétatives lors d'une peur et d'anxiété. Elle est reliée au bulbe olfactif et d'autres régions cérébrales appartenant au système limbique (Figure 1).

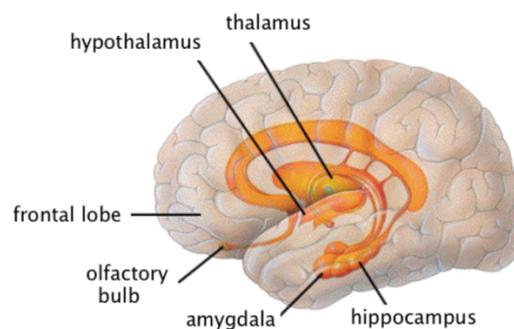


Figure 1 - L'amygdale au sein du système limbique <sup>7</sup>

Plusieurs zones cérébrales envoient leurs axones vers l'amygdale (Figure 2) et de nombreuses études examinent la réponse de l'amygdale lors de syndromes anxieux. En général, ces études

rapportent une activation de l'amygdale relativement accrue en réponse à des stimuli générés par des troubles tels que le stress post-traumatique, une anxiété sociale ou phobie spécifique <sup>8</sup>. Pour exemple, une étude analyse l'amygdale lors d'expressions faciales craintives et neutres. Sont testés 12 enfants de 8 à 16 ans souffrant d'anxiété généralisée ou de trouble panique et 12 enfants en bonne santé pour permettre une comparaison. Les sujets réalisent une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) en visualisant des photographies d'expressions faciales craintives et neutres. Les enfants ont montré une réponse exagérée de l'amygdale lors de la visualisation des visages craintifs. L'ampleur du changement de signal de l'amygdale était corrélée avec la gravité des symptômes d'anxiété quotidiens. La fonction de l'amygdale, affectée lors d'anxiété, semble spécifique à l'évaluation subjective de l'anxiété chez les enfants et adolescents <sup>9</sup>.

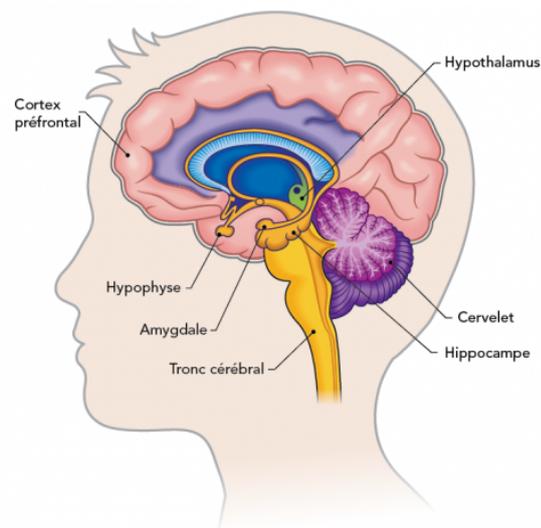
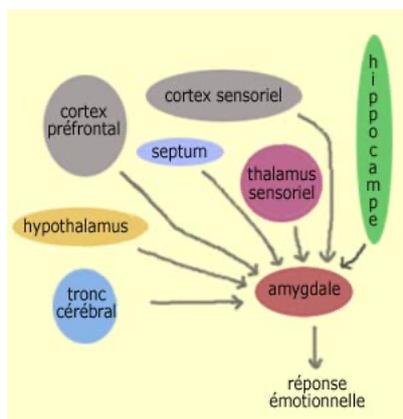


Figure 2 - Les régions cérébrales liées à l'amygdale <sup>10 11</sup>

## b) L'insula

L'insula (ou le cortex insulaire) est considérée comme le 5<sup>e</sup> lobe cérébral (Figure 3). Cette structure représente environ 2% de la surface corticale et se divise en deux parties : une large antérieure et une petite postérieure. L'insula se connecte avec les lobes frontal, pariétal et temporal ainsi qu'avec les régions limbiques et exerce un rôle dans les fonctions sensorielles et motrices (perception des émotions et homéostasie), affectives et cognitives <sup>12</sup>.

Une étude portée sur 32 patients en bonne santé âgés de 18 à 21 ans révèle le rôle de l'insula dans l'anxiété. Une IRM fonctionnelle a révélé une activation bilatérale de l'amygdale non

seulement, mais également de l'insula. Cette activation était significativement plus importante chez les sujets les plus anxieux <sup>13</sup>. Ainsi, une réactivité accrue de l'amygdale et de l'insula lors d'états émotionnels est observée chez les jeunes adultes présentant des traits de caractère anxieux accrus.

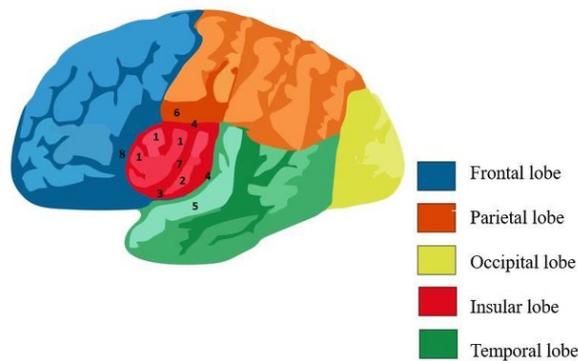


Figure 3 - L'insula au sein du cortex cérébral <sup>14</sup>

#### c) *L'hippocampe*

L'hippocampe, structure appartenant au système limbique, est situé dans le lobe temporal médian du cerveau. Parmi les systèmes cérébraux contrôlant l'anxiété, l'hippocampe aurait une fonction de régulation non négligeable <sup>15</sup>. Nous verrons par la suite que des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) se trouvent dans cette région cérébrale et ont un rôle majeur dans le contrôle de l'anxiété.

L'activation cérébrale est analysée lors d'une anticipation présumée de stimuli émotionnels désagréables pour modéliser une situation anxieuse non spécifique. 16 patients atteints de troubles d'anxiété sociale et 18 sujets témoins en bonne santé sont testés par IRM. L'activité cérébrale chez les patients atteints d'anxiété est augmentée dans le mésencéphale supérieur, le thalamus dorsal, l'amygdale et dans les régions temporales, occipitales et pariétales par rapport aux sujets témoins <sup>16</sup>. Plus spécifiquement au niveau de l'hippocampe, une autre étude démontre une hyperactivité de celui-ci lors d'un syndrome anxieux de type post-traumatique <sup>17</sup>.

#### d) *Le cortex préfrontal médian*

Le cortex préfrontal concerne la partie antérieure du lobe frontal du cerveau au niveau du cortex. Il contrôle des fonctions cognitives supérieures telles que le langage et le raisonnement. Il permet l'exécution des tâches. Cette région implique notamment le goût et l'odorat.

15 femmes souffrant d'anxiété généralisée et 16 femmes « contrôle » en bonne santé réalisent une IRM. Les patientes anxieuses détectent de façon moins précise des expressions faciales, (tristes, craintives, en colère ou joyeuses) par rapport aux participants témoins. L'IRM des patientes anxieuses révèle un signal atténué au niveau du cortex préfrontal lors de la visualisation d'expressions faciales émotives. Il y a donc une hypo-réactivité aux stimuli émotionnels externes dans le syndrome d'anxiété généralisée. Le cortex préfrontal ventrolatéral et le cortex cingulaire antérieur sont aussi concernés, régions cérébrales impliquées également dans l'émotion et la cognition. La réponse à des expressions émotionnelles est atténuée lors d'anxiété : l'équilibre est altéré <sup>18</sup>.

#### e) *Le thalamus*

Le thalamus est situé dans la partie dorsale du diencephale (division du cerveau antérieur), entre le tronc cérébral et le cortex vers lequel ses fibres se projettent. Il est doté de plusieurs fonctions et notamment la régulation de la conscience, du sommeil et de la vigilance. Il joue également un rôle de relais des signaux sensoriels et sensitifs afférents, pour lesquels il envoie des efférences motrices.

Une étude compare les réponses neuronales lors de la présentation de stimuli spécifiques à la phobie chez différents sujets (sains et phobiques) en utilisant une IRM. Lors de la visualisation d'images phobiques, les participants concernés ont montré une activation accrue au niveau du thalamus et des autres zones telles que le cortex occipital, temporal et pariétal par rapport aux sujets témoins. Le degré d'anxiété et de dégoût provoqués par les images sont associés à l'activation de ces régions et cela confirme les études observées précédemment <sup>19</sup>.

La Paroxétine est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui peut être prescrit dans le traitement de certaines manifestations anxieuses telles qu'une anxiété généralisée, une phobie sociale ou un stress post-traumatique <sup>20</sup>. Lors d'une étude avec IRM, l'analyse indépendante des composants a indiqué que la Paroxétine réduisait l'activation et la connectivité fonctionnelle dans l'insula, le thalamus et le cortex cingulaire antérieur par rapport au placebo <sup>21</sup>. Cela confirme qu'une activation trop importante de ces zones est corrélée à une anxiété.

f) *Le cortex cingulaire antérieur*

Il s'agit de la partie frontale du cortex cingulaire. Il est impliqué dans certaines fonctions cognitives supérieures et notamment l'émotion. Il est connecté aux autres régions cérébrales précédemment citées telles que le cortex préfrontal et pariétal, l'amygdale, l'insula, l'hypothalamus, l'hippocampe.

Les résultats d'une étude sur 45 jeunes adultes impliquant cette fois aussi le cortex cingulaire antérieur confirme les démonstrations précédentes selon lesquelles il se produit une hyperactivité dans certaines zones cérébrales lors d'un traitement émotionnel des visages (visualisation de visages émotionnels). Les personnes souffrant d'anxiété sociale élevée présentent une activation neuronale accrue lors de la visualisation des visages dans les régions du traitement affectif, y compris l'amygdale, l'insula et le cortex cingulaire antérieur. En revanche, on observe une hypo-activation de ces régions lors de la visualisation de visages positifs. Les activations sont corrélées à la gravité de l'anxiété sociale <sup>22</sup>.

Pour conclure sur les structures impliquées dans la régulation de l'anxiété, une image résume les dysfonctions spécifiques de chaque structure cérébrale en fonction d'un type de syndrome anxieux (Figure 4).

**Table 1** Summary of the Direction of Functional Neuroimaging Findings in Anxiety Disorders

	Amygdala	rACC	dACC	Hippocampus	Insular cortex
Posttraumatic stress disorder	↑	↓	↑*	↑↓	↑↓
Panic disorder	↑↓*	↑*	—	↑↓	—
Social phobia	↑	↑↓*	↑↓	—	↑
Specific phobia	↑	↑↓*	↑	—	↑
Generalized anxiety disorder	↑↓*	↑*	↑*	—	—

rACC = rostral anterior cingulate cortex; dACC = dorsal anterior cingulate cortex.

↑ = increased function in the disorder (relative to control groups).

↓ = decreased function in the disorder (relative to control groups).

↑↓ = mixed findings.

\* = based on a very small number of studies.

— = too little information available.

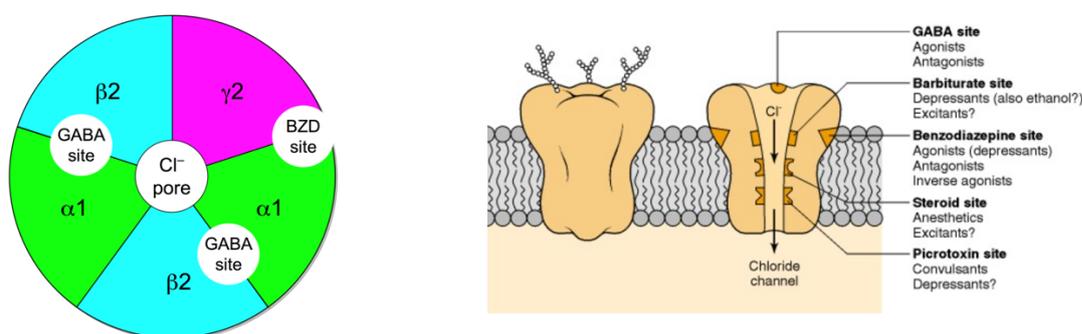
*Figure 4 - Résumé de l'orientation des résultats de l'imagerie neurologique fonctionnelles dans les troubles anxieux* <sup>8</sup>

## 2. Les médiateurs impliqués

### a) Le GABA à l'origine d'une régulation de l'anxiété

Le GABA un neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Il est le médiateur d'au moins 1/3 des neurones du système nerveux central<sup>23,24</sup>. On retrouve les récepteurs GABA surtout au niveau de l'amygdale<sup>23</sup>, et dans ses zones de transition notamment avec l'hippocampe et au niveau de celui-ci<sup>25</sup>. La neurotransmission GABAergique, en inhibant cette région cérébrale, contribue à la régulation des processus et réponses émotionnelles et comportementales dans l'anxiété<sup>25,26</sup>. Les récepteurs sont activés par le GABA, neurotransmetteur inhibiteur, mais également par des molécules pharmacologiques au rôle d'agonistes. D'autres molécules augmentent les niveaux de GABA cérébral ou la neurotransmission en ciblant les voies métaboliques du GABA, ou bloquent la recapture du GABA en inhibant son transporteur. Les mécanismes sont différents mais l'effet attendu pour toutes ses molécules est un effet anxiolytique<sup>27</sup>.

Les récepteurs GABA sont soit des canaux ioniques permettant l'entrée d'ions chlorures (l'action est rapide et l'inhibition courte, ce sont les récepteurs GABA-A)<sup>28</sup> soit des récepteurs métabotropes couplés via les protéines G aux canaux calciques ou potassiques (l'effet est lent et l'inhibition prolongée, le nombre d'agents pharmacologiques sélectifs est limité, ce sont les récepteurs GABA-B)<sup>29</sup>. Les récepteurs GABA-A sont la cible d'anxiolytiques telles que les benzodiazépines (Figure 5).



En se fixant sur leurs récepteurs GABA-A (Figure 5), les agonistes provoquent une augmentation de la conductance des ions chlorure à travers la cellule à l'origine d'une hyperpolarisation du neurone, le rendant incapable de déclencher un potentiel d'action <sup>23</sup>.

L'inhibition (naturelle ou non) des neurones à GABA élève le seuil de déclenchement de l'anxiété : des excitations anxiogènes ne provoquent plus les émotions négatives habituelles. On observe ainsi une diminution de l'anxiété <sup>32</sup>. Parmi les agonistes des récepteurs GABA-A figurent les benzodiazépines et notamment le diazépam <sup>33</sup>, molécule utilisée couramment comme contrôle lors de la réalisation d'études cherchant à prouver une action anxiolytique de composants, comme nous le verrons par la suite.

A l'inverse, la destruction de l'inhibition GABAergique dans le noyau basolatéral de l'amygdale provoque une hyperexcitabilité comportementale telle qu'une augmentation de l'anxiété et de la dépression, ainsi qu'une dérégulation émotionnelle <sup>34</sup>. Il a d'ailleurs été démontré que la neurotransmission GABAergique est réduite chez les rats lors d'un stress moyen chronique <sup>35</sup>.

Certains interneurons inhibiteurs GABAergique expriment spécifiquement la parvalbumine (une protéine) et sont aussi inhibés lors d'une peur ressentie et exprimée chez la souris <sup>36</sup>. A l'état normal, leur activité neuronale leur permet d'inhiber la peur. La peur est une réaction émotionnelle de l'anxiété, l'activité correcte des interneurons à parvalbumine est donc nécessaire pour l'éviter et la soulager.

## b) *Les monoamines à l'origine d'une régulation de l'anxiété*

### (1) *La sérotonine et ses récepteurs*

La sérotonine ou (5-hydroxytryptamine 5-HT) est un neurotransmetteur obtenu par hydroxylation du tryptophane par la tryptophane hydroxylase (TPH) et présent dans le système nerveux central et périphérique. Lorsqu'elle se fixe sur ses récepteurs 5-HT, l'effet est inhibiteur ou excitateur. D'après une étude réalisée sur des sujets sains et déprimés, la régulation de l'anxiété implique spécifiquement les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A post-synaptiques, un sous-type des récepteurs 5-HT à la sérotonine <sup>37</sup>. Le neurotransmetteur, fixé sur ces récepteurs, induit une hyperpolarisation du neurone et son inactivation. L'inactivation induit un effet inhibiteur et anxiolytique.

Les récepteurs 5-HT1A s'expriment dans le cerveau antérieur, principalement au niveau de la zone limbique qui contrôle les fonctions psycho-émotionnelles telles que l'anxiété et la dépression (Figure 6). Le septum latéral est un noyau relais qui transfère les sorties neurales du système limbique vers l'hypothalamus, centre du système nerveux autonome.

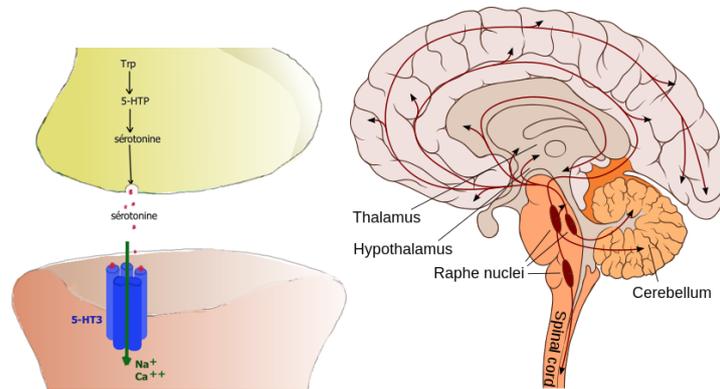


Figure 6 - Synapse sérotoninergique et localisation des neurones à la sérotonine <sup>38,39</sup>

Les récepteurs 5-HT1A inhibent l'induction de l'anxiété dans les zones limbiques ainsi que la transmission de l'anxiété à l'hypothalamus via le septum <sup>40</sup>.

Les actions thérapeutiques des agonistes des récepteurs 5-HT1A et leurs mécanismes pour soulager l'anxiété et les troubles dépressifs sont largement documentés chez divers animaux <sup>41</sup>. Une étude démontre que les effets de ces agonistes sont mêmes supérieurs aux benzodiazépines, en termes de profil d'efficacité et d'innocuité (moins d'effets secondaires).

Les actions anxiolytiques des agonistes sont bloquées par des antagonistes des récepteurs 5-HT1A <sup>42,43</sup>. Pour confirmer ces résultats, une étude démontre que des souris dépourvues de ces récepteurs présentent un excès d'anxiété lors de divers tests comportementaux <sup>44,45</sup>. A l'inverse, les souris sur-exprimant les récepteurs 5-HT1A sont moins anxieuses <sup>46</sup>.

## (2) Les catécholamines : la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine et le système nerveux sympathique

Le système nerveux autonome (SNA), division du système nerveux périphérique (SNP), alimente les muscles lisses, les glandes et permet la régulation d'organes tels que le cœur, les vaisseaux et les poumons, en régulant des fonctions telles que la fréquence cardiaque, respiratoire et l'activité vasomotrice. On le divise classiquement en 2 branches : le système

nerveux sympathique (adrénergique) et le système nerveux parasympathique (cholinergique)  
47-49.

Les catécholamines, neurotransmetteurs du système nerveux sympathique, comportent la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine. L'agoniste en stimulant le récepteur active le système nerveux sympathique. L'effet observé sur les paramètres physique est variable selon le récepteur et peut être une augmentation de la fréquence, contractilité, excitabilité et vitesse de conduction cardiaque, une bronchodilatation, vasodilatation ou vasoconstriction artérielle et veineuse <sup>49</sup>.

Une étude sur des sujets anxieux montre une corrélation significative entre fréquence cardiaque et état d'anxiété <sup>50</sup>.

Les patients souffrant de syndromes anxieux de type phobie sociale ou troubles paniques ont tendance à montrer une activation sympathique. Ceux souffrant de troubles anxieux généralisés présentent une tension musculaire accrue sans activation sympathique <sup>51</sup>.

Cependant, une baisse de l'activité noradrénergique favorise la dépression et l'anxiété. Une étude démontre qu'une atteinte de la voie nigrostriatale, voie représentant 80% des neurones dopaminergiques centraux, peut-être une étiologie de l'anxiété <sup>52</sup>.

Nous pouvons conclure que les syndromes anxieux sont liés à des dérèglements du système nerveux sympathique.

c) *Les autres neurotransmetteurs à l'origine d'une régulation de l'anxiété*

### (1) L'acétylcholine et le système nerveux parasympathique

L'acétylcholine (ACh) est le neurotransmetteur postganglionnaire des neurones parasympathiques et stimule les récepteurs muscariniques ou nicotiniques, pouvant induire des réponses excitatrices ou inhibitrices selon les organes concernés. L'acétylcholinestérase (AChE), présente dans le système nerveux central, dégrade l'ACh. Les niveaux d'ACh peuvent

être modulés par le stress dans plusieurs régions du cerveau : les anomalies du système cholinergique contribuent à des maladies psychiatriques et neurologiques.

En effet, il a été démontré que l'administration d'un antagoniste de l'AChE induit des symptômes d'anxiété en diminuant la dégradation de l'ACh et en augmentant ses niveaux dans le cerveau <sup>53</sup>, tandis qu'un traitement chronique avec un antidépresseur augmente les niveaux d'AChE dans certaines régions cérébrales, favorisant la dégradation de l'ACh <sup>54</sup>.

En revanche, l'ACh, en agissant sur les récepteurs muscariniques des cellules endothéliales, stimule la libération d'une ou plusieurs substances qui provoquent la relaxation des muscles lisses vasculaires, à l'origine d'une vasodilatation, diminuant la tension artérielle <sup>55</sup>. Ces substances sont notamment le facteur relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF) ou l'oxyde nitrique (NO) libéré par les cellules endothéliales <sup>56</sup>. L'action de l'EDRF est étudiée et les résultats démontrent que la vasodilatation coronarienne parasympathique peut être provoquée par l'ACh via ce facteur relaxant <sup>57</sup>. La stimulation parasympathique diminue également la fréquence cardiaque <sup>58</sup>.

Il est prouvé qu'un état relaxé aide à pallier l'anxiété : l'étude d'interventions telles qu'une relaxation musculaire, une intervention musicale ou une séance de yoga, réduisent de façons significatives l'anxiété <sup>59</sup>. L'impact de l'ACh et ses agonistes cholinergiques sur certains paramètres physiques (la pression artérielle, la fréquence cardiaque) peuvent donc être à l'origine d'une relaxation.

Le syndrome anxieux de stress post-traumatique se traduit par une forte activité sympathique et un faible contrôle cardiaque parasympathique ainsi que des anomalies respiratoires. Cela confirme le rôle majeur du SNA dans la régulation de l'anxiété <sup>60</sup>.

Nous pouvons en conclure que le système nerveux parasympathique apaise, son activation est responsable d'une vasodilatation, d'une diminution du rythme cardiaque et de la tension artérielle mais tout comme le système nerveux sympathique, son dérèglement peut induire une tendance anxieuse et dépressive <sup>61</sup>.

## (2) Les opioïdes endogènes

Les opioïdes endogènes et leurs ligands agissent sur 3 types de récepteurs opioïdes se trouvant dans le cerveau et anatomiquement situés dans des positions stratégiques pour contrôler l'expression de la peur et l'anxiété, notamment l'amygdale et l'hypothalamus. Des études démontrent que l'activité opioïde centrale inhibe les réponses comportementales compatibles avec l'anxiété, et sa diminution augmente la vulnérabilité des sujets à ce trouble <sup>62</sup>. La disponibilité des récepteurs aux opioïdes est diminuée dans la physiopathologie de la dépression et des troubles anxieux <sup>63</sup>, les agonistes opioïdes ont un effet restrictif sur l'anxiété humaine, tandis que les antagonistes la facilitent <sup>62</sup>.

Ainsi, l'activation du système opioïde chez les sujets sains ou anxieux conduit à un effet anxiolytique : la neurotransmission aux opioïdes atténue les réponses affectives négatives aiguës et pénibles. Le système opioïde endogène est donc directement impliqué dans la régulation de l'humeur.

## (3) La Corticolibérine ou Corticotropine-releasing-hormone (CRH) et les récepteurs glucocorticoïdes

L'étude de la physiopathologie et la thérapie de la dépression et de l'anxiété démontre que les antidépresseurs sont efficaces dans la dépression mais également dans les troubles anxieux. Ils ont des effets majeurs sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS), reliant le système nerveux central (SNC) et endocrinien, en particulier sur les récepteurs des glucocorticoïdes. L'altération de la fonction de ces récepteurs dans la dépression est associée à une libération excessive d'hormones telles que la CRH. Lors d'un trouble de stress post-traumatique (un type de syndrome anxieux détaillé dans la partie I.A), le système HHS est hyperactif et les concentrations de CRH sont élevées <sup>64</sup>.

La CRH est une hormone peptidique impliquée dans la réponse au stress. Lorsqu'elle est libérée de façon excessive elle peut causer des problèmes nerveux tels qu'une anxiété et une dépression clinique. Produite dans l'hypothalamus, le rôle majeur de la CRH est de stimuler la synthèse hypophysaire de l'hormone adrénocorticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH) au niveau de l'axe HHS (Figure 7). L'ACTH stimule la synthèse du cortisol par les glandes surrénales <sup>65</sup>. Le cortisol est une hormone stéroïde glucocorticoïde considérée comme l'une des plus importantes

hormones du stress <sup>66</sup> , ce qui explique qu'elle est aussi anormalement élevée lors de troubles anxieux (Figure 7).

Le stress et l'anxiété sont liés : un stress peut induire une anxiété et une anxiété peut faire évoluer un stress <sup>67</sup>. Le rôle de la CRH, de l'ACTH et du cortisol est important dans les mécanismes de régulation du stress et peut servir de repère lors d'études que nous verrons par la suite pour déterminer l'effet de l'huile essentielle de camomille romaine.

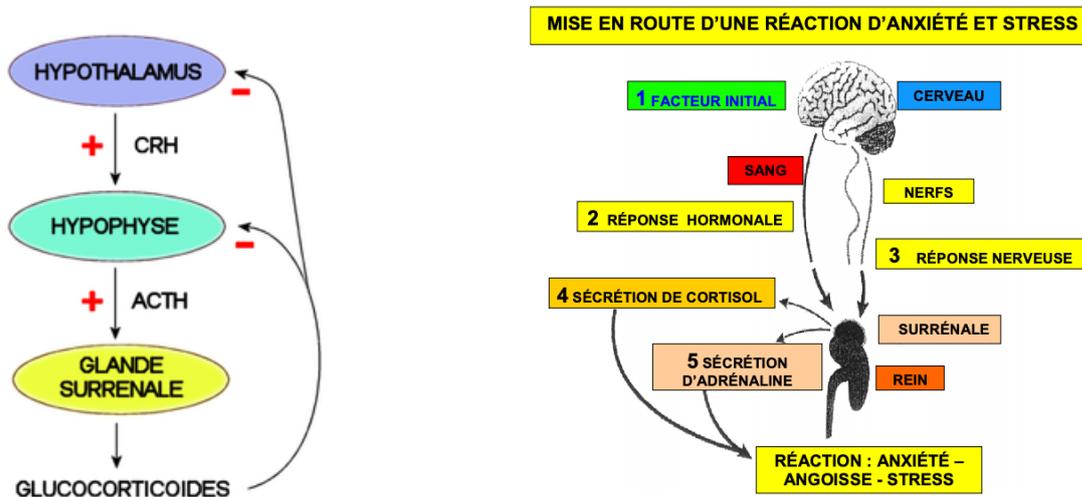


Figure 7 - Régulation de l'axe corticotrope. L'anxiété et le stress: deux réactions liées <sup>67,68</sup>

### 3. D'autres domaines d'applications

#### a) Les ondes cérébrales à l'origine d'une régulation de l'anxiété

Les neurones, lorsqu'ils communiquent entre eux, émettent des impulsions électromagnétiques à l'origine d'un champ électromagnétique permettant de visualiser une onde cérébrale. L'activité cérébrale se mesure lors d'un électroencéphalogramme (EEG). La fréquence des ondes en Hertz (Hz) témoigne de son activité <sup>69</sup>.

Plusieurs types d'ondes sont classées selon leur fréquence et sont spécifiques d'une activité particulière du cerveau :

- Les ondes gamma (>35 Hz) également appelées les ondes de l'expérience spirituelle.
- Les ondes bêta (13-35 Hz) sont les ondes le plus souvent dominantes : elles sont induites lors de concentration, d'attention, et également en période de stress et d'anxiété.

- Les ondes alpha (8-13 Hz) induisent un état relaxé, calme et détendu tout en étant attentif et présent. Elles témoignent une capacité d'apprentissage, de mémorisation et de créativité élevée. L'individu est dans un état général de bien-être. Elles réduisent le stress et l'anxiété.
- Les ondes thêta (7-4 Hz) sont générées lors d'un état relaxé, d'un sommeil léger et de rêves.
- Les ondes delta (<4 Hz) sont produites lors d'un sommeil profond.

Pour agir sur le niveau d'anxiété d'un individu on cible préférentiellement les ondes alpha. 13 sujets âgés de 20 à 32 ans sains sont soumis à une étude lors d'un entraînement méditatif. A l'issue de cet entraînement, ils remplissent un questionnaire leur permettant d'évaluer leur niveau d'anxiété (le STAI, que nous détaillerons par la suite). Un EEG est réalisé également permettant la mesure des ondes alpha. Après l'entraînement méditatif, les niveaux d'anxiété obtenus grâce aux tests sont significativement plus bas et les ondes alpha ont considérablement augmenté pendant l'exercice, par rapport au test contrôle sans la méditation <sup>70</sup>.

b) *Le potentiel énergétique des huiles à l'origine d'une régulation de l'anxiété*

Les huiles essentielles sont dotées d'une activité énergétique. Leurs molécules aromatiques peuvent capter (positivation) ou céder des électrons (négativation) selon qu'elles sont en déficit ou en excès, ou encore apporter des protons (acidification). Selon les travaux de Pierre Franchomme en collaboration avec Jean Mars, ces charges positives (qui captent des électrons ou donnent des protons) ou négatives (qui cèdent des électrons) permettent de comprendre le mode d'action des huiles essentielles. L'ionisation négative est utile en traitement de l'anxiété <sup>71</sup>.

Pierre Franchomme a créé un référentiel électrique, avec les travaux de Jean Valnet et les études de Claude Vincent (Figure 8). Les molécules aromatiques y sont réparties en fonction de leur charge électrique, de leur niveau vibratoire et de leur potentiel énergétique. Les molécules négatives sont calmantes, relaxantes, tandis que les positives sont toniques et stimulantes <sup>61,71</sup>. Ces propriétés peuvent être mises à profit pour traiter l'anxiété des individus.



concentration et de raisonnement, des images mentales, des troubles attentionnels ou de mémoire ou encore des états émotionnels exprimant une sensibilité exagérée.

- Des comportements à l'opposé : ils peuvent être soit de l'agitation ou de l'inhibition anxieuse paralysante, des évitements, des vérifications excessives, des impulsions et compulsions.
- Le sommeil : l'insomnie, le sommeil léger ou agité avec de nombreux rêves et cauchemars. Les troubles du sommeil peuvent être des manifestations de l'anxiété.

## 2. Les échelles d'évaluation de l'anxiété

L'évaluation globale du niveau d'anxiété et le suivi de son évolution peut se faire grâce à de nombreuses échelles, permettant la distinction d'un état cliniquement significatif. Les échelles utilisées lors des études exploitées sont les suivantes.

*Chez l'Homme :*

### a) *Le State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)*

Cet outil est créé par Spielberger en 1983<sup>72</sup>. Considéré comme un test de référence par les anglais, il a été traduit en français<sup>73</sup>. C'est un auto-questionnaire de 40 items pouvant être rempli individuellement ou en groupe en quelques minutes et qui vise à évaluer de façon distincte l'anxiété état et l'anxiété trait. L'anxiété en tant qu'état émotionnel (STAI forme Y-A) est définie par un état temporaire influencé par la situation actuelle, le sujet répond en traduisant ce qu'il ressent au moment même (Annexe 1). L'anxiété en tant que trait de personnalité (STAI forme Y-B) est une disposition générale du patient à l'anxiété, il note lors de ses réponses son ressenti habituel (Annexe 2)<sup>72,74</sup>. Le STAI-Y comporte 2 échelles distinctes de 20 items chacune. Chaque élément contient 4 réponses avec un score allant de 1 à 4. La note obtenue par le patient donne une indication relative des échelles d'anxiété état ou trait en comparaison à un groupe de référence. C'est un test psychométrique, plus adapté dans le cadre de la recherche que pour un usage clinique.

b) *L'Hospital Anxiety Depression Scale (HAD)*

Le HAD est un auto-questionnaire réalisé par A.S Zigmond et R.P Snaith et traduit en français par J.P Lépine pour déceler chez les patients hospitalisés les symptômes non somatiques anxieux et dépressifs et en évaluer la sévérité. Élaboré en prenant des patients hospitalisés ou non, consultant en médecine générale, interne ou en psychiatrie, cet auto-questionnaire peut être utilisé par des non-spécialistes. En le remplissant, les sujets ne doivent pas s'attarder et répondre rapidement à chaque élément pour permettre une meilleure indication du ressenti éprouvé. La HAD est composée de 14 items, avec chacun 4 niveaux d'intensité (de 0 à 3) (Annexe 3). Généralement, le questionnaire est divisé en 2 sous-échelles de 7 items chacune : l'une évalue le niveau d'anxiété, l'autre le niveau de dépression. Cependant dans certaines études la structure du questionnaire est différente et le seuil n'est pas défini de façon claire. Cette échelle ne permet pas le diagnostic des troubles chroniques <sup>75,76</sup>.

c) *L'échelle visuelle analogique (EVA)*

Réalisée grâce aux travaux de Huskisson en 1974, cette échelle était initialement prévue pour estimer le niveau de douleur des sujets par eux-mêmes. Son utilisation a ensuite été déclinée pour évaluer d'autres symptômes, notamment un état dépressif, un stress ou une peur.

En 1976 les travaux de Hornblow et Kidson démontrent une corrélation entre le STAI et l'EVA <sup>77</sup>. Cette observation est confirmée par d'autres études <sup>78,79</sup>. Ils permettent ainsi une adaptation de l'EVA à l'évaluation de l'anxiété. Les patients s'auto-attribuent des niveaux d'anxiété compris entre 0 et 10 sur une ligne horizontale de 10 cm. Un score élevé est proportionnel au niveau d'anxiété (Annexe 4).

d) *Le Rotterdam Symptom Check List (RSCL)*

Il s'agit d'une échelle d'autoévaluation qui permet d'estimer le niveau de dépression et d'anxiété grâce à plusieurs items. Chaque item a 4 niveaux d'intensité. L'anxiété est caractérisée par une irritabilité, une inquiétude, une nervosité, des angoisses et tensions nerveuses <sup>75</sup>. Des valeurs seuils permettent de confirmer le trouble <sup>80</sup>. La version originale de la RSCL est créée par J.C. Haes, elle comprend 30 items et permet de visualiser la détresse en 2 dimensions : psychologique et physique. (Annexe 5).

La RSCL peut être adaptée en plusieurs versions et elle est jugée plus ou moins efficace selon les profils de patients et leurs pathologies <sup>81</sup>.

En effet, pour des patients atteints de certains cancers, il peut y avoir une omission de plusieurs symptômes physiques qui entrave l'utilité du RSCL. Une étude chez 1005 patients cancéreux modifie le RSCL par ajout de plusieurs symptômes, sa version modifiée (RSCL-M) démontre que c'est un instrument fiable et valide pour une utilisation avec des patients atteints de cancer. Cette version est sensible aux différences de détresse physique entre les groupes <sup>82</sup>.

Par contre, une autre étude évalue cette échelle au sein d'une population de patients admis dans une unité de soins palliatifs et jugés capables de remplir un questionnaire. La version utilisée est celle développée par un groupe de médecine psychologique d'une campagne de recherche sur le cancer (Annexe 6). En raison de l'incapacité de nombreux patients à réaliser l'auto-évaluation et du taux élevé d'attrition, la pertinence de cet outil comme mesure de contrôle des symptômes chez les patients en soins palliatifs est remise en question <sup>83</sup>.

*Chez la souris :*

e) L'open field test

Il s'agit d'un test pharmacologique permettant l'exploration de la réactivité émotionnelle chez le rongeur, afin d'analyser l'action psychotrope probable d'un nouveau substrat. Il évalue l'activité basale des rongeurs et son évolution en fonction d'un nouvel environnement anxiogène ou un traitement pharmacologique.

L'animal est placé dans un espace nouveau qui lui semble anormal par rapport à son milieu naturel et pouvant ainsi être considéré comme anxiogène. 2 zones sont délimitées : une zone centrale et une zone périphérique (Figure 9). La souris est placée au début en zone centrale, zone ouverte ayant la plus grande luminosité et donc la plus anxiogène pour l'animal habitué à vivre dans un environnement sombre et confiné.

L'observateur ou le dispositif d'analyse observe le temps passé dans la zone centrale et celui passé dans la zone périphérique (la moins stressante pour l'animal) et analyse le comportement : les déplacements du rat ou de la souris, leurs localisations, les activités de toilettages, les défécations ou jets d'urine. Cette analyse permet d'évaluer le niveau d'anxiété et l'efficacité de molécules psychotropes telles que les anxiolytiques <sup>84-86</sup>.

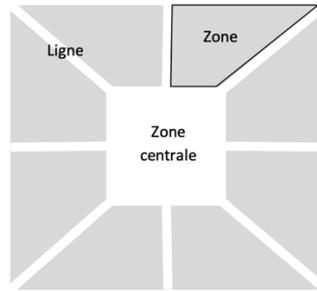


Figure 9 - Schéma du fond quadrillé de l'open field <sup>86</sup>

f) *Le test de nage forcée de Porsolt*

Ce test est l'un des plus utilisés pour évaluer l'efficacité de substances antidépressives. On retrouve d'ailleurs dans les symptômes de la dépression notamment l'anxiété, ce qui témoigne que ces 2 pathologies sont liées. Il n'y a pas d'humeur dépressive sans anxiété et réciproquement <sup>87</sup>.

Le test de nage forcée est un bon outil de dépistage ayant une bonne fiabilité et une validité prédictive. Il permet d'observer un comportement de résignation chez le rongeur, témoignant d'une humeur dépressive. Il est mesuré dans ce test la volonté de la souris à essayer de survivre dans une situation de noyade, sans éventualité pour elle de pouvoir s'en sortir.

On utilise un cylindre en verre rempli d'eau à une température de 37 °C dans lequel la souris a la tête hors de l'eau mais n'a pas pied et ne peut pas s'échapper ni prendre appui (Figure 10). La première expérience dure 15 mn. Après 24 h le deuxième essai dure 5 mn, pendant lequel on mesure le temps passé par l'animal sans faire de mouvements au-delà de ceux nécessaires pour garder sa tête au-dessus de l'eau. Après une phase d'agitation de quelques minutes, la souris témoigne d'un désespoir en cessant de nager. L'efficacité des antidépresseurs est mesurée car ils diminuent le temps d'immobilité des souris <sup>86,88,89</sup>.



Figure 10 - Souris soumise au test de la nage forcée <sup>90</sup>

### g) *Le test d'enfouissement*

Ce test est utilisé pour décrire notamment l'anxiété chez les rongeurs. L'animal est placé dans une cage avec une litière. Le test se base sur le fait que par instinct de défense naturelle, l'animal enfouit sous la litière les objets qui lui paraissent menaçants (Figure 11). Ce comportement est lié à un phénomène d'anxiété car lors de la prise d'un anxiolytique, la souris perd ce réflexe et la quantité d'objets enfouis diminue.

Il existe plusieurs variantes de ce test : lorsque l'animal est placé avec une sonde, au contact de l'électrode il reçoit un choc électrique de faible intensité et enterre la sonde. Avec des billes ou du marbre, la souris enterre les billes et le marbre. Plus l'animal met de temps à enterrer l'objet et plus la litière est haute, plus il est considéré comme anxieux. Dans le cas du test avec les billes, celles-ci sont au nombre de 10 régulièrement espacées dans une litière et on compte la quantité de billes enfouies au bout de 30 mn. Avec du marbre, on le considère comme enterré si les 2/3 sont recouvert de litière<sup>91-93</sup>.

Ce test est sensible à 2 grandes classes d'anxiolytiques: les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les benzodiazépines<sup>94</sup>.



*Figure 11 - Enfouissement de l'objet sous la litière par la souris<sup>95</sup>*

## D. Des solutions naturelles pour traiter l'anxiété : une population sensible ?

Il m'a semblé intéressant de réaliser un sondage permettant d'évaluer la réceptivité de la population au traitement de l'anxiété par les méthodes naturelles et plus particulièrement par l'aromathérapie (Annexe 7). L'échantillonnage comprend 351 personnes de tout âge à partir de 13 ans, tout domaine social et métier confondus. La proportion des répondants est majoritairement composée de femmes : 264, soit 75% pour 87 hommes soit 25% (Annexe 8). On notera qu'une très faible proportion des répondants ont entre 13 et 17 ans (5 personnes), ce

qui ne permet pas d'établir de conclusion pour cette tranche d'âge. En revanche les participants ayant entre 18 et 34 ans sont dominants avec 205 personnes soit quasiment 60% (Annexe 9).

Un premier tri croisé nous permet d'observer que l'anxiété est un phénomène qui touche une grande majorité de la population avec 341 sur les 351 ayant répondu oui à la question « vous êtes-vous déjà senti anxieux ? ». Elle concerne notamment une très grande proportion de femmes avec seulement 2 sur les 262 ayant répondu non, pour 8 hommes sur les 79 (Figure 12).

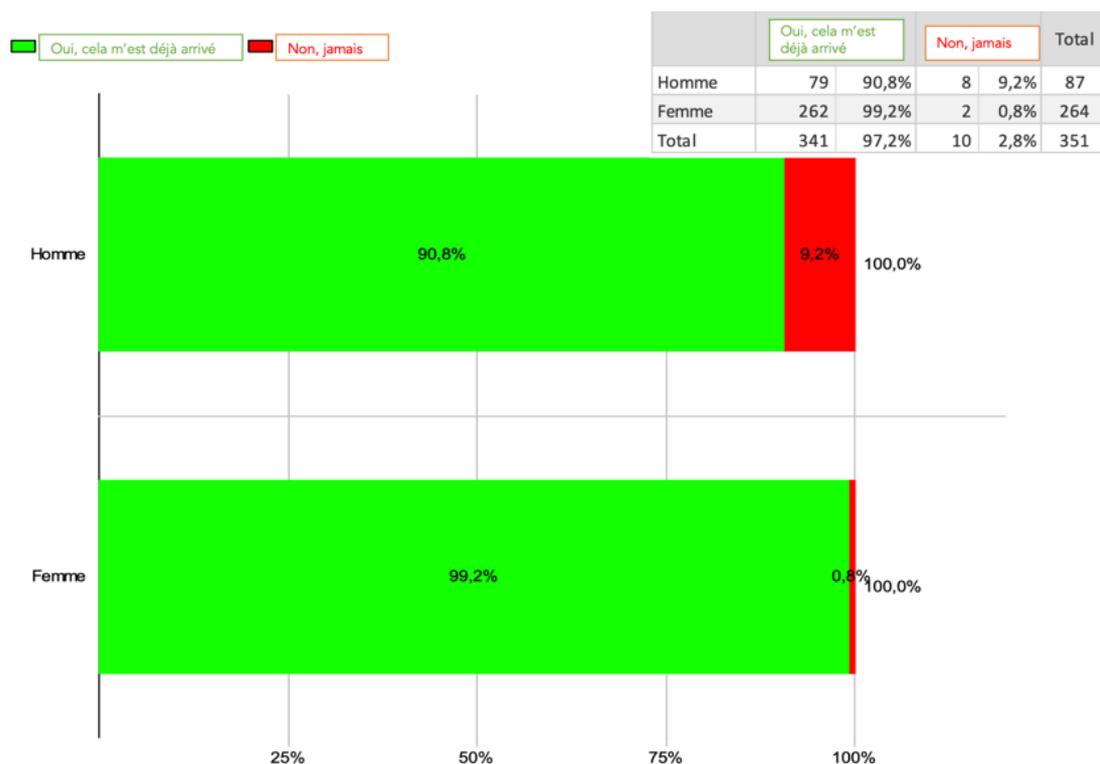


Figure 12 - Réponse à la question : "vous êtes-vous déjà senti anxieux ?"

Cependant, 246 participants (55 hommes et 191 femmes) sont certains que l'aromathérapie est une bonne alternative permettant de soigner l'anxiété et 98 (30 hommes et 68 femmes) ont des doutes. Cela nous permet d'envisager cette thérapeutique car seulement 7 individus n'y sont pas du tout réceptifs. Nous pouvons constater également que les femmes sont plus réceptives que les hommes à l'aromathérapie car 191 sur les 264 répondantes (soit plus de 72%) sont certaines que cette méthode naturelle est efficace contre seulement 55 hommes sur les 87 (soit 63,2%) (Annexe 10). L'utilisation des huiles essentielles est également plus courante chez les femmes : 225 sur les 264 femmes soit plus de 85% utilisent les huiles essentielles, pour seulement 67% des hommes (Annexe 11).

Concernant la camomille romaine, 41 participants soit plus de 7% ont déjà eu l'occasion ou utilise cette huile essentielle mais encore 203 soit 58% n'en ont jamais entendu parler (Figure 13).

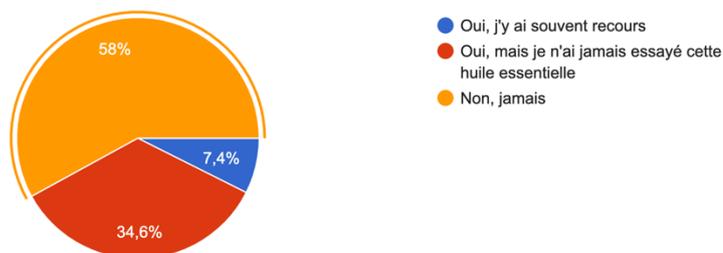


Figure 13 - Réponse à la question : " Avez-vous déjà entendu parler de l'huile essentielle de camomille romaine et de ses propriétés ? "

Un tri croisé a été réalisé permettant d'observer la connaissance de cette huile essentielle par tranche d'âge. Il m'a semblé très intéressant de constater que les participants les plus jeunes, âgés de 18 à 34 ans, sont beaucoup plus nombreux à avoir déjà entendu parler de cette huile essentielle (102 sur les 205 soit presque 50%), en comparaison avec ceux ayant plus de 35 ans : 95 personnes sur les 140 n'ont jamais entendu parler de cette huile essentielle soit presque 68% (Annexe 12).

Il est également intéressant d'observer que la population la plus âgée envisage en majorité les méthodes naturelles comme un bon remède pour soigner l'anxiété : 105 sur les 111 répondants ont répondu « oui » soit 95%, tandis que la population plus jeune âgée de 18 à 44 ans n'est qu'à 88% avec 207 « oui » sur les 235 répondants (Annexe 13).

12% de la population soit 42 participants sur les 351 estime que l'utilisation des huiles essentielles étant une méthode naturelle, elle est sans danger pour la santé et peut convenir à tout type de personnes (Annexe 14).

Ce sondage nous a permis de confirmer que l'anxiété est un phénomène global au sein des populations actuelles et concerne plus particulièrement les femmes. Il révèle également une réceptivité et une sensibilité particulière aux méthodes naturelles et notamment à l'aromathérapie, légèrement plus marquée chez les femmes. Elles ont aussi un recourt nettement plus fréquent à l'aromathérapie que les hommes. L'huile essentielle de camomille romaine, qui mérite d'être abordée par ses vertus anxiolytiques réelles que nous détaillerons par la suite, est

encore très peu connue de la population et l'est encore moins chez les plus de 35 ans. Cependant, ce sondage nous a permis d'observer que la confiance accordée aux méthodes naturelles en tant que thérapeutique est grandissante, et encore plus en vieillissant, ce qui permet de les envisager facilement. Néanmoins, même si la proportion est faible, un pourcentage non négligeable n'estime pas le danger de l'utilisation des huiles essentielles. En tant que pharmacien il est impératif de rappeler la toxicité probable et éventuelle d'une huile essentielle lors de sa délivrance.

## II. L'huile essentielle de camomille romaine

Dans cette seconde partie nous donnerons la définition d'une huile essentielle et de l'aromathérapie ainsi que les aspects qui, en synergie, expliquent son efficacité. La technique de distillation sera détaillée ainsi qu'un peu d'histoire et les caractéristiques propres de l'huile essentielle de camomille romaine. Enfin, la partie réglementaire abordera les critères de qualité qu'une huile essentielle doit respecter.

### A. Définitions, production

#### 1. Définitions

##### *Huile essentielle*

Selon la Pharmacopée Européenne VI<sup>ème</sup> édition, 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 »<sup>61,96</sup>.

Une huile essentielle ne contient pas de corps gras. Essence et huile essentielle sont 2 termes parfois difficiles à distinguer et ayant été source de confusion. L'essence est élaborée par un végétal, tandis que l'huile essentielle est le produit de la distillation de l'essence. L'essence

provient de différents appareils sécréteurs de la plante : des cellules épidermiques, des poils sécréteurs, des poches sécrétrices ou encore des canaux glandulaires <sup>61</sup>.

### *Aromathérapie*

Du grec *aroma* pour odeur et *therapia* pour soin, l'aromathérapie utilise notamment les essences et les huiles essentielles extraites des plantes médicinales pour traiter de façon préventive ou curative les maladies physiques et psychosomatiques. C'est une branche de la phytothérapie.

Les organes sécréteurs des plantes aromatiques contiennent des principes odorants pouvant être des essences naturelles (volatiles), résineuses (oléorésines) ou des gommes (solides) <sup>61</sup>.

L'efficacité de l'aromathérapie s'explique par 3 aspects, en synergie :

- La structure chimique des molécules aromatiques est responsable d'une activité thérapeutique. Les molécules actives se fixent sur des récepteurs biologiques spécifiques. Cela permet d'expliquer l'activité pharmacologique d'une substance naturelle en fonction de sa structure chimique, résultant de l'interaction entre les molécules odorantes et les récepteurs ou terminaisons nerveuses.
- Le potentiel énergétique des molécules comme vu précédemment : elles transmettent des charges électroniques. Lorsqu'elles cèdent des électrons, elles sont dites négativantes par excès d'électrons. A l'inverse, les molécules sont positivantes par déficit en électrons.
- Les arômes des molécules apportent un rôle informationnel. Ils passent par les zones olfactives lors de l'inhalation, sont transformés en influx nerveux vers les aires cérébrales, qui les transmettent aux effecteurs. On observe des réactions comportementales ou physiologiques <sup>61</sup>.

L'action de l'huile est ainsi également psychologique, liée à l'expérience subjective de l'odeur <sup>97</sup>.

Ainsi les huiles essentielles sont considérées comme un « ternaire aromatique » : Matière, Énergie et Information. L'ensemble étant responsable de l'efficacité thérapeutique.

## 2. Production des huiles essentielles

L'huile essentielle est extraite de la plante aromatique par la distillation. Cette méthode qui date de l'Antiquité permet grâce à la vapeur d'eau l'entraînement de substances aromatiques. Berthelot en 1863, Pierre et Puchot en 1871 et Naumann en 1877 ont élaboré par leurs études une théorie selon laquelle la distillation permet aux principes aromatiques de ne pas subir d'altérations trop importantes.

L'hydrodistillation (Figure 14) consiste à mettre les substances végétales à traiter dans la cuve d'un alambic avec un volume d'eau. Le mélange est porté à ébullition. La vapeur d'eau est produite sous la masse végétale et se condense. On récupère l'huile essentielle à la surface de la phase aqueuse <sup>61,71,98</sup>.

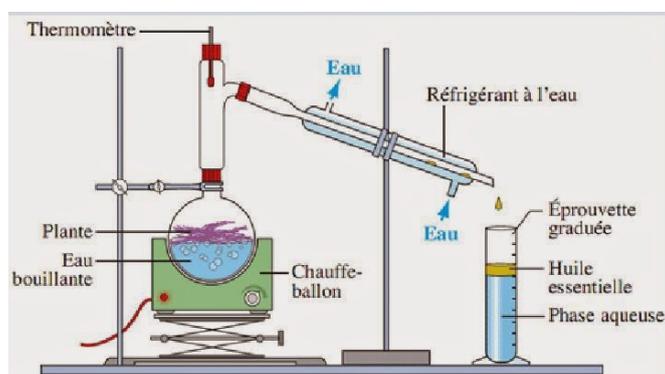


Figure 14 - Schéma d'hydrodistillation de plantes <sup>99</sup>

La distillation (Figure 15) par entraînement à la vapeur d'eau améliore la qualité des produits obtenus ; une chaudière à vapeur est séparée de l'alambic dans lequel sont placées les parties de la plante à distiller. Traversées par un courant de vapeur d'eau, les composés de la plante (vapeurs, eau distillée et huile essentielle) sont entraînés et se condensent dans le réfrigérant avant de se séparer dans l'essencier. Les huiles essentielles étant insolubles dans l'eau, la plupart sont plus légères qu'elle et flottent à sa surface. Le rendement est très variable d'une espèce à l'autre. Plus les quantités de plantes nécessaires sont importantes, plus le prix est élevé et le conditionnement petit. Le temps de distillation varie également d'une plante à l'autre, en fonction du poids moléculaire et de la volatilité <sup>61,71,98</sup>.

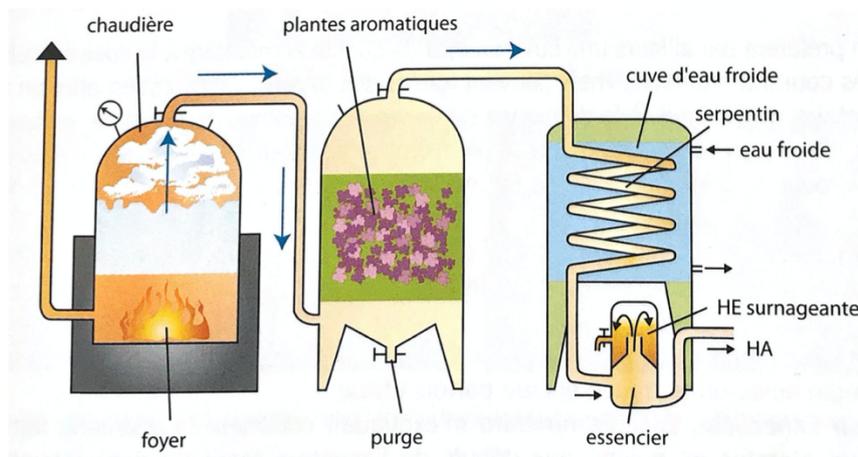


Figure 15 - Schéma d'une distillation de plantes aromatiques à la vapeur d'eau<sup>61</sup>

L'huile essentielle de camomille romaine est produite en France à Chemillé-en-Anjou, au sud-ouest d'Angers dans le Pays de la Loire. Elle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des sommités fleuries. Sa fragrance forte de pomme éloigne les mauvaises odeurs<sup>98</sup>. Son rendement est relativement faible : On obtient seulement 400 g à 1 kg d'huile essentielle pour 100 kg de fleurs<sup>100</sup>.

## B. Présentation de la camomille romaine

### 1. Un peu d'histoire

La fleur de la camomille romaine était dédiée au dieu du Soleil par les sages de l'Égypte ancienne selon Galien, pour ses vertus antipyrétiques<sup>61</sup>. Elle a été utilisée notamment pour embaumer le pharaon de Ramsès II. Les Grecs et les Romains l'ont découverte à leur tour et son usage s'est étendu en Europe, parallèlement à l'expansion de l'Empire romain. Considérée comme une des 7 plantes sacrées (plantes de la Saint-Jean), la camomille romaine arrive en Allemagne à la fin du Moyen Age. A cette époque, Charlemagne, empereur d'Occident, recommande la culture de 88 plantes dont la camomille romaine dans le capitulaire de Villis, document contenant la liste des plantes potagères dont la culture est recommandée et ordonnée dans les jardins royaux<sup>98</sup>. La médecine traditionnelle française attribue à la camomille romaine d'être antispasmodique. On retrouve des indications en médecine arabe qui préconisait de se laver les yeux avec de l'eau de camomille pour calmer les douleurs mais son espèce ressemblant fortement à la camomille matricaire (allemande), il est probable qu'elles aient été confondu<sup>101</sup>.

## 2. Caractéristiques

Son nom d'origine grecque fait référence aux caractéristiques de la camomille : elle pousse près du sol (chamos) et l'odeur de ses fleurs évoque celle de la pomme (melos)<sup>98</sup>. La camomille romaine est mésohygrophile : elle croit dans des milieux humides. On la trouve près des rivières, au bord des étangs, dans les chemins creux, au niveau des sols sablonneux<sup>101,102</sup> (Figure 16).



Figure 16 - Photos de camomilles romaines

### *Particularités botaniques*

Mesurant de 10 à 30 cm de hauteur, la camomille romaine est une plante hémicryptophyte : elle est herbacée vivace à l'état sauvage (et annuelle lorsqu'elle est plantée, cultivée et récoltée, entre mai et septembre). Ses organes de survie hivernaux sont situés au ras du sol. Ses feuilles, très découpées en lanières, sont recouvertes de poils. Les fleurs sont regroupées en capitules à l'extrémité des tiges : l'espèce sauvage présente des fleurs tubulées jaunes au centre et des fleurs ligulées blanches en périphérie alors que la variété cultivée ne présente que des fleurs blanches. Les fleurs s'insèrent sur un réceptacle conique. On récolte les capitules floraux avant l'épanouissement, ils sont composés de très nombreuses fleurs représentant une fleur unique<sup>61,101,102</sup> (Figure 17).

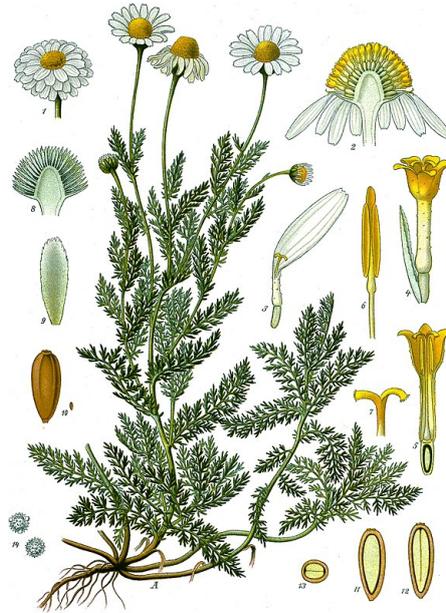


Figure 17 - Chromolitographie de la camomille romaine <sup>103</sup>

### *Famille botanique*

Le nom scientifique valide de la camomille romaine est la *Chamaemelum nobile* avec pour synonyme *Anthemnis nobilis*, *Ormenis nobilis* Coss. & Germ. Pour la petite anecdote, son nom local est la Camomène romène <sup>104</sup>.

C'est une Trachéophyte Spermatophyte appartenant au clade des Angiospermes (Dicotylédones). Elle est de la famille des Asteraceae, la plus grande du règne végétal et appartient à la tribu des Anthemideae <sup>102</sup>.

### *Composition biochimique*

L'huile essentielle de camomille romaine comporte de nombreux principes actifs <sup>61,71,105</sup>:

- Des alcools terpéniques (4 à 6%) : le trans-pinocarvéol et le myrténol (des monoterpénols) et le farnésol (un sesquiterpénol)
- Des esters aliphatiques (75 à 80% et jusqu'à 89%) et notamment des angélates d'isobutyle (36 à 40%), d'isoamyle (20%) et de 2 méthyl2 propényl (2%)
- Des cétones terpéniques (4 à 13%) : la pinocarvone
- Des aldéhydes : le myrténal
- Des lactones sesquiterpéniques : le 3-deshydrônobiline

- Des monoterpènes : le d-limonène (de 0 à 4%)<sup>106</sup> et l'alpha-pinène<sup>107</sup> (de 1 à 10%<sup>61,100,106,108</sup>).

L'huile essentielle de camomille romaine est réputée pour être positivante, puis négativante selon le référentiel électrique de Pierre Franchomme. Elle est antispasmodique, calmante du système nerveux central par ses propriétés sédatives et relaxantes et indiquée en cas de choc nerveux et émotionnel, d'hypersensibilité, d'état anxieux, de stress et d'angoisse<sup>61,71,98</sup>.

### C. Critères de qualité et cadre juridique

L'huile essentielle doit répondre à une définition normalisée, selon laquelle le mode d'obtention et la pureté de l'extrait végétal sont réglementés : elle doit être issue d'une distillation et être 100% pure et naturelle. Sans cela, ce n'est pas une huile essentielle mais un extrait. La qualité doit être maîtrisée à chaque étape de la production par paliers et selon les normes d'assurance qualité de l'organisation internationale de normalisation (ISO).

*Les critères qualitatifs et réglementaires portés sur l'étiquette des huiles essentielles<sup>61</sup> :*

- La dénomination de l'huile essentielle en latin, selon la nomenclature binomiale internationale : le nom de genre, d'espèce, la variété.
- L'organe producteur : la composition biochimique de l'huile essentielle varie en fonction de la partie de la plante utilisée.
- La spécificité biochimique ou le « chémotype » : c'est une sous-catégorie. Les compositions biochimiques de l'huile essentielle et donc les indications varient notamment en fonction du biotope (saison, sol, climat, altitude, ensoleillement, hygrométrie).
- L'origine géographique de la plante aromatique : il ne faut jamais mélanger les huiles essentielles provenant de lieux de production différents.
- Le mode de culture et de récolte de la plante : l'environnement dans lequel s'est développée la plante peut être sauvage, semi-sauvage, en culture biologique ou non. La composition de l'huile essentielle varie aussi selon le stade végétatif auquel elle est récoltée.

- Les analyses et contrôles réalisés en laboratoire selon les normes ISO, françaises, et la pharmacopée : avant la commercialisation, l'huile essentielle subit un examen organoleptique (aspect, viscosité, couleur et odeur). Elle est soumise également à des analyses physiques (calcul de la densité, du pouvoir rotatoire) et chimiques, une chromatographie en phase gazeuse et sur couche mince.
- La garantie « 100% pure et naturelle » : l'huile essentielle ne doit avoir subie aucune modification.

### *La réglementation des huiles essentielles*

La réglementation varie selon l'utilisation de l'huile essentielle (cosmétique, alimentaire, médicamenteuse, etc.).

Lorsqu'elles sont utilisées comme substances actives de médicaments (pour leurs propriétés de soin ou de prévention de maladies, ou encore pour une action pharmacologique, immunologique ou métabolique) elles sont soumises à la réglementation des médicaments à base de plantes et donc dispensées d'autorisation de mise sur le marché (AMM). En revanche, leur enregistrement auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est obligatoire. Pour un usage cosmétique, les huiles essentielles sont considérées comme des ingrédients. Lorsque son utilisation permet l'ingestion, elle doit être de qualité alimentaire : elle est conforme à la réglementation européenne des arômes pour un usage aromatique ou celle des compléments alimentaires (dans ce cas, il est obligatoire de faire une déclaration auprès de la direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes DGCCRF). La certification biologique est possible, l'huile essentielle porte dans ce cas un logo bio (Eurofeuille et AB) <sup>109</sup>.

Pour un usage biocide (spray assainissant, désinfectant), l'huile essentielle est soumise à la réglementation de ce type de produits, une déclaration de toxicovigilance et de quantité de produits annuellement mis sur le marché est nécessaire.

La plus grande partie des huiles essentielles est en vente libre. Certaines ne peuvent être vendues qu'en Pharmacie et sont contraintes de respecter les critères de qualité pharmaceutique de la Pharmacopée européenne ou française. 15 huiles essentielles ont un rapport bénéfice/risque négatif et sont déconseillées à la délivrance <sup>96,109</sup>.

La vente libre de l'huile essentielle de camomille romaine en France date de 1960, seule ou en mélange <sup>98</sup>.

### III. Action de l'huile essentielle de camomille romaine en traitement de l'anxiété

L'aromathérapie est source de bien-être physique et mental. Cette troisième partie résumera plusieurs études cliniques, donnera les composés actifs responsables de l'activité anxiolytique de l'huile essentielle de camomille romaine et détaillera leurs mécanismes d'action par voie orale et par massage. Pour expliquer l'activité de la voie inhalée, le fonctionnement du système olfactif, son rôle et une définition de l'aromachologie et de l'olfactothérapie sera abordée.

#### A. Études cliniques

Des études récentes démontrent une réduction du stress, de l'anxiété et de la dépression par l'utilisation des huiles essentielles. Nous en présenterons quelques-unes ci-dessous mais commencerons tout d'abord par une étude d'aromathérapie générale ayant révélé une efficacité dans la diminution de l'anxiété. 8058 mères s'apprêtent à accoucher. Après un entretien individualisé, il est attribué à chacune une huile essentielle spécifique et un mode d'application répondant le plus à ses besoins. Plusieurs huiles essentielles sont proposées : celle de lavande (*lavandula angustifolia*), d'encens (*boswellia carterii Birdw*), mandarine (*citrus reticulata*), rose (*rosa damascena*), camomille romaine (*chamaemelum nobile*), etc. Les voies d'administrations sont variables et comprennent le massage, l'application cutanée (sur le front ou la paume), l'inhalation (humide ou sur un tissu). Les mères ont systématiquement évalué l'aromathérapie positivement : le sentiment de bien-être est amélioré, l'anxiété et la peur sont réduites, ce qui influence la perception de la douleur<sup>110</sup>. Nous nous apprêtons à voir par la suite, grâce aux études, les utilisations cliniques de l'aromathérapie sous différentes voies d'administration et plus particulièrement celle de l'huile essentielle de camomille romaine pour soigner l'anxiété.

##### 1. Les massages à base d'aromathérapie

Une étude est réalisée sur 8 femmes, âgées de 32 à 62 ans et hospitalisées, souffrant d'anxiété, de dépression ou de schizophrénie. Le but étant de démontrer les effets des massages à base d'huiles essentielles, leur niveau d'anxiété et de relaxation est mesuré avant et après chaque massage. L'échelle utilisée est l'échelle HAD avant le premier massage et après le massage

final. Une comparaison est faite entre les résultats de l'échelle HAD avant et après l'étude pour chaque sujet. Pendant 6 semaines, les patientes reçoivent un massage d'une heure par semaine dans les mêmes conditions. Le choix des huiles utilisées est fait par des thérapeutes expérimentés sur la base d'une consultation avec chaque patient. Les concentrations ne sont pas données dans l'étude. L'amélioration est nette dès le premier massage : le niveau de relaxation et d'anxiété est amélioré de 50% juste après le massage à l'aromathérapie, et l'humeur de 30%. Au bout de 6 semaines d'étude, le niveau de relaxation est amélioré de façon globale de 30% et celui d'anxiété et d'humeur de 10% par rapport au début de l'étude <sup>111</sup>.

Un autre exemple, avec un total de 122 patients en unité de soins intensifs testés sur une période de 14 mois. L'intention est d'évaluer les effets des massages et de l'aromathérapie sur le moral et l'anxiété et cette étude permet de démontrer qu'un massage à base d'aromathérapie est plus efficace qu'un massage simple. La durée moyenne de séjour étant de 5 jours, les patients recevaient de 1 à 3 séances, séparées chacune de 24 h. Avant et après chaque massage, les patients évaluent de façon subjective leur niveau d'anxiété. Les paramètres physiques, indicateurs physiologiques de l'anxiété, sont mesurés : la tension artérielle, la fréquence et le rythme cardiaque ainsi que la fréquence respiratoire. Il y avait 3 types de sessions au programme : un massage corporel classique de 15 à 30 mn, un massage à base d'aromathérapie (l'huile essentielle de lavande est utilisée, diluée à 1% dans de l'huile de pépins de raisin) ou un repos non perturbé, de 30 mn également. Avec chacune des 3 méthodes les sujets ont rapporté se sentir moins anxieux et avoir un meilleur moral. Donc les massages, avec ou sans huile essentielle, sont bénéfiques. Cependant, la méthode la plus efficace (agissant sur l'anxiété et le moral des patients de façon largement plus significative) est celle du massage à base d'aromathérapie. Les huiles essentielles ont donc un réel effet psychologique <sup>112</sup>.

Une étude portée sur des femmes coréennes permet d'évaluer les effets du massage à l'aromathérapie sur l'anxiété. 36 patientes ayant entre 65 et 85 ans participent à l'étude de 7 semaines : 16 dans le groupe expérimental et 20 dans le groupe témoin. Le massage à base d'aromathérapie administré au groupe expérimental était composé de 4 huiles essentielles : lavande (*lavandula angustifolia*), camomille (*chamaemelum nobile*), romarin (*rosmarinus officinalis*) et citron (*citrus limonum*), avec un rapport de 4 : 3 : 2 : 1, diluées dans l'huile végétale de jojoba à 3%. Les patientes recevaient 3 séances de 20 mn de massage par semaine, pendant 2 périodes de 3 semaines avec une pause intermédiaire d'une semaine. Le niveau

d'anxiété est mesuré avec l'échelle STAI. Les différences de niveau d'anxiété sont significatives à l'issue de l'étude <sup>113</sup>.

## 2. Les massages à base d'huile essentielle de camomille romaine

La camomille romaine possède des propriétés anxiolytiques, apaisantes, calmantes et sédatives. Nous allons voir ici son intérêt lors de l'utilisation par massages pour lutter contre l'anxiété, le stress, en cas de crises d'angoisse ou de panique.

En soins palliatifs, 103 patients cancéreux sont mis à l'essai pour comparer les effets de deux types de massages réalisés sur ces patients. Un premier groupe est massé avec une huile de massage simple, le second avec une huile de massage à laquelle est ajoutée de l'huile essentielle de camomille romaine connue pour ses propriétés anxiolytiques. La dilution n'est pas précisée. Chaque patient reçoit un massage corporel complet par semaine pendant trois semaines consécutives. Les niveaux d'anxiété sont testés avant et après les trois semaines pour chaque patient. Les résultats sont mesurés avec la RSCL et le STAI. Un questionnaire deux semaines après le massage est également rempli par chaque patient. On observe une réduction significative des niveaux d'anxiété des patients massés avec l'huile de camomille romaine (jusqu'à 20 mn après le massage), comparé à ceux massés avec une huile de massage simple <sup>114</sup>.

Une série de 51 patients hospitalisés au centre Marie Curie de Liverpool participent à une étude similaire. Ils sont répartis en 2 groupes : le premier de 26 patients recevant un massage corporel avec de l'huile essentielle de camomille romaine à une concentration de 1% dans de l'huile d'amande douce, le second comportant 25 patients recevant un massage corporel à l'huile d'amande douce sans huile essentielle. Chaque patient reçoit un massage par semaine pendant 3 semaines. Les patients complètent ensuite des tests d'évaluation de l'anxiété (la RSCL et le STAI) ainsi qu'un questionnaire 2 semaines après le dernier massage envoyé au domicile des patients. Après chaque massage les niveaux d'anxiété sont plus faibles. Cependant, la réduction de ce niveau est significativement plus importante pour le groupe massé avec l'huile essentielle de camomille romaine, et ce après chaque massage. Il est à noter également que les patients recevant le massage à l'aromathérapie n'ayant jamais eu d'expérience avec les huiles essentielles, ils étaient plus anxieux que ceux recevant un massage classique <sup>115</sup>.

Des patients anxieux et hospitalisés, atteints d'une tumeur au cerveau et s'apprêtant à aller à leur premier rendez-vous de suivi après une radiothérapie, ont reçu un massage de 30 mn avec au choix une huile essentielle de lavande ou de camomille romaine. Les dilutions ne sont pas précisées. Au choix également, ce massage se faisait au niveau du cou, du pied ou de l'épaule. L'échelle utilisée pour mesurer le niveau d'anxiété est la HAD. Les patients remplissent également un questionnaire subjectif sur leur état de relaxation et la mesure de paramètres physiques est réalisée sur chacun d'eux (tension artérielle, pouls et fréquence respiratoire). Après le massage, on observe une réduction significative des paramètres physiques. Ceux-ci étant des indicateurs physiologiques de l'anxiété, cela suggère une affectation du système nerveux autonome, induisant une relaxation. Les patients eux-mêmes ont tous déclarés que la thérapie leur a semblé relaxante <sup>116</sup>.

### 3. L'aromathérapie par inhalation

Une étude portant sur 17 patients cancéreux en phase terminale à l'hôpital cherche à démontrer les effets de l'aromathérapie par inhalation sur les niveaux d'anxiété. L'huile essentielle de lavande (*lavandula angustifolia*) est administrée par inhalation humide, diluée à 3%. Sont mesurés les signes vitaux (pression artérielle, pouls) ainsi que les niveaux de douleur, d'anxiété, de sentiment de bien-être et de dépression. Chaque sujet reçoit, sur 3 jours différents, 3 séances de 60 mn : une ne comprenant aucun traitement un jour, une comprenant une eau à inhaler le second jour (le contrôle), et une séance d'huile essentielle à inhaler le troisième jour. Les mesures se font avant et après chaque séance. Les signes vitaux sont améliorés (diminution du pouls, de la pression artérielle), traduisant un impact sur le système nerveux autonome. Les résultats montrant le niveau d'anxiété et de dépression le plus bas sont les mesures prises après la séance d'inhalation à base d'aromathérapie <sup>117</sup>.

La lavande, inhalée, est réputée pour apaiser et induire une sédation : on observe une diminution de la pression sanguine, du rythme cardiaque et de la température corporelle. Le niveau de stress est diminué, et cet état de relaxation influence et abaisse l'anxiété <sup>118</sup>.

43 femmes en bonne santé et âgées de 22 à 25 ans participent à une étude consistant à inhaler respectivement 6 huiles essentielles pendant plusieurs minutes. Les huiles utilisées sont celle de poivre (*Piper nigrum L.*), de pamplemousse (*Citrus paradisi*), d'estragon (*Artemisia dracuncululus L.*), de fenouil (*Foeniculum vulgare*), patchouli (*Pogostemon cablin*) et rose (*Rosa*

*damascena*). Chaque huile essentielle a été dissoute séparément à une concentration de 2% avant inhalation. On observe après inhalation de chacune les modulations de l'activité sympathique (analyse de la pression artérielle et des catécholamines plasmatiques). Il est démontré par des changements significatifs de ces paramètres après les tests que l'inhalation de l'huile essentielle, en fonction de sa composition, peut stimuler ou inhiber l'activité sympathique <sup>119</sup>.

L'inhalation des huiles essentielles se répercute notamment sur les ondes cérébrales. Une étude portée sur 10 hommes et 10 femmes mesure l'activité des ondes cérébrales alpha et bêta après inhalation pendant quelques minutes de 50 µL d'huile essentielle de Magnolia (*Michelia alba*), une plante riche en linalol, non diluée. Ce composé, présent notamment dans l'huile essentielle de lavande, est connu pour son effet sédatif, relaxant et anxiolytique. L'EEG révèle une diminution des ondes bêta (ondes du stress) et une augmentation des ondes alpha (ondes témoignant une réduction du stress et de l'anxiété). L'inhalation du linalol pur dans les mêmes conditions démontre les mêmes effets. L'aromathérapie a donc un impact sur les ondes cérébrales <sup>120</sup>.

Une autre étude portée sur 50 participants en bonne santé consiste à réaliser un EEG après inhalation d'huile essentielle de lavande et de bergamote à l'aide d'un nébuliseur pendant 5 mn. 1 goutte d'huile de lavande et une goutte d'huile de bergamote (*Citrus bergamia*) sont mélangées dans 20 mL d'eau distillée dans le groupe expérimental, et 2 gouttes d'huile essentielle de lavande sont mélangées dans 20 mL d'eau distillée pour le groupe témoin. Les ondes thêta et alpha augmentent de façon significative, traduisant un mieux-être mental et physique. De plus, le mélange s'est révélé être plus efficace que l'huile de lavande seule pour réduire l'anxiété. Ces résultats fournissent une justification scientifique pour permettre des interventions thérapeutiques potentielles visant à soulager l'anxiété et le stress par l'action des huiles essentielles sur les ondes cérébrales <sup>121</sup>.

#### 4. L'huile essentielle de camomille romaine en inhalation

Une autre étude, réalisée sur 56 patients s'apprêtant à subir une intervention coronarienne percutanée, évalue les effets d'une aromathérapie contenant de l'huile essentielle de camomille romaine, notamment sur l'anxiété, comparée à des soins infirmiers classiques. 3 huiles

essentielles sont mélangées : la lavande (*lavandula officinalis*), la camomille romaine (*chamaemelum nobile*) et celle de néroli (*citrus aurantium*) avec un rapport de 6 : 2 : 0,5. Les sujets sont répartis en 2 groupes : l'un d'eux inhale 10 fois 2 gouttes du mélange d'huile avant et après l'intervention, l'autre groupe reçoit un soin conventionnel sans aromathérapie. Les paramètres mesurés sont le niveau d'anxiété à l'aide de l'échelle STAI et l'EVA, la qualité du sommeil et la pression artérielle des patients. L'étude démontre une diminution de l'anxiété de façon non négligeable avec l'aromathérapie par rapport aux soins classiques. De plus, une différence significative de la pression artérielle est observée entre les groupes <sup>122</sup>.

Parmi un total de 10 huiles essentielles diluées dans une huile de support (la proportion n'est pas précisée) et administrées à 8 058 mères enceintes sur une période de 8 ans par absorption cutanée et inhalation, la camomille romaine a été retenue comme la plus efficace avec l'huile de sauge sclérée (*salvia sclarea*) pour réduire la douleur maternelle lors de l'accouchement. Les preuves de cette étude suggèrent que l'aromathérapie peut être efficace pour réduire l'anxiété et la peur. L'utilisation des opioïdes systémiques dans le centre d'étude est passé de 6% à 0,4% pendant la durée de l'étude : l'apport de l'aromathérapie semble faciliter cette réduction et donc être bénéfique pour l'anxiété <sup>123</sup>.

Cette huile essentielle a également été inhalée pure et comparée à un placebo sur 22 sujets avant de leur faire visualiser des phrases positives et négatives. L'inhalation de la camomille a considérablement orienté les patients vers une humeur plus positive lors de l'imagination des images. De plus, les phrases négatives induisaient moins d'humeur sombres. Les sujets ont pensé qu'il y avait plus d'images positives présentées après inhalation de la camomille <sup>124</sup>.

Une étude portant sur la qualité du sommeil des sujets utilisant l'aromathérapie est réalisée par le centre du sommeil en 2013 avec l'Université Paris-Descartes. 47 participants sont allés jusqu'au bout de l'étude qui consistait à inhaler un spray de 12 huiles essentielles, dont celle de camomille romaine. Le mélange appelé « Puresentielle sommeil-détente » se compose d'huiles essentielles de bois de rose (*aniba rosaeodora*), camomille romaine (*chamaemelum nobile*), cyprès (*cupressus sempervirens*), lavande vraie (*lavandula angustifolia*), mandarine (*citrus tangerina*), marjolaine (*origanum majorana*), néroli (*citrus aurantium*), orange (*citrus aurantium dulcis*), palmarosa (*cymbopogon martinii*), petit grain bigaradier (*citrus aurantium*), santal (*santalum album*) et verveine (*Lippia citriodora kunte*). Les dosages ne sont pas précisés. Une vaporisation est réalisée dans chaque coin de chambre et sur un mouchoir posé à côté du

lit au moment du coucher. Au bout de 2 semaines le sommeil est de meilleure qualité. Après 3 semaines, son temps est augmenté de 22 mn, et il est observé chez les participants une vitalité matinale et une meilleure énergie <sup>125</sup>. Nous avons vu précédemment que les troubles du sommeil sont des manifestations de l'anxiété.

L'inhalation de la vapeur d'huile de camomille pure a été étudiée chez le rat ayant subi une ovariectomie. 0,7 mL de l'huile sont imbibés sur un coton et laissés dans une petite cage pendant 1 h avec les rats, subissant l'induction pendant 30 mn d'un stress de restriction. L'augmentation de l'ACTH (induite par le stress) a été réduite de façon équivalente au diazépam lors de l'inhalation de l'huile. Co-administrée au diazépam (une benzodiazépine anxiolytique), les niveaux d'ACTH réduisent de façon plus importante. En revanche, le flumazénile (antagoniste des récepteurs de la benzodiazépine), administré en pré-traitement, bloque l'effet de la vapeur d'huile de camomille sur l'ACTH <sup>126,127</sup>. La baisse de l'ACTH par la vapeur d'huile de camomille permettrait donc une réduction de l'anxiété induite par le stress. Ces résultats suggèrent que l'huile de camomille peut avoir des effets sur les systèmes GABAergiques et une activité similaire à celle des benzodiazépines.

Comme ce qui a été détaillé précédemment, l'action de l'huile essentielle en clinique peut se faire par voie transdermique lorsqu'elle est appliquée directement sur la peau ou diluée à une huile végétale lors de massages, ou en passant par le système olfactif via la respiration. Nous verrons par la suite que la voie orale est possible mais peu documentée, en déposant l'huile essentielle sur un comprimé neutre ou sur un sucre.

## B. Les composés actifs par voie orale ou par massage

### 1. L'huile essentielle de camomille romaine et les esters monoterpéniques

L'utilisation de l'huile essentielle de camomille romaine, couramment conseillée en cas de crises d'angoisses et de choc émotionnel <sup>128</sup>, l'est notamment grâce à sa grande richesse en esters monoterpéniques. Que la voie d'administration soit cutanée ou interne, les esters sont doux et bien tolérés <sup>129</sup>. Les huiles essentielles contenant des esters sont anxiolytiques, sédatives, spasmolytiques et antalgiques. De plus, on observe un effet positif sur la concentration et

l'attention : les esters monoterpéniques augmentent la capacité de travail et favorisent l'immobilité <sup>98</sup>.

Les esters ont également des propriétés neurotoniques, apaisantes et rééquilibrantes nerveuses. Ce sont des antidépresseurs psychiques doux <sup>61</sup>.

En modulant certains récepteurs du système nerveux les esters influencent la rapidité des mouvements d'ions à travers leurs canaux ioniques. Ces mouvements rendent les récepteurs sensoriels plus sensibles aux neurotransmetteurs et aux stimulus. Les récepteurs opiacés et cholinergiques sont concernés ainsi que les récepteurs muscariniques et morphiniques.

Les récepteurs opiacés et cholinergiques sont stimulés par les esters de l'huile essentielles de camomille romaine, ainsi responsables d'effets induisant une diminution de l'anxiété et une relaxation <sup>128</sup>.

Les esters sont également des antispasmodiques : ils agissent au niveau du système neurovégétatif (autonome) en tant que médiateurs, et au niveau des récepteurs musculaires. L'angélate d'isobutyle est une molécule particulièrement spasmolytique musculaire et nerveuse <sup>61,98</sup>. Les spasmes, qu'ils soient abdominaux ou encore laryngés, sont des manifestations de l'anxiété <sup>2</sup>. En étant antispasmodiques, les esters participent donc à calmer les symptômes de l'anxiété.

Concernant le référentiel électrique de Pierre Franchomme (Figure 8), les esters sont très négativants, expliquant leurs propriétés calmantes et relaxantes <sup>61</sup>.

## 2. L'huile essentielle de camomille romaine et les alcools monoterpéniques

Les monoterpénols (le trans-pinocarvéol et le myrténol) de l'huile essentielle tonifient et stimulent l'organisme, ils ont une action neurotonique. L'état neurotonique étant une manifestation de l'anxiété, l'action de ce composé est ainsi bénéfique. Un composé neurotonique permet de restaurer l'équilibre du système nerveux. Les sesquiterpénols (le farnésol) sont toniques, stimulants et positivants selon le référentiel électrique de Pierre Franchomme <sup>61</sup>. Dans certains types d'anxiété, ces propriétés peuvent être bénéfiques.

### 3. L'huile essentielle de camomille romaine et les cétones monoterpéniques

Les cétones (et donc la pinocarvone de l'huile essentielle de camomille romaine) exercent sur le SNC un effet d'inversion. A toute petite dose (1 à 3 gouttes) ils stimulent le système nerveux sympathique et sont sympathomimétiques et tonicardiaques. Cependant à dose plus élevée (1 à 3 gouttes de plus) mais restant faible, l'effet est opposé et on observe une inhibition du SNC avec pour effet une relaxation et une sédation (Figure 16). Cet effet calmant joue sur une diminution de l'anxiété, il est observé en voie externe uniquement sous forme d'applications, par exemple lors de contractures musculaires <sup>61,129</sup>.

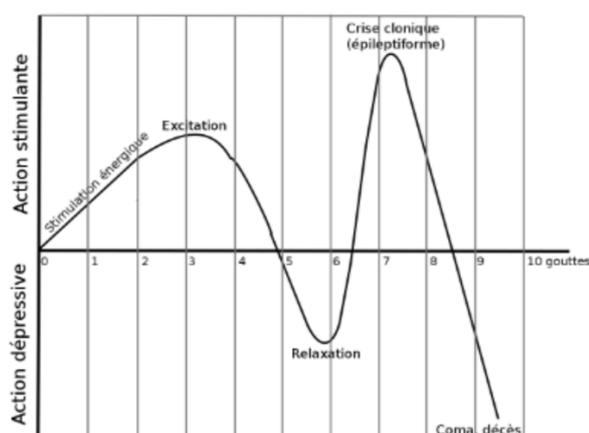


Figure 18 - Action neurologique des cétones en fonction du nombre de gouttes administrées <sup>129</sup>

Selon le référentiel électrique de Pierre Franchomme, les cétones sont des molécules négativantes, donc calmantes et relaxantes <sup>61</sup>.

### 4. L'huile essentielle de camomille romaine et le d-limonène

Lors d'un essai sur des souris mâles, on injecte du d-limonène par voie intrapéritonéale (remplaçant la voie orale) 30 mn avant une observation, avec pour molécule contrôle le diazépam <sup>130</sup>. Le test effectué est l'open field. En fonction de la dose, les activités de toilettage diminuent. A une dose de 50 mg/kg de poids corporel, une relaxation musculaire est détectée. A 100 mg/kg, il a été observé un effet sédatif et relaxant concernant cette molécule. A dose plus élevée (200 mg/kg), elle potentialise le sommeil induit par le pentobarbital en augmentant sa durée de 2,6 fois. Un état reposé et relaxé favorise une baisse de l'anxiété.

Une autre étude réalisée sur des souris démontre également les effets anxiolytiques du limonène, cette fois par voie orale. Il est ingéré à des doses de 25, 50 et 75 mg/kg avec pour molécule référente le diazépam. Pour évaluer le niveau d'anxiété on effectue le test comportemental d'enfouissement de billes. Pour chacune des 3 doses, le nombre total de billes enfouies est diminué, cela traduit une baisse de l'anxiété. Le nombre de billes cachées avec un traitement par le limonène est même plus significatif qu'avec le diazépam. L'effet anxiolytique a été inversé par un prétraitement au flumazénil de la même façon que celle observée avec le diazépam : cela suggère que le limonène possède un mécanisme d'action similaire à cette benzodiazépine <sup>131</sup>.

## 5. L'huile essentielle de camomille romaine et le myrténal

Les aldéhydes terpéniques (et donc le myrténal de l'huile essentielle de camomille romaine) sont réputés pour avoir entre autre une action sédative, calmante et apaisante du système nerveux central par leur activité négativante (donatrice d'électrons) et toniques antidépresseurs <sup>61</sup>. Une injection intrapéritonéale de myrténal sur des rats et des souris lors d'une étude permet de confirmer l'activité sédative et anxiolytique du composé avec pour molécules référentes l'hexobarbital, le barbital et le diazépam <sup>132</sup>. Le test utilisé pour démontrer l'abaissement du niveau d'anxiété est celui de l'enfouissement des billes.

Selon le référentiel électrique de Pierre Franchomme, les aldéhydes sont négativants et donc calmants et relaxants <sup>71</sup>.

## C. La voie inhalée : système olfactif et composés actifs

En plus des propriétés neuropharmacologiques directes de l'huile essentielle par l'action de ses composés, l'odeur qu'elle dégage peut induire une réponse positive via le système olfactif.

### 1. Définition du système olfactif

La muqueuse nasale ou pulmonaire permet un passage direct des composés volatils dans la circulation sanguine. Lorsqu'une odeur est perçue, l'esprit et le corps l'analysent grâce au système réticulaire qui intègre les émotions aux souvenirs.

a) *Organisation*

Les huiles essentielles (et toutes molécules odorantes) simplement inhalées, sont détectées par la muqueuse olfactive pour être portées au système olfactif. Les molécules interagissent avec les neurones de l'épithélium olfactif et exercent grâce à leurs composés chimiques volatils un effet spécifique selon leurs propriétés. Le pôle apical des neurones est orienté vers la cavité nasale, tandis que le pôle basal est vers la partie profonde de l'épithélium. La ramification dendritique du pôle apical se termine par un bouton olfactif, qui lui-même se prolonge en ramifications appelées les cils olfactifs. Ces derniers sont pourvus de récepteurs olfactifs qui détectent les molécules du composé inhalé et génèrent un message nerveux électrique. L'ensemble des connexions synaptiques forment des glomérules dans les 2 bulbes olfactifs. Une connexion est établie, par le relais des cellules mitrales, avec le cortex olfactif en passant par le nerf olfactif<sup>133</sup> (Figure 17).

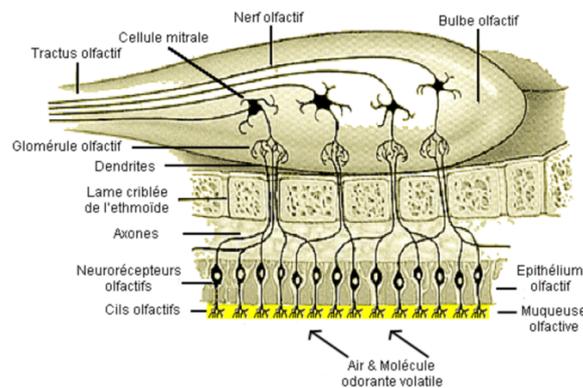


Figure 19 - Schéma explicatif de la traduction des odeurs depuis la muqueuse olfactive vers le bulbe olfactif (traduit depuis la source<sup>134</sup>)

Le bulbe olfactif, au rôle de relais, oriente le message olfactif vers 2 destinations<sup>61</sup> :

- Vers le système conscient au niveau du cortex cérébral pour l'identification de l'odeur, sans passer par le thalamus. C'est le lieu de la perception rationnelle.
- Vers le système archaïque reptilien : le système limbique, d'où sont générées les émotions anxieuses, au niveau de l'amygdale (système d'alarme, décode les émotions et les menaces) et de l'hippocampe (gestion des souvenirs, associé à la mémoire) (Figure 1). Il régule les fonctions végétatives et endocriniennes.

L'amygdale informe l'hypothalamus, centre des pulsions et émotions du cerveau, il contrôle les fonctions neurovégétatives et donne au message une dimension affective, agréable ou non, qui

entraîne une réponse biologique. L'hypothalamus stimule à son tour la glande pituitaire à laquelle il est lié, lui permettant de produire des hormones. Ces hormones circulent dans le corps au niveau d'autres glandes et déclenchent des réactions physiologiques, psychologiques, émotionnelles.

b) *Le rôle du bulbe olfactif*

Il a été démontré dans une revue que le retrait du bulbe olfactif, connecté à l'hypothalamus par le biais du système limbique (Figure 18), est responsable d'un comportement agressif et anormal chez les animaux et d'une dérégulation des neurotransmetteurs et des hormones. Suite à la bulbectomie, le renouvellement de la noradrénaline est réduit dans le cortex amygdaloïde et l'activité de la TPH est plus faible (et donc le taux de synthèse de 5-HT). L'ACh est diminuée. L'activité du système GABA-ergique et donc du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur dans cette région cérébrale, est aussi impliquée dans certains déficits comportementaux qui surviennent chez le rat après le retrait du bulbe. Ce médiateur fonctionne comme transmetteur inhibiteur des bulbes olfactifs à l'amygdale. L'ablation du bulbe olfactif entraîne donc la désinhibition de l'amygdale, qui comme nous l'avons vu précédemment, est responsable de comportements anxieux lorsqu'elle est suractivée. Le traitement des rats bulbectomisés par des antidépresseurs augmente la disponibilité de noradrénaline et de 5-HT. Cela confirme le lien établi entre la bulbectomie et la réduction de la concentration en amines biogènes <sup>135</sup>.

Une étude portant également sur les effets de la bulbectomie démontre une élévation extrême de la corticostérone chez les rats bulbectomisés, hormone impliquée notamment dans la réponse à un stress <sup>136</sup>.

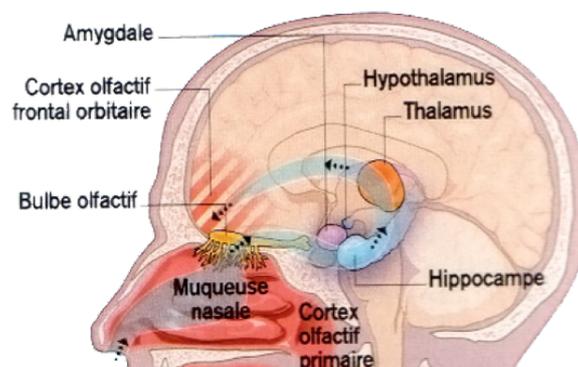


Figure 20 - Schéma du système limbique <sup>137</sup>

### c) *L'aromachologie*

Elle est « l'étude des relations entre la psychologie et la technologie des fragrances utilisées pour induire divers sentiments spécifiques (relaxation, bien être, sensualité, etc.), par l'intermédiaire d'odeurs, et grâce à la stimulation des voies olfactives et particulièrement du système nerveux limbique » (Jellinek 1994) <sup>61</sup>. Il n'y a pas de rapport avec une activité médicamenteuse. Le terme aromachologie résulte de la contraction du mot « arôme » et « psychologie » : il traduit une action des odeurs sur le psychique et le physique de l'individu, pouvant modifier son comportement et son état mental. Par les odeurs (et non seulement les huiles essentielles) il est possible d'agir sur les émotions et l'équilibre corporel.

Dans les entreprises japonaises, des odeurs sont diffusées par plage horaire dans la journée : le matin, le citron permet de dynamiser, motiver et stimuler les équipes. Après le déjeuner la menthe poivrée permet de faciliter la digestion et éviter les somnolences postprandiales. En fin de journée, on diffuse des huiles essentielles telles que celle de camomille, de lavande ou de bois de santal pour relaxer l'ensemble du personnel. L'objectif n'étant pas le soin, cela diffère de l'aromathérapie <sup>138</sup>.

Lorsqu'une odeur est perçue comme attrayante, cela a des conséquences sur l'état psychique de l'individu et peut ainsi avoir des répercussions sur le niveau d'anxiété. Une étude est portée sur 20 volontaires sains pour étudier l'effet d'inhalation de molécules odorantes (dont le limonène) sur le système nerveux autonome. Les paramètres physiques enregistrés sont notamment la fréquence respiratoire, le pouls et la pression artérielle. L'expérience est évaluée en termes d'humeur, de calme et de vigilance par le biais d'échelles visuelles analogiques. Les changements dans les paramètres physiques du SNA étaient en partie liés à l'évaluation subjective de l'odeur. Lorsque l'odeur est simplement perçue comme agréable, cela entraîne des modifications pharmacologiques et psychologiques et influence l'état psychique <sup>97</sup>.

A partir de plusieurs observations, il a été démontré que la stimulation olfactive est capable d'affecter le système neuroendocrinien. L'activation du système limbique induite par le stress est bloquée par la stimulation olfactive avec des parfums aromatiques. L'effet des parfums est significatif pour les patients souffrant de troubles émotionnels. Le système olfactif peut ainsi jouer un rôle dans la stabilité émotionnelle : en le stimulant à partir d'odeurs, il est possible d'inhiber un stress et de permettre un retour à l'état normal <sup>139</sup>.

Lors d'une première inhalation, l'odeur est perçue de façon subjective par chaque individu et est associée à une réaction, notamment en fonction du contexte. L'ensemble est analysé et stocké, mis en mémoire dans le cerveau et la même réaction se reproduit lors des inhalations suivantes. Cependant, si la première inhalation s'est produite dans un contexte l'associant à une émotion négative telle qu'une peur, une étude démontre qu'il est possible de changer l'interprétation d'une odeur et donc une mauvaise réaction lors des inhalations secondaires : l'exposition à une odeur pendant le sommeil profond permet de supprimer l'association négative de cette odeur si celle-ci a été perçue la première fois dans un contexte négatif. En d'autres termes, la représentation neuronale d'un stimulus peut être changée et désapprise pendant le sommeil <sup>140</sup>. Il est ainsi possible, par le biais du système olfactif, de conditionner un état psychologique tel qu'un état anxieux.

## 2. Les composés actifs de l'huile essentielle par l'olfactothérapie

L'olfactothérapie est utilisée entre autres pour traiter les troubles du système nerveux. C'est l'aromathérapie et donc l'utilisation des huiles essentielles par l'inhalation. C'est un traitement efficace concernant un grand nombre de troubles psychologiques : le stress, l'anxiété, la dépression, l'insomnie. L'action neuropharmacologique est étudiée par voie cutanée mais également par la diffusion atmosphérique d'une huile essentielle : celle-ci favorise la gestion du stress par résonance olfactive.

### a) *L'huile essentielle de camomille romaine et les esters monoterpéniques*

Une étude réalisée sur des souris démontre les effets neuropharmacologiques des esters, composants majoritaires de l'huile essentielle de camomille romaine, par voie atmosphérique. Le test utilisé est le test comportemental de la nage forcée, utilisé couramment pour mesurer les effets des médicaments antidépresseurs. L'huile essentielle de gingembre (*Zingiber officinalis*), de thym (*Thymus*), menthe poivrée (*Mentha piperita*) et cyprès (*Cupressus sempervirens*) ont entraîné une réduction de 5 à 22% de l'immobilité chez les souris. Les mêmes résultats sont obtenus lorsque l'agitation est induite artificiellement avec une injection intra-péritonéale de caféine. En revanche, l'inhalation d'huile essentielle de lavande (*Lavandula angustifolia*) a

augmenté l'état d'immobilité des souris traitées à la caféine et inhibe ainsi la stimulation provoquée par cet excitant <sup>141</sup>. L'inhalation d'huiles essentielles peut induire des effets stimulants ou sédatifs chez la souris. La sédation est bénéfique selon le type d'anxiété à traiter. L'action sédatrice de la lavande est notamment due à sa grande richesse en esters monoterpéniques, et ceux-ci ont pour propriété d'être également anxiolytiques comme vu précédemment, en agissant sur les récepteurs opiacés et cholinergiques <sup>128</sup>. La camomille romaine est également très riche en esters monoterpéniques <sup>61,71,98,105</sup>, elle peut donc induire des effets similaires à la lavande.

b) *L'huile essentielle de camomille romaine et les terpènes*

*Les terpènes :*

Il a été démontré que les terpènes, composants de l'huile essentielle de camomille romaine, avaient une action sur les récepteurs GABAA et donc sur l'anxiété. 13 substances volatiles de la famille des terpénoïdes ont été testées en chromatographie gazeuse sur des ovocytes de xénope et des cellules rénales embryonnaires humaines afin de déterminer celles qui avaient la plus grande affinité avec les récepteurs GABAA. Après comparaison des structures chimiques, il est observé que l'action des substances modulatrices des récepteurs GABA et donc ici les terpènes ont des similitudes structurelles communes : un caractère bicyclique et un groupement hydroxyle. A l'inverse, presque toutes les substances n'ayant pas de potentiel modulateur ne contiennent pas de structure cyclique ou de groupement hydroxyle. Les terpènes, en modulant les récepteurs GABAA, ont ainsi des effets sédatifs et anxiolytiques <sup>142</sup>.

*Les monoterpènes :*

Les monoterpènes étant des terpènes, ils sont à l'origine des mêmes effets. L'inhalation d'une huile essentielle de sapin de Corée (*Abies Koreana*) composée de 60,93% de monoterpènes et notamment similaires à ceux de l'huile essentielle de camomille romaine (le d-limonène et l'alpha-pinène) est à l'origine d'une augmentation significative des ondes alpha. L'étude est portée sur 20 volontaires sains âgés entre 20 et 30 ans <sup>143</sup>. Comme il a été vu précédemment, un haut niveau d'ondes alpha a des effets anxiolytiques.

### *L'alpha-pinène :*

L'huile essentielle de camomille romaine est parasymphomimétique <sup>61</sup> : elle agit comme un cholinergique en favorisant l'action du système nerveux parasymphatique. L'alpha-pinène qu'elle contient est un cholinergique indirect, aussi appelé anticholinestérasique : il possède une action inhibitrice de l'acétylcholinestérase, enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine <sup>98</sup>. L'inhibition de la dégradation de ce neuromédiateur augmente donc ses taux. L'effet observé est une régulation du système nerveux parasymphatique à l'origine d'une relaxation.

Une étude réalisée sur des rats dépressifs étudie les effets de l'inhalation de l'huile essentielle de camomille romaine et de l'alpha-pinène sur une période de deux semaines. L'open field test et le test de nage forcée sont réalisés après la période de deux semaines pour évaluer les comportements anxieux. Les résultats montrent une diminution de ces comportements chez les rats dans les deux cas : suite à l'inhalation de l'huile essentielle de camomille romaine d'une part, et l'inhalation de l'alpha-pinène qu'elle contient d'autre part. La même étude révèle que ce composant augmente de 2,8 fois les taux de parvalbumine (PV), protéine présente dans les interneurons inhibiteurs GABAergiques <sup>144</sup>. L'augmentation du taux de PV est donc bénéfique sur la peur ressentie, qui est une réponse à l'anxiété vécue par les rats.

La même étude <sup>144</sup> a permis d'identifier 3 protéines de l'hippocampe et 4 du cortex préfrontal (2 régions liées à la pathogénèse de la dépression) impliquées dans la phosphorylation oxydative des mitochondries : le traitement par l'alpha-pinène augmente ces protéines, ayant un effet positif sur l'anxiété également.

### *Le d-limonène :*

Nous avons précédemment vu que le limonène contenu dans l'huile essentielle de camomille romaine avait des effets anxiolytiques par voie orale et systémique. Une étude révèle son efficacité par voie inhalée également. Une huile essentielle d'agrumes dont la composition en limonène est de 95,7% est inhalée par des rats avec pour molécule référente le diazépam. Les résultats de l'EEG démontrent un profil similaire à l'anxiolytique : les ondes alpha sont augmentées. De plus, l'huile essentielle d'agrumes a considérablement réduit la latence du sommeil paradoxal et augmenté le temps total et le nombre d'épisodes de ce sommeil <sup>145</sup>. Un

sommeil de qualité est inévitable pour palier à une anxiété. L'effet anxiolytique du limonène est prouvé par voie orale, systémique et inhalée.

La réalisation de ces études permet de prouver que l'huile essentielle possède bien des propriétés pharmacologiques en fonction de sa structure chimique, et qu'il ne s'agit pas simplement d'un mécanisme cognitif de transduction des odeurs comme nous aurions pu le supposer chez l'Homme.

## IV. Utilisations et limites

Dans cette dernière partie nous parlerons des doses à administrer et des dilutions à réaliser en fonction de la voie, du mode d'administration de l'huile essentielle ainsi que de la durée du traitement. Il sera étudié également la pharmacocinétique de l'huile essentielle depuis son absorption, encore une fois sous différentes voies, jusqu'à son élimination. La toxicité des huiles essentielles conditionne leur utilisation. Elle peut-être aiguë, chronique ou ne concerner que certains organes selon les composés. Nous détaillerons l'impact de ceux de l'huile essentielle de camomille romaine sur les organes. Ces observations nécessitent des précautions d'emploi et des recommandations que nous aborderons, avec la conduite à tenir en cas d'accident. Enfin, les études et recherches fournies pour l'élaboration de ce travail nous permettrons de synthétiser les différentes façons de conseiller l'huile essentielle de camomille romaine en tant que pharmacien d'officine pour le traitement de l'anxiété.

### A. Voies d'administrations et physio-pharmacologie

#### 1. Voies d'administrations

L'huile essentielle de camomille romaine peut agir sur l'organisme en pénétrant par voie orale, cutanée ou en inhalation <sup>61</sup>. Selon les voies d'administrations, les doses sont calculées en mg, mL ou en gouttes. Il faut savoir que 1 goutte flacon représente environ 40 mg d'huile essentielle, et que sa densité varie. Celle de l'huile essentielle de camomille romaine est d'environ 0,9 (la moyenne de densité des huiles essentielles est de 0,92) <sup>61</sup>. Selon le type de compte-gouttes et la

densité, la correspondance entre le volume et le nombre de gouttes est variable : 1 mL est équivalent à entre 15 et 30 gouttes <sup>98</sup>.

a) *La voie orale*

L'huile essentielle va jusqu'aux organes cibles en passant par la circulation sanguine. Sans avis médical, on préconise de ne pas dépasser 6 gouttes d'huile essentielle par jour, soit 1 à 3 gouttes par prise pour les huiles essentielles non irritantes. La dose thérapeutique usuelle adulte pouvant être prescrite est de 10 mg d'huile essentielle par kilos par jour en 3 prises. Pour un adulte de 60 kg, cela revient à 10 mg x 60 kg soit 600 mg par jour. En prenant la correspondance d'1 goutte pour 40 mg, la posologie est donc de 600 mg / 40 mg soit 15 gouttes pour une dose thérapeutique usuelle.

L'utilisation doit être ponctuelle ou en cure de 3 semaines maximum suivie d'une semaine de pause permettant une fenêtre thérapeutique. Les huiles essentielles peuvent être prises pures en voie sublinguale (sauf si elles sont irritantes), déposées sur un comprimé neutre de lactose à avaler ou sur un sucre, incorporées dans des gélules ou en soluté, sirop ou solution huileuse <sup>61,71</sup>.

L'utilisation de l'huile essentielle de camomille romaine par voie orale diluée est exceptionnelle et le traitement ne doit pas excéder 10 jours <sup>98</sup>.

b) *La voie cutanée*

Cet usage externe est idéal en pratique quotidienne. C'est pour cette interface que les quantités administrées sont les plus importantes. Ici aussi, la circulation sanguine transporte l'huile essentielle jusqu'aux organes cibles. Il faut donc être vigilant à la toxicité systémique. La pénétration se fait en quelques minutes, le temps de résorption varie. L'huile essentielle est appliquée pure ou diluée dans de l'huile végétale, de l'ordre de quelques gouttes une à plusieurs fois par jour. Plusieurs moyens d'applications existent :

- L'onction simple : sur les parties du corps à traiter, diluée. Pour agir sur le système nerveux et procurer une action apaisante, l'application se fait le long de la colonne vertébrale. Pour apaiser l'anxiété en régulant l'activité sympathique par les esters,

l'onction est réalisée au niveau du plexus solaire, zone constituée de nombreux nerfs et vaisseaux sanguins.

- La perfusion aromatique : pure, sur la face interne des poignets, au niveau du pli du coude ou du creux poplité. La peau étant fine, la pénétration dans la circulation sanguine est très rapide.
- L'embaumement vivant : cette pratique se fait sous le contrôle médical d'un aromathérapeute. L'application de l'huile essentielle est pure, sur tout le corps sauf le visage, les muqueuses, la région ano-génitale. Environ 20 mL sont appliqués en une seule fois.

En pratique, une préparation pour un usage cosmétique contient 1 à 3% de l'huile essentielle, 5 à 10% pour un usage permettant une action musculaire et 40 à 50% pour une action antiseptique et antifongique. Pour se soigner, le pourcentage d'huile essentielle est souvent compris entre 5 et 30% <sup>61,71,98</sup>.

Les références étudiées nous ont permis de confirmer que l'huile essentielle de camomille romaine peut s'utiliser en voie cutanée diluée et en onction simple sous forme de massage thérapeutique <sup>98,114-116</sup>.

### c) *La voie inhalée*

Les actifs volatils se retrouvent au niveau de l'épithélium olfactif puis se dirigent vers le cerveau de l'olfaction (cerveau limbique). La diffusion atmosphérique peut se faire par un diffuseur d'huiles essentielles (maximum 1 h par jour), et l'inhalation peut être directe, ou via un aérosol. L'aérosol permet une grande rapidité d'action. Il peut être pneumatique (permettant de former des gouttelettes très fines allant jusqu'aux voies pulmonaires profondes) ou ultrasonique (favorise la pénétration dans les cavités nasales et sinusales). Les doses d'huiles essentielles sont généralement de 1 à 3 mL lors d'une séance d'aérosol de 15 à 30 mn, pouvant aller jusqu'à 20 mL avec certains types d'aérosols. L'inhalation humide consiste à inhaler les vapeurs dégagées par quelques gouttes d'huiles essentielles dispersées dans l'eau chaude (et non bouillante pour ne pas dénaturer les molécules actives de l'huile essentielle). Les huiles pénètrent dans les poumons, la muqueuse nasale et bronchique permet une pénétration

sanguine. L'inhalation sèche consiste à inspirer des gouttes d'huile essentielle déposées directement sur un mouchoir ou dans un stick inhaler. Cela stimule les récepteurs olfactifs et transmet l'information au système nerveux <sup>61,71,98</sup>.

D'après les sources évoquées dans ce travail, l'huile essentielle de camomille romaine s'utilise couramment en inhalation sèche, humide (notamment déposée sur des pierres aromatiques ou par inhalation des vapeurs) <sup>98,122–124,126,127,146</sup> et en diffusion <sup>98,138</sup>.

## 2. Pharmacocinétique

### a) Absorption

Elle peut se faire par la voie orale, cutanée ou respiratoire. La biodisponibilité (quantité qui atteint la circulation sanguine) dépend de la voie d'administration et de paramètres telles que le poids moléculaire (l'absorption est facilitée s'il est faible), le caractère lipophile ou hydrophile des molécules, les caractéristiques des membranes cellulaires (surface d'échange), les caractéristiques du transport, le temps de contact.

- La voie orale permet une précision de dosage. L'absorption se fait tout d'abord au sein de la muqueuse buccale, puis au niveau de l'estomac et l'intestin <sup>147</sup>. Cette absorption intestinale requiert un passage de la barrière gastro-intestinale, membrane formée d'une bicouche lipidique, qui nécessite la dissolution préalable de l'huile essentielle dans le tractus digestif pour lui permettre d'acquérir un caractère hydrosoluble. La biodisponibilité de l'huile essentielle est donc modifiée <sup>148</sup>.
- La voie cutanée permet une absorption rapide, qui implique une phase de pénétration et de résorption, variable selon les molécules. L'activité est topique et systémique <sup>147</sup>. Il est étudié et démontré l'influence réelle du site d'application sur la perméabilité d'une huile essentielle de rose : celle-ci dépend de la structure de chaque molécule de l'huile et elle est différente selon le site d'application <sup>149</sup>. L'alpha-pinène contenu dans l'huile essentielle de camomille romaine a un temps de résorption cutané d'environ 20 mn <sup>71</sup>. Le d-limonène atteint une concentration maximale en 10 mn après application <sup>150</sup>.

- La voie respiratoire permet aux molécules d'atteindre l'épithélium alvéolaire. Elle possède une grande surface d'échange et une vascularisation importante <sup>147</sup>. Elle est très utilisée dans les affections ORL <sup>151</sup>. Une étude démontre l'efficacité de cette voie d'administration : l'absorption relative (l'écart entre l'air inhalé et expiré) de l'alpha-pinène est de 60% et l'absorption totale augmente linéairement avec l'augmentation de l'exposition <sup>152</sup>.

#### b) *Distribution*

Cette étape est peu documentée. La distribution tissulaire dépend des caractéristiques des molécules, leur fraction libre, la liaison aux protéines plasmatiques et également des organes : plus un organe est vascularisé, plus les molécules s'y distribuent <sup>147</sup>. Liposolubles, les molécules des huiles essentielles se retrouvent dans la circulation sanguine après leur absorption à travers la peau sans passer par le tractus digestif et donc sans subir de modification <sup>148</sup>. Lipophiles également, les molécules peuvent passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui se situe entre la circulation sanguine et le système nerveux central, après inhalation. Ainsi elles se concentrent dans le cerveau, permettant une action très rapide. Cette voie de distribution est observée au cours d'une étude sur l'action des huiles essentielles et de certaines molécules telles que le pinène sur les récepteurs GABA <sup>153</sup>.

#### c) *Biotransformation*

La métabolisation ou biotransformation rend les molécules plus hydrophiles, permettant par la suite l'élimination rénale. Le métabolite est rendu inactif ou plus actif : dans ce cas, il est responsable de l'activité et peut devenir toxique.

Le premier passage dépend de la voie d'administration :

- Hépatique après absorption des huiles essentielles par voie orale. Le foie est l'organe principal permettant la biotransformation des molécules.
- Pulmonaire après administration des huiles essentielle par voie respiratoire

Les réactions de biotransformation sont majoritairement hépatiques et intestinales, et peuvent être également pulmonaires, rénales, plasmatiques. 2 phases caractérisent la biotransformation (Figure 19). Les réactions de phase 1 impliquent des mécanismes d'oxydations, de réductions, d'hydrolyses par des enzymes telles que les monoamines oxydases (MAO) ou les cytochromes P450 (CYPs) <sup>133,147,148,154</sup>. Ces dernières permettent de métaboliser par exemple le limonène contenu dans l'huile essentielle de camomille romaine <sup>155</sup>. Les réactions de phase 2 concernent la conjugaison, aboutissant à la formation de molécules hydrosolubles <sup>133,147,148</sup>.

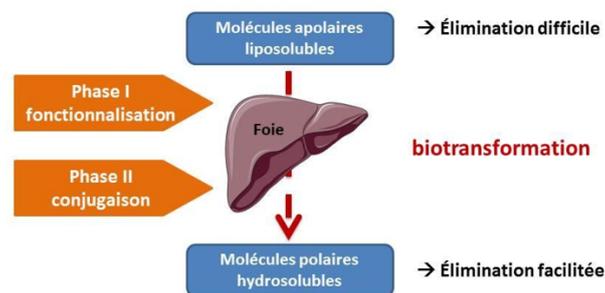


Figure 21 - Schéma général d'une biotransformation <sup>154</sup>

#### d) Élimination

L'organe majoritaire pour cette étape est le rein. L'élimination peut aussi se faire via les poumons, le foie ou la peau. Sa vitesse, rapide pour la majorité des composés, est caractérisée par la demi-vie : c'est le temps pour que la moitié de la substance soit éliminée. L'huile essentielle peut être excrétée par le rein directement ou nécessiter d'être transformée en métabolites hydrosolubles pour être éliminée <sup>133,147,148</sup>.

## B. Toxicité et précautions d'emploi

### 1. Toxicité

Les huiles essentielles sont rapidement absorbées dans le sang après ingestion, distribuées dans l'organisme et éliminées rapidement. La toxicité peut être immédiate, dès les premières utilisations de l'huile essentielle, on parle de toxicité aiguë. Lorsqu'elle apparaît après plusieurs jours ou semaines d'utilisation, la toxicité est chronique. Certains facteurs peuvent faire varier

la toxicité : un terrain allergique, une fragilité cutanée, la quantité d'huile utilisée, la durée ou la voie d'administration.

a) *Toxicité orale aiguë :*

Pour indiquer quantitativement la toxicité d'une substance, on se réfère à la dose létale médiane (DL50) ou la concentration létale médiane (CL50) : il s'agit de la dose de substance (en milligrammes ou grammes de matière active par kilogramme d'animal) ingérée induisant la mort de 50% de la population. Les animaux testés sont le plus souvent des rats ou des souris et la valeur varie selon la morphologie des individus. Plus la DL50 est faible, plus la substance est toxique. Cette dose létale médiane est évaluée pour l'huile essentielle ou pour ses constituants.

Les huiles essentielles sont classées en 4 groupes selon leur toxicité :

- Groupe A :  $DL50 < 1 \text{ g/kg}$ . Les huiles essentielles de ce groupe ne sont pas utilisées en aromathérapie. Dans ce groupe figurent l'huile essentielle de Boldo (*Pneumus boldus*) (DL50 de 0,13 g/kg), de chénopode (*Chenopodium ambrosioides*), d'armoise blanche (*Artemisia herba alba*), toutes les 3 neurotoxiques.
- Groupe B :  $1 \text{ g/kg} < DL50 < 2 \text{ g/kg}$ . On peut utiliser les huiles essentielles de ce groupe en évitant la voie orale. L'huile essentielle de tea-tree (*Melaleuca alternifolia*), myrrhe (*Commiphora myrrha*), basilic (*Ocimum basilicum*), et estragon (*Artemisia dracunculus*) font parties de ce groupe. Il faut être particulièrement vigilant avec l'utilisation de ces huiles, leur usage peut devenir risqué.
- Groupe C :  $2 \text{ g/kg} < DL50 < 5 \text{ g/kg}$ . L'huile essentielle d'anis vert (*Pimpinella anisum*), et de giroflier (*Eugenia caryophyllata*) font parties de ce groupe.
- Groupe D :  $DL50 > 5 \text{ g/kg}$ . Sont concernées par cette valeur les huiles essentielles de camomille (*Chamomilla recutita*, *Chamaemelum nobile*), vétiver (*Vetiveria zizanoïdes*), lavande fine (*Lavandula officinalis*), marjolaine à coquilles (*Origanum majorana*).

Les huiles essentielles de ces deux derniers groupes ne présentent pas de toxicité particulière.

La DL100 correspond à la dose létale : elle cause la mort de 100% des individus.

Connaitre la DL50 de chaque composé d'une huile essentielle permet d'avoir une idée de sa toxicité aiguë. Cependant, l'huile essentielle étant un mélange de composés, ils peuvent avoir une synergie d'action et de toxicité.

#### *DL50 et DL100 de l'alpha-pinène*

La DL50 de l'alpha-pinène varie selon les sources. On retrouve plusieurs valeurs par voie orale pour le rat : 1,68 g/kg<sup>98</sup>, entre 0,3 et 2 g/kg<sup>156</sup>, ou encore 3,7 g/kg<sup>157</sup>. Concernant la toxicité humaine, l'essence de térébenthine est souvent étudiée car elle contient entre 58 à 65% d'alpha-pinène : 15 mL ont causé la mort d'un enfant, alors que d'autres ont survécu jusqu'à des ingestions de presque 90 mL (3 once liquide oz.). Chez l'adulte, la dose létale moyenne (DL100) de l'alpha-pinène est estimée entre 115 et 175 mL environ (entre 4 et 6 oz.)<sup>158</sup>. Une autre source référence une dose fatale d'environ 180 g d'essence de térébenthine<sup>159</sup>. Ces données permettent d'évaluer la toxicité de ce composé pur et de faire une estimation de la toxicité de l'huile essentielle de camomille romaine, sachant qu'elle contient entre 1 et 10% d'alpha-pinène. En prenant une DL100 de 115 mL avec une concentration à 10% d'alpha-pinène, il faudrait ingérer 1,150 L d'huile essentielle de camomille romaine pour atteindre la dose létale.

#### *La DL 50 du limonène*

Autre composé allergisant contenu dans l'huile essentielle, sa DL50 est de 4,4 g/L par voie orale pour le rat<sup>106</sup>. Une autre source réfère une DL50 à 5 g/kg<sup>160</sup>. Des recherches effectuées permettent de conclure à une DL50 chez la souris de 5,6 à 6,6 g/kg par voie orale<sup>161</sup>. Cependant, plusieurs études sur la toxicité systémique du limonène chez l'homme permettent de la considérer comme faible<sup>162</sup>.

#### *L'huile essentielle de camomille romaine*

Sa DL50 est supérieure à 5 g/kg par voie orale. L'emploi de cette huile essentielle par voie interne est admis pour être sûr<sup>61,106</sup>.

Les valeurs de DL50 trouvées concernent le plus souvent des animaux. Les études sur l'Homme sont peu nombreuses et infructueuses. La DL50 n'est donc pas à interpréter sans précaution :

des observations cliniques chez l'Homme ont révélé des intoxications aiguës même avec une valeur de DL50 élevée <sup>163</sup>. Prenons l'exemple de la sauge officinale (*salvia officinalis*), dont la DL50 est de 2,6 g/kg chez le rat, sa composition riche en thuyone, composé responsable de convulsions et d'épilepsie lors d'un surdosage, nécessite une délivrance réservée au pharmacien.

La valeur de la DL50 varie selon l'espèce étudiée, les différents laboratoires ou encore la voie d'administration. Il faut également toujours garder à l'esprit que cette valeur ne donne pas d'information sur la toxicité chronique ni sur le risque lors de l'utilisation pendant la grossesse.

b) *Toxicité dermique aiguë :*

La toxicité peut être de contact mais également interne une fois que l'huile essentielle est absorbée par la peau et qu'elle passe dans le sang : elle est donc systémique. C'est le même principe que la toxicité aiguë par voie orale, son évaluation se fait par la mesure de la DL50. Elle dépend de la capacité de l'huile essentielle à traverser la peau et de sa toxicité. Les tests sont effectués sur des lapins. Leur peau ayant une capacité d'absorption plus importante que celle de l'homme, les résultats sont peu exploitables. Cependant, le passage systémique d'une huile essentielle est facile et est d'autant plus important que la zone d'application est grande.

La DL50 de l'alpha pinène pour le rat est supérieure à 5 g/kg <sup>156</sup>. Une étude sur des lapins retrouve la même valeur <sup>157</sup>. La DL50 du limonène est de 5 g/l pour le lapin <sup>106,160</sup>. La DL50 de la camomille romaine est supérieure à 5 g/kg pour le lapin <sup>61,106</sup>.

Concernant l'huile essentielle de camomille romaine, un test a été réalisé sur 50 volontaires italiens avec une application de l'huile pure sous un patch occlusif pendant 48 h, aucune réaction n'est observée <sup>146</sup>. Cette huile essentielle est réputée pour être sans danger en application sur la peau ou diluée sur les muqueuses <sup>61</sup>.

c) *Toxicité chronique*

Lorsque l'on utilise fréquemment une huile essentielle, par voie orale ou cutanée, une toxicité chronique peut apparaître. Des facteurs conditionnent cette toxicité : la surface d'application, la voie d'administration, la dose, la fréquence, la durée d'utilisation. La toxicité chronique est

déterminée par la Dose Maximale Tolérée (DMT) qui correspond à la dose la plus élevée pouvant être administrée de façon répétitive sans induire d'altérations considérables et sans risque. Le lien entre toxicité chronique et les symptômes évoqués est parfois difficile à établir, car il faut mettre en relation l'utilisation régulière de la substance en petite quantité avec l'effet indésirable, pouvant être un symptôme mineur et non spécifique (céphalée, nausée, éruptions cutanées) <sup>98</sup>.

Toxicité aiguë et chronique sont liées : l'utilisation à petite dose mais répétée d'une huile essentielle ayant une toxicité aiguë peut entraîner une toxicité chronique par accumulation dans les tissus et notamment dans les tissus adipeux. Une étude sur la toxicité de certaines huiles essentielles révèle un effet toxique cumulatif de l'huile essentielle d'hysope (*hysopus officinalis*) et de thuya (*thuya occidentalis*) : une femme prenant pendant 5 jours l'huile essentielle de thuya sans ressentir d'effet indésirable, a présenté des convulsions au 5<sup>ème</sup> jour <sup>164</sup>.

Pour l'huile essentielle de camomille romaine, il n'a pas été trouvé de toxicité chronique.

#### d) *La toxicité des composants sur les organes*

En fonction de la composition chimique et de leur richesse en composés polyinsaturés (plus toxiques que les autres)<sup>163</sup> les huiles essentielles exercent des effets néfastes sur différents organes, en fonction de leur voie d'administration, de la dose, du lieu d'application. La sensibilité et le profil de l'individu joue également un rôle : le poids, l'âge, et l'état physiopathologique sont des facteurs de variabilité interindividuelle.

La toxicité de l'huile essentielle de camomille romaine peut se faire, en fonction de ses composants <sup>165</sup> :

##### *Au niveau cutané*

De façon générale les terpènes sont dermocaustiques : ils peuvent entraîner des irritations cutanées <sup>61,71</sup>. L'alpha-pinène peut être responsable d'érythème, sensation de chaleur et prurit. Il peut être également responsable de dermatite de contact lors d'une allergie <sup>98</sup>.

Le d-limonène est l'une des molécules les plus allergisantes et responsable de symptômes similaires à ceux de l'alpha-pinène <sup>166</sup>. Plusieurs études sont à l'appui : un volontaire révèle un gonflement, une démangeaison, des brûlures et rougeurs après avoir exposé pendant 2 h sa main au limonène. 6 h après l'exposition le patient a développé un purpura qui a perduré plusieurs semaines <sup>167</sup>. Une autre étude portée sur 4731 patients dans 13 services de dermatologie du Royaume-Uni montre un taux significatif d'allergies cutanées au limonène ainsi qu'un taux élevé de réactions irritantes, surtout dans sa forme oxydée et au niveau du visage et des mains <sup>168</sup>. Cette observation est appuyée par une recherche sur la toxicité des composants de Myoga (une espèce de gingembre japonais), qui révèle la forme oxydée du limonène comme un sensibilisant cutané extrême <sup>169</sup>.

Les lactones sont responsables également d'allergies par voie cutanée <sup>129,170</sup>.

Les aldéhydes sont dermocaustiques et irritent les muqueuses <sup>71</sup>.

Utilisée pure, l'huile essentielle de camomille romaine est modérément irritante chez le lapin et ne l'est pas chez la souris. Elle a également été testée à une concentration de 4% sur un groupe de 25 volontaires. Il n'a été observé ni irritation, ni sensibilisation <sup>171</sup>. Elle n'est pas photosensibilisante <sup>146</sup>.

#### *Au niveau rénal*

Les monoterpènes (et notamment l'alpha-pinène) peuvent entraîner une inflammation rénale lorsqu'ils sont utilisés de façon prolongée. Il faut donc être particulièrement vigilant lors de son utilisation par voie orale de façon prolongée et en cas de surdosage <sup>61,71,98</sup>.

#### *Au niveau du système nerveux*

Un surdosage par voie orale de l'huile essentielle de camomille romaine peut entraîner une crise d'épilepsie due aux cétones (pinocarvone) aux carbures monoterpéniques (limonène, alpha-pinène) et aux lactones (3-deshydronobiline). Ces composants sont responsables également de dépression centrale (du fait de l'action sur les interneurons inhibiteurs GABA <sup>98</sup>). Ils ont un potentiel neurotoxique : ils entraînent des convulsions par dégradation du tissu neuronal. A doses très élevées, les cétones vont jusqu'à entraîner un coma et un décès rapide <sup>71,98,164</sup>.

*Au niveau hormonal*

Les cétones et lactones sont pourvues d'une action abortive <sup>71,129</sup>.

## 2. Précautions d'emploi

### a) *Contre-indications*

- L'alpha-pinène est contre-indiqué chez les asthmatiques allergiques, il peut déclencher une crise d'asthme. Il est recommandé de ne pas l'utiliser chez l'enfant de moins de 7 ans en raison de son risque épileptogène.
- Les cétones et les lactones ayant un effet abortif et neurotoxique, la vigilance doit être accrue et surtout chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant de moins de 10 ans.
- L'utilisation d'une huile essentielle par voie oculaire, intramusculaire ou intraveineuse est formellement contre-indiquée. Il ne faut pas l'utiliser pure dans la voie auriculaire, nasale, sur les zones ano-génitales ni sur les muqueuses.
- En cas d'allergies et surtout respiratoires, l'utilisation d'aérosols d'huiles essentielles est formellement contre-indiquée.
- L'utilisation d'huiles essentielles est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, car le rein est très sollicité pour leur élimination.
- Certaines pathologies contre-indiquent la voie orale diluée : les ulcères gastroduodénaux, les gastrites, les reflux gastro-œsophagiens, les irritations du colon.

L'huile essentielle de camomille romaine n'a aucune contre-indications connue aux doses physiologiques. Sûre d'emploi sur la peau et les muqueuses, à condition d'être diluée, et par voie interne, elle est utilisable notamment pour la population pédiatrique <sup>61</sup>. Une étude portant sur des mères en salles d'accouchement administre l'huile essentielle de camomille romaine diluée dans une huile végétale à celles souffrant d'anxiété et ayant des allergies multiples, par

sa réputation pour être très sûre d'utilisation : elle est donc utilisable également chez les femmes enceintes <sup>110</sup>.

Cependant par mesure de précaution si on se réfère uniquement à ses composés (en quantité assez faible pour ne pas entraîner de risque significatif) on peut cependant préconiser de ne pas la consommer en cas d'asthme allergique, d'antécédent de convulsions ou d'épilepsie, chez l'enfant de moins de 7 ans, en cas d'insuffisance rénale et pendant la grossesse et l'allaitement <sup>61,71,98</sup>.

## b) *Recommandations*

Il n'est pas recommandé d'appliquer une huile essentielle non diluée sur une peau saine, et lorsque la peau est lésée ou enflammée, l'huile essentielle peut la fragiliser encore plus et la peau fragile étant plus perméable et plus sensible, la quantité d'huile essentielle absorbée est plus importante <sup>172</sup>.

Le limonène et l'alpha-pinène sont des composés fort allergisants. En cas de terrain allergique, l'aromathérapie est déconseillée. Il est recommandé d'effectuer un test cutané avant l'utilisation d'une huile essentielle. En pratique, cela consiste à diluer l'huile essentielle dans une huile végétale (et non dans l'eau, l'huile essentielle n'étant pas hydrosoluble) en doublant la dose par rapport à celle qu'on envisage d'utiliser. On applique le mélange sur l'avant-bras et le test est à répéter 2 fois. Si aucune réaction n'apparaît, il n'y a pas d'allergie immédiate. En revanche si un érythème apparaît, un prurit ou une manifestation traduisant une irritation ou une allergie, cela contre-indique l'utilisation de l'huile essentielle. Il faut laver la peau avec du savon, la sécher à l'air libre et appliquer une crème adoucissante si besoin <sup>98</sup>.

Lors de diffusion atmosphérique, l'huile essentielle doit être à froid pour ne pas être altérée et dénaturée. Chauffées au-delà de 50 °C, les huiles essentielles peuvent dégager des composés nocifs. La diffusion ne doit pas être continue ni excéder 1 h par jour au total <sup>61</sup>.

L'utilisation des huiles essentielles chez la femme enceinte n'est pas formellement contre-indiquée mais par précaution il est préférable de les éviter pendant toute la durée de la grossesse, de l'allaitement, en cas d'antécédent de convulsions, d'épilepsie et chez l'enfant de moins de 7 ans, que ce soit par voie orale, cutanée et en inhalation humide. La diffusion atmosphérique et

les inhalations sèches sont possibles. Il ne faut pas laisser un flacon d'huile essentielle à la portée des enfants <sup>61,98</sup>.

L'utilisation des huiles essentielles n'est pas sans risque, il faut l'adapter en fonction du profil du patient en tenant compte de son âge et de ses comorbidités.

### c) *Conduite à tenir en cas d'accident*

Lors d'une ingestion en grande quantité par voie orale, il faut, par précaution, contacter le centre antipoison le plus proche et indiquer en nom latin l'huile essentielle ingérée. Il ne faut pas faire vomir ni boire de l'eau mais il est possible de rincer la bouche. Certaines sources préconisent d'ingérer 1 à 3 cuillères à soupe d'une huile végétale alimentaire permettant de diluer l'huile essentielle. Si des symptômes particuliers sont observés (nausées, vomissements, vertiges), un lavage d'estomac peut être réalisé à l'hôpital.

Lors de projection dans les yeux, il faut rincer l'œil le plus rapidement possible pendant plusieurs minutes. Il est possible, selon les sources, de les imbiber avec un coton d'huile végétale pour diluer l'huile essentielle, limiter sa toxicité, l'irritation et la brûlure.

Lors d'une réaction après application cutanée, il faut rincer abondamment, éponger avec un papier absorbant et appliquer un corps gras comme une huile végétale.

Lors d'inhalations, il faut faire respirer de l'air frais à la victime.

Dans tous les cas, si des symptômes persistent, un avis médical est indispensable. <sup>71,173</sup>

## C. *Conseil à l'officine*

De nos jours, les patients sont de plus en plus nombreux à venir solliciter l'aide du pharmacien d'officine pour des conseils en aromathérapie. L'analyse de nombreuses études dans le cadre de la rédaction de cette thèse, appuyées par des sources littéraires a permis de révéler l'efficacité de l'huile essentielle de camomille romaine en clinique pour soigner l'anxiété. Ainsi, lors d'un conseil à l'officine, nous pouvons couramment la conseiller en application cutanée diluée, en

massage, en diffusion, ou encore inhalée, et seule ou en association avec d'autres huiles. En tant que pharmacien il est possible de conseiller l'huile essentielle de camomille romaine lors de période anxieuse mais également lors de choc nerveux, crises d'angoisses, de stress ou d'insomnies liées à cet état psychique perturbé <sup>61,71,98,174</sup>. Il est important lors de la délivrance de rappeler la correspondance entre le volume, le nombre de gouttes et le poids des huiles essentielles (1 goutte flacon représente environ 40 mg d'huile essentielle et 1mL est équivalent à entre 15 et 30 gouttes).

### 1. Conseiller la voie cutanée

Elle permet une application quotidienne, douce et cumule des effets directs en passant à travers la peau à des effets olfactifs.

*Seule, diluée dans une huile végétale*

L'essai sur 103 patients cancéreux évoqué dans la partie études cliniques nous permet de pouvoir délivrer à ces patients fragiles souffrant d'anxiété l'huile essentielle de camomille romaine à diluer dans de l'huile de massage. Il est possible de réaliser un massage par semaine pendant une période de 3 semaines <sup>114</sup>. L'huile essentielle peut être diluée à 1% dans de l'huile d'amande douce selon une autre étude, qui confirme la thérapie d'un massage par semaine pendant une durée de 3 semaines <sup>115</sup>. Une dernière étude aborde une localisation efficace et possible : des patients atteints de tumeur au cerveau peuvent également bénéficier de ce type de massage, au niveau du cou, du pied ou de l'épaule <sup>116</sup>.

Des références littéraires confirment cette utilisation à des dilutions différentes : nous pouvons conseiller de mélanger 2 gouttes d'huile essentielle de camomille romaine avec 2 gouttes d'huile végétale et de masser le plexus solaire ou la colonne vertébrale avec ce mélange 2 fois par jour <sup>174,175</sup>. L'huile essentielle de camomille romaine peut même être utilisée en cas de hoquet, une contraction spasmodique de cause indéterminée, et nous avons vu précédemment que les spasmes pouvaient être des manifestations anxieuses <sup>2</sup>. Pour cet exemple, à partir de 7 ans le pharmacien peut préconiser 3 gouttes à compléter avec de l'huile végétale à 5 mL, puis 5 gouttes de 10 à 15 ans et 15 gouttes pour un adulte. Le tout est à appliquer au niveau du haut de l'abdomen plusieurs fois jusqu'à l'arrêt du hoquet <sup>98</sup>.

*En mélange avec d'autres huiles essentielles, diluées dans une huile végétale*

Il est également possible d'associer l'huile essentielle de camomille romaine, en synergie avec d'autres huiles essentielles permettant de compléter son action. Une des études abordées précédemment prouve son efficacité dans l'anxiété en dilution avec 3 autres huiles essentielles. La formule générale étant la lavande, la camomille, le romarin et le citron avec un rapport de 4 : 3 : 2 : 1, le tout dilué dans l'huile végétale de jojoba à 3% <sup>113</sup>.

D'autres formules sont conseillées dans un livre d'aromathérapie : 1,5 mL de l'huile essentielle de camomille romaine diluée avec une autre telle que celle de camphrier et linalol (*Cinnamomum camphora*) (1mL), le tout dans de l'huile végétale jusqu'à 25 mL. Un autre mélange associe à la même proportion d'huile végétale l'huile essentielle de camomille romaine (1 mL) avec celle d'ylang-ylang (*Cananga odorata*) (0,5 mL) et de lemongrass (*Cymbopogon citratus*) ou de litsée citronnée (1 mL). Le mélange peut s'appliquer plusieurs fois par jour. Enfin, un autre mélange associe des huiles essentielles pures lors d'une montée d'angoisse : une goutte d'huile essentielle de camomille romaine, une de celle de lavande fine et une de petit grain bigaradier (*Citrus aurantium*). Le tout peut être appliqué sur les poignets <sup>98</sup>.

## 2. Conseiller la voie inhalée

Cette voie permet une action rapidement efficace.

*Seule, diluée dans une huile végétale*

Une étude évoquée dans ce travail sur plus de 8 000 mères enceintes associant la voie cutanée et l'inhalation avec de l'huile essentielle de camomille romaine nous permet de pouvoir conseiller cette huile essentielle diluée dans une huile de support à des patients et notamment à des femmes enceintes <sup>123</sup>. Toutefois, les dilutions ne sont pas précisées, mais nous pouvons en théorie la conseiller diluée à 1% comme l'évoque une autre étude qui ne traite que d'une application cutanée <sup>115</sup>.

### *Seule, non diluée*

22 sujets testés ont constaté une humeur plus positive lors de l'inhalation de l'huile essentielle de camomille romaine seule, réduisant ainsi l'anxiété, ce qui permet au pharmacien de confirmer son efficacité pure <sup>124</sup>.

Des sources littéraires confirment qu'il est possible d'inhaler directement le flacon à partir de 3 ans lors de sentiment d'anxiété ou de montée d'angoisse importante. Pour plus de praticité, le pharmacien peut préconiser au patient de déposer quelques gouttes d'huiles essentielle sur un mouchoir ou dans un stick inhalateur d'huile essentielle et de le respirer 2 à 3 fois par jour, quand il en ressent le besoin <sup>98,128</sup>. L'inhalation humide par les vapeurs a prouvé son efficacité lors d'une étude évoquée <sup>127</sup> et peut se faire selon les sources littéraires au moment du coucher ou dans la journée en cas de stress, avec 2 à 3 gouttes d'huile essentielle de camomille dans l'eau chaude. Ces 2 types d'inhalations permettent une action flash : puissante mais courte. La diffusion dans un diffuseur est également possible, pour une action plus douce et prolongée <sup>98,128</sup>.

### *En mélange avec d'autres huiles essentielles*

Si le pharmacien travaille avec le laboratoire concerné, il peut conseiller le mélange appelé « Puresentielle sommeil-détente », composé de 12 huiles essentielles dont celle de camomille romaine. Une étude détaillée dans la partie clinique révèle une amélioration de la qualité et du temps de sommeil dès 2 semaines d'utilisation, le soir au moment du coucher. Nous avons vu également que le sommeil joue un rôle majeur dans la régulation de l'anxiété <sup>125</sup>.

D'autres sources conseillent l'huile essentielle de camomille romaine à diffuser en mélange pour palier l'anxiété. Il est possible de l'associer, à une dose de 3ml, avec celle de lavande fine (4 mL) et de listée citronnée (3 mL) <sup>98,128</sup>.

D'après une étude évoquée précédemment sur 56 patients, nous pouvons aussi conseiller un mélange composé d'huile essentielle de lavande, camomille romaine et néroli avec un rapport de 6 : 2 : 0,5 à inhaler directement <sup>122</sup>.

### 3. Conseiller la voie orale

Elle n'est pas à conseiller en priorité selon de nombreuses sources et est très peu documentée. Selon différentes sources la voie orale reste cependant possible diluée : le pharmacien préconise

de diluer 2 gouttes d'huile essentielle de camomille romaine dans du miel, sur un sucre ou un comprimé neutre, 3 fois par jour lorsque le sujet en ressent le besoin <sup>174,175</sup>. La durée du traitement ne doit pas excéder 10 jours <sup>98</sup>.

## Conclusion

Au quotidien, le pharmacien est confronté à des discours anxiogènes venant de patients de tout âge, tout niveau social confondu et parfois inconscients de leur trouble.

Le retour aux méthodes naturelles est en pleine expansion. L'intérêt de la population pour soigner les maux du quotidien avec les huiles essentielles est grandissant. Les propriétés de l'huile essentielle de camomille romaine ont été prouvées lors de nombreuses études et lui attribuent entre autres des qualités anxiolytiques non négligeables. Son utilisation dans le respect des recommandations et des limites se révèle être une perspective de traitement de l'anxiété intéressante.

Ce travail nous a permis d'évaluer l'efficacité de l'huile essentielle de camomille romaine dans le traitement de l'anxiété, selon différentes voies d'administration. Son utilisation par voie orale doit être exceptionnelle, cependant l'inhalation et l'application en massage se révèlent être très efficaces. Nous avons pu recenser les mécanismes d'actions de ses composés ayant des propriétés anxiolytiques.

Traiter l'anxiété par l'huile essentielle de camomille romaine se révèle être une alternative envisageable et efficace mais non sans risque. Bien que cette huile essentielle n'ait pas de toxicité connue comparativement à d'autres, une utilisation hors des recommandations ou chez une population non adaptée peut se révéler dangereuse. Il convient au pharmacien de souligner l'importance du respect des précautions d'emploi et d'être toujours vigilant face à une réaction potentielle.

L'efficacité de l'aromathérapie est réelle, tant dans le domaine du bien-être qu'en thérapeutique. L'utilisation des huiles essentielles permet aux médecines naturelles d'envisager une nouvelle voie thérapeutique dans de nombreux domaines, pour un grand nombre de pathologies et notamment à des fins anxiolytiques. Les connaissances sur l'aromathérapie devraient s'élargir dans les années à venir et lui permettre d'être une alternative à de nombreux traitements allopathiques.

## Annexe 1 : Questionnaire d'anxiété état de Spielberger <sup>176</sup>

1	Je me sens calme	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
2	Je me sens sûr de moi	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
3	Je suis tendu	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
4	Je me sens contraint	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup

Questionnaire d'anxiété Etat de Spielberger

[www.irbms.com](http://www.irbms.com)

5	Je me sens à mon aise	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
6	Je me sens bouleversé	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
7	Je m'inquiète à l'idée de malheurs possibles	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
8	Je me sens satisfait	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
9	J'ai peur	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
10	Je me sens bien	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
11	J'ai confiance en moi	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
12	Je me sens nerveux	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
13	Je suis agité	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
14	Je me sens indécis	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
15	Je suis détendu	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
16	Je suis content	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
17	Je suis inquiet	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
18	Je me sens troublé	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
19	Je me sens stable	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup
20	Je me sens dans de bonnes dispositions	Pas du tout	Un peu	Modéré ment	Beaucoup

## Annexe 2 : Questionnaire d'anxiété générale de Spielberger <sup>177</sup>

1	Je me sens dans de bonnes dispositions	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
2	Je me sens nerveux et agité	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
3	Je suis content de moi	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
4	Je voudrais être aussi heureux que les autres semblent l'être	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
5	Je me sens un raté	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
6	Je me sens paisible	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
7	Je suis calme, détendu et de sang froid	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
8	J'ai l'impression que les difficultés se multiplient à un point tel que je ne peux les surmonter	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
9	Je m'inquiète trop à propos de choses qui n'en valent pas la peine	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
10	Je suis heureux	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
11	J'ai des pensées qui me tourmentent	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
12	Je manque de confiance en moi	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
13	je suis sûr de moi	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
14	Je prends facilement des décisions	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
15	Je ne me sens pas à la hauteur	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
16	Je suis content	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
17	Des pensées sans importance me trottent dans la tête et me tracassent	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
18	Je ressens les contretemps si fortement que je ne peux les chasser de mon esprit	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
19	Je suis quelqu'un de calme	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
20	Je suis tendu ou agité dès que je réfléchis à mes soucis et problèmes actuels	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours

## Annexe 3 : Echelle HAD de la HAS : Hospital Anxiety and Depression scale <sup>178</sup>

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

### Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

#### 1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

#### 2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

#### 3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

#### 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

#### 5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

#### 6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

#### 7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

#### 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

#### 9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

#### 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

#### 11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

#### 12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

#### 13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

#### 14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

### Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = \_\_\_\_\_

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = \_\_\_\_\_

### Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

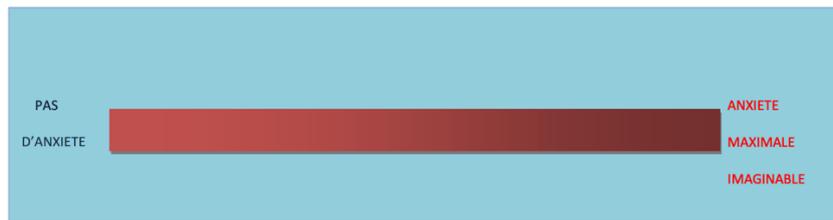
- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

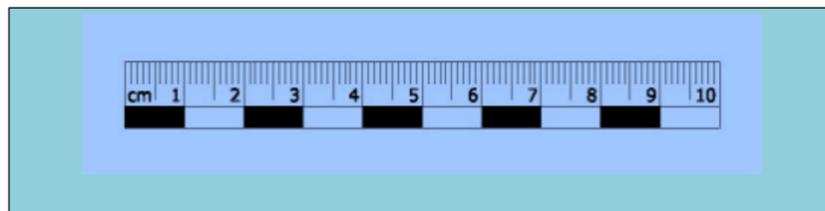
Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

## Annexe 4 : Échelle d'évaluation de l'anxiété

Face patient :



Face soignant :



## Rotterdam Symptom Checklist

**Confidential**

date of completion \_\_\_\_\_ 19 \_\_\_\_\_

*In this questionnaire you will be asked about your symptoms. Would you please, for all symptoms mentioned, indicate to what extent you have been bothered by it, by circling the answer most applicable to you. The questions are related to the past week.*

*Example: Have you been bothered, during the past week, by*

headaches	not at all	<input checked="" type="radio"/> a little	quite a bit	very much
-----------	------------	---	-------------	-----------

*Have you, during the past week, been bothered by*

lack of appetite	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
------------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

irritability	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
--------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

tiredness	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
-----------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

worrying	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
----------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

sore muscles	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
--------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

depressed mood	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
----------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

lack of energy	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
----------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

low back pain	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
---------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

nervousness	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
-------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

nausea	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
--------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

despairing about the future	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
-----------------------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

difficulty sleeping	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
---------------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

headaches	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
-----------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

vomiting	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
----------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

dizziness	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
-----------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

decreased sexual interest	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
---------------------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

tension	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
---------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

abdominal (stomach) aches	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
---------------------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

anxiety	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
---------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

constipation	not at all	<input type="radio"/> a little	quite a bit	very much
--------------	------------	--------------------------------	-------------	-----------

diarrhoea	not at all	a little	quite a bit	very much
acid indigestion	not at all	a little	quite a bit	very much
shivering	not at all	a little	quite a bit	very much
tingling hands or feet	not at all	a little	quite a bit	very much
difficulty concentrating	not at all	a little	quite a bit	very much
sore mouth/pain when swallowing	not at all	a little	quite a bit	very much
loss of hair	not at all	a little	quite a bit	very much
burning/sore eyes	not at all	a little	quite a bit	very much
shortness of breath	not at all	a little	quite a bit	very much
dry mouth	not at all	a little	quite a bit	very much

A number of activities is listed below. We do not want to know whether you actually do these, but only whether you are able to perform them presently. Would you please mark the answer that applies most to your condition of the past week.

	unable	only with help	without help, with difficulty	without help
care for myself (wash etc.)	0	0	0	0
walk about the house	0	0	0	0
light housework/household jobs	0	0	0	0
climb stairs	0	0	0	0
heavy housework/household jobs	0	0	0	0
walk out of doors	0	0	0	0
go shopping	0	0	0	0
go to work	0	0	0	0

- All things considered, how would you describe your quality of life during the past week?
- excellent
  - good
  - moderately good
  - neither good nor bad
  - rather poor
  - poor
  - extremely poor

Would you please check whether you answered all questions?

Thank you for your help.

patient number \_\_\_\_\_

**Annexe 6 : Rotterdam Symptom checklist révisée pour les patients en unité de soins palliatifs, en version anglaise** <sup>83</sup>

ROTTERDAM SYMPTOM CHECKLIST

These questions ask you about your symptoms. Read each item and place a firm tick in the box opposite the reply which comes closest to how you have been feeling during the week.

1	Lack of appetite	2	Irritability	3	Tiredness	16	Lack of sexual interest	17	Feel lonely	18	Feel tense
	Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all
	A little		A little		A little		A little		A little		A little
	Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat
	Very much		Very much		Very much		Very much		Very much		Very much
4	Worrying	5	Sore muscles	6	Depressed	19	Anxious	20	Constipation	21	Diarrhea
	Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all
	A little		A little		A little		A little		A little		A little
	Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat
	Very much		Very much		Very much		Very much		Very much		Very much
7	Lack of energy	8	Pain	9	Nervousness	22	Heartburn belching	23	Shivering	24	Tingling hands/feet
	Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all
	A little		A little		A little		A little		A little		A little
	Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat
	Very much		Very much		Very much		Very much		Very much		Very much
10	Nausea	11	Feel desperate about the future	12	Difficulty in falling asleep	25	Waking with a start	26	Pain in mouth when swallowing	27	Loss of hair
	Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all
	A little		A little		A little		A little		A little		A little
	Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat
	Very much		Very much		Very much		Very much		Very much		Very much
13	Headache	14	Vomiting	15	Dizziness	28	Burning eyes	29	Short of breath	30	Dry mouth
	Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all		Not at all
	A little		A little		A little		A little		A little		A little
	Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat		Somewhat
	Very much		Very much		Very much		Very much		Very much		Very much

## Annexe 7 : Sondage réalisé dans le cadre de la thèse

### Soigner l'anxiété par les huiles essentielles

Informations recueillies de façon anonyme dans le cadre de la réalisation d'une thèse pour l'obtention du diplôme de pharmacien d'officine. Temps nécessaire : 3mn maximum. Merci de votre aide!

\*Obligatoire

Êtes-vous un homme ou une femme? \*

- Homme
- Femme

Quel âge avez-vous ? \*

- Entre 13 et 17 ans
- Entre 18 et 24 ans
- Entre 25 et 34 ans
- Entre 35 et 44 ans
- Entre 45 et 54 ans
- Plus de 55 ans

Vous êtes-vous déjà senti anxieux? (ce phénomène peut se manifester par un sentiment d'inquiétude, pessimisme, appréhension, irritabilité, manque d'intérêt, tristesse, sommeil perturbé) \*

- Non, jamais
- Oui, cela m'est déjà arrivé

Si oui, à quelle fréquence ressentez-vous de l'anxiété?

- Occasionnellement, lors d'un événement particulier
- Moins d'une fois par mois
- Plus d'une fois par mois, moins d'une fois par semaine
- Plus d'une fois par semaine
- Tous les jours, constamment

Avez-vous déjà eu un traitement (naturel, médicamenteux, comportemental) pour palier à votre anxiété, ou ressenti le besoin d'en initier un ?

- Je n'ai jamais eu de traitement pour cela
- Je n'ai pas de traitement mais j'aimerais en initier un ou je pense que cela me serait bénéfique

J'ai déjà eu ou j'ai actuellement un traitement pour cela

Si oui, quel type de traitement avez-vous (eu)/ vous parait le plus adapté à vos besoins?

- Un médicament
- Une thérapie comportementale (comme la psychothérapie)
- Des méthodes naturelles (comme la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie)

Pensez-vous que les méthodes naturelles peuvent-être un bon remède pour soigner l'anxiété? \*

- Oui
- Non

Si oui, en quelle méthode feriez-vous le plus confiance ou vous semble la plus efficace et adaptée à vos besoins?

- La phytothérapie (thérapie par les plantes)
- L'aromathérapie (thérapie par les huiles essentielles)
- L'homéopathie

Pensez-vous connaître l'aromathérapie? \*

- Pas du tout
- J'ai quelques notions basiques
- J'ai de nombreuses connaissances et/ou je m'y intéresse particulièrement

Pensez-vous que l'aromathérapie puisse être une bonne alternative pour soigner certaines pathologies, notamment l'anxiété? \*

- Pas du tout
- J'ai des doutes
- Certainement

Avez-vous déjà utilisé des huiles essentielles, que ce soit pour vous soigner ou simplement procurer un effet bien-être? \*

- Jamais
- Oui, pour un effet bien-être uniquement
- J'en utilise occasionnellement pour me soigner de petits maux (mal de tête, bouton d'acné, nez bouché,..)
- Je les utilise à la place de traitements allopathiques plus lourds tels que des anxiolytiques, des décontractants musculaires, des antibiotiques, des antidépresseurs,...

Si oui, parmi ces huiles essentielles utilisées pour traiter notamment l'anxiété, la ou lesquelles avez-vous déjà utilisé?

- Lavande
- Camomille romaine
- Marjolaine à coquilles
- Ylang-Ylang
- Petit Grain Bigarade
- Néroli
- Autre : \_\_\_\_\_

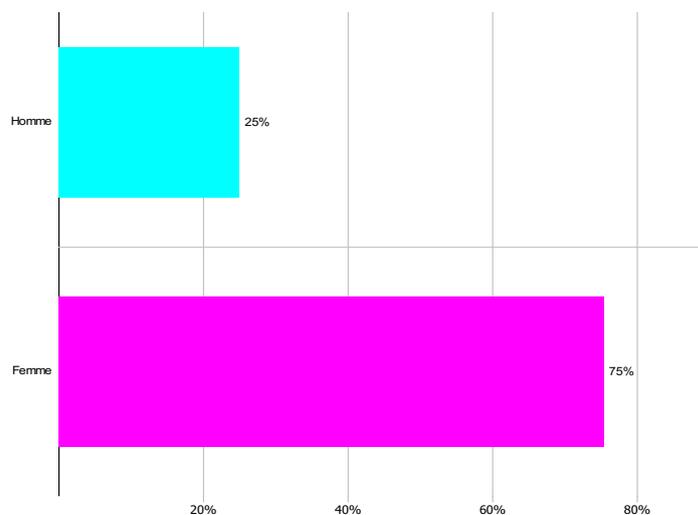
Avez-vous déjà entendu parler de l'huile essentielle de camomille romaine et de ses propriétés? \*

- Oui, j'y ai souvent recours
- Oui, mais je n'ai jamais essayé cette huile essentielle
- Non, jamais

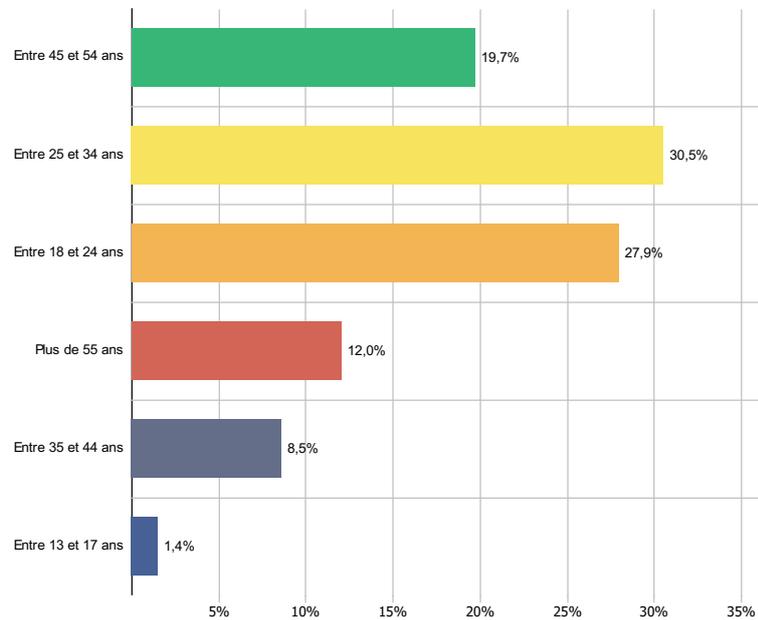
Pensez-vous que l'utilisation des huiles essentielles est sans danger pour la santé et peut convenir à tous types de personnes (enfants, femmes enceintes, personnes âgées)? \*

- Totalement, c'est une médecine naturelle
- Il faut se méfier d'une toxicité éventuelle, mais à de très fortes doses
- Il faut être particulièrement vigilant, il peut y avoir une toxicité même aux doses usuelles selon le type de patient et d'huile essentielle

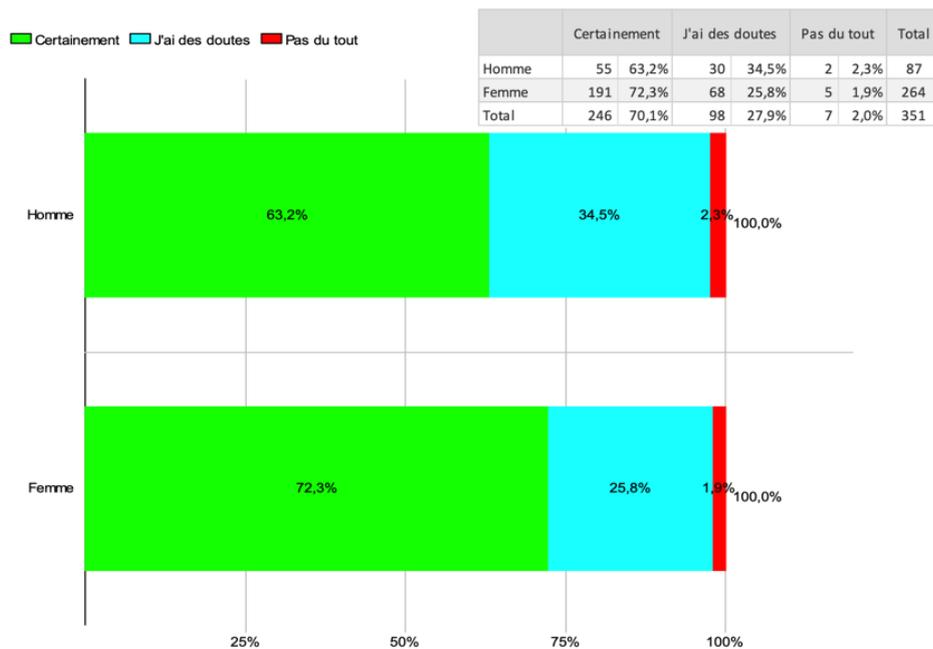
## Annexe 8 : Élément du sondage : réponse à la question « êtes-vous un homme ou une femme ? »



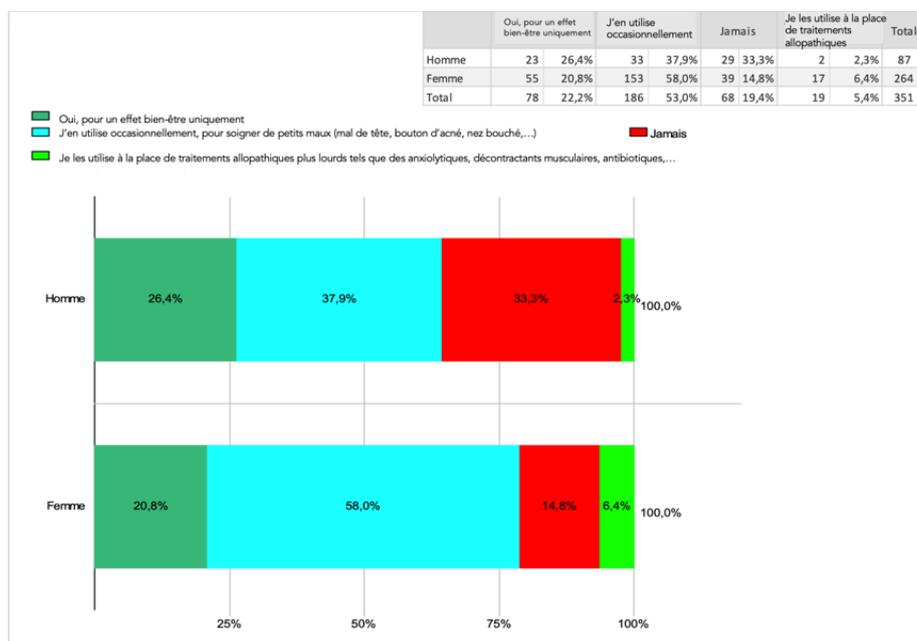
**Annexe 9 : Élément du sondage : réponse à la question « quel âge avez-vous ? »**



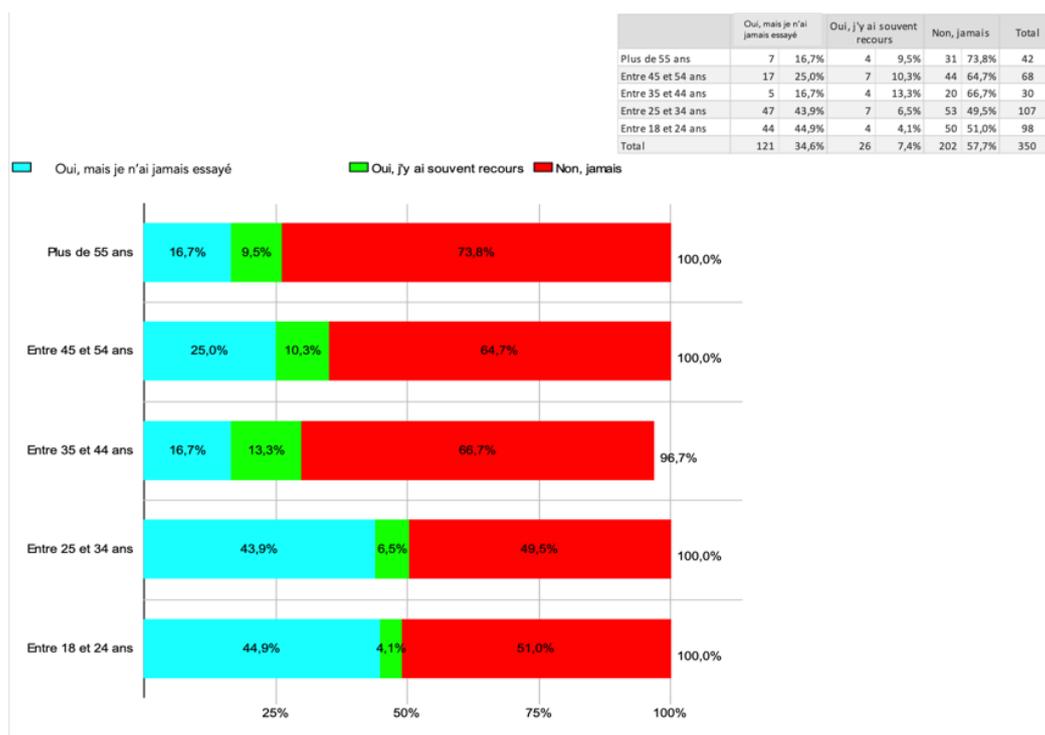
**Annexe 10 : Élément du sondage : réponse à la question « Pensez-vous que l'aromathérapie puisse être une bonne alternative pour soigner certaines pathologies, notamment l'anxiété ? »**



## Annexe 11 : Élément du sondage : réponse à la question « Avez-vous déjà utilisé les huiles essentielles, que ce soit pour vous soigner ou simplement procurer un effet bien-être ? »



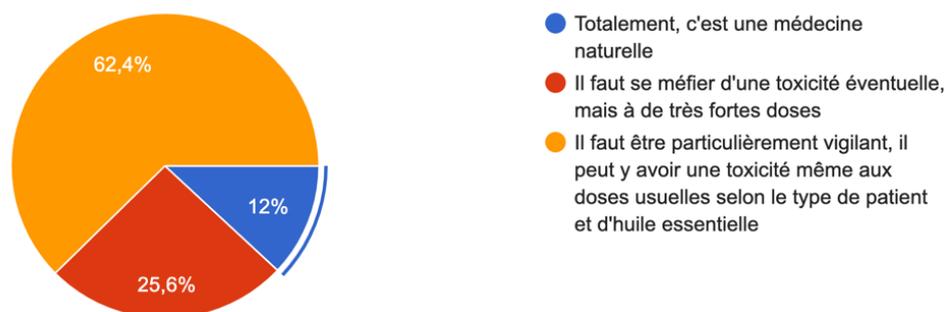
## Annexe 12 : Élément du sondage : réponse à la question « Avez-vous déjà entendu parler de l'huile essentielle de camomille romaine et de ses propriétés ? »



**Annexe 13 : Élément du sondage : réponse à la question « Pensez-vous que les méthodes naturelles peuvent-être un bon remède pour soigner l'anxiété ? »**



**Annexe 14 : Élément du sondage : réponse à la question « Pensez-vous que l'utilisation des huiles essentielles est sans danger pour la santé et peut convenir à tous types de personnes (enfants, femmes enceintes, personnes âgées) ? »**



## Références bibliographiques

- [1] **Association AP.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.
- [2] **Servant D.** Sémiologie des troubles anxieux et phobiques. *EMC - Psychiatr* 2017;1–7.
- [3] **Meuret AE, White KS, Ritz T, Roth WT, Hofmann SG, Brown TA.** Panic attack symptom dimensions and their relationship to illness characteristics in panic disorder. *J Psychiatr Res* 2006;40:520–7.
- [4] **Marks IM.** The classification of phobic disorders. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1970;116:377–86.
- [5] **Hodson KJ, McManus FV, Clark DM, Doll H.** Can Clark and Wells' (1995) Cognitive Model of Social Phobia be Applied to Young People? *Behav Cogn Psychother* 2008;36:449–61.
- [6] **Borkovec TD, Robinson E, Pruzinsky T, DePree JA.** Preliminary exploration of worry: some characteristics and processes. *Behav Res Ther* 1983;21:9–16.
- [7] The Limbic System [Internet]. [cited 2021 Apr 19]; Available from: <http://webpace.ship.edu/cgboer/limbicsystem.html>
- [8] **Shin LM, Liberzon I.** The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2010;35:169–91.
- [9] **Thomas KM, Drevets WC, Dahl RE, Ryan ND, Birmaher B, Eccard CH, et al.** Amygdala Response to Fearful Faces in Anxious and Depressed Children. *ARCH GEN PSYCHIATRY* 2001;58:8.
- [10] LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cited 2021 Apr 20]; Available from: [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i\\_04/i\\_04\\_cr/i\\_04\\_cr\\_peu/i\\_04\\_cr\\_peu.html](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_04/i_04_cr/i_04_cr_peu/i_04_cr_peu.html)
- [11] Comprendre le cerveau de l'adolescent [Internet]. Parlons Sci. [cited 2021 Apr 20]; Available from: <https://parlonsscience.ca/ressources-pedagogiques/les-stim-en-contexte/comprendre-le-cerveau-de-ladolescent>
- [12] **Boucher O, Citherlet D, Ghaziri J, Hébert-Seropian B, Siebenthal ZV, Nguyen DK.** Insula : neuropsychologie du cinquième lobe du cerveau. *Rev Neuropsychol* 2017; Volume 9:154–61.
- [13] **Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP.** Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry* 2007;164:318–27.

- [14] (PDF) Cognitive And Anatomoclinical Aspects Of The Insula- Review Article [Internet]. [cited 2021 Apr 21]; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/344193159\\_Cognitive\\_And\\_Anatomoclinical\\_Aspects\\_Of\\_The\\_Insula-Review\\_Article/figures?lo=1&utm\\_source=google&utm\\_medium=organic](https://www.researchgate.net/publication/344193159_Cognitive_And_Anatomoclinical_Aspects_Of_The_Insula-Review_Article/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic)
- [15] **Gray JA, McNaughton N.** The Neuropsychology of Anxiety: An enquiry into the function of the septo-hippocampal system [Internet]. Oxford University Press; [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780198522713.001.0001/acprof-9780198522713>
- [16] **Brühl AB, Rufer M, Delsignore A, Kaffenberger T, Jäncke L, Herwig U.** Neural correlates of altered general emotion processing in social anxiety disorder. *Brain Res* 2011;1378:72–83.
- [17] **Patel R, Spreng RN, Shin LM, Girard TA.** Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2130–42.
- [18] **Palm ME, Elliott R, McKie S, Deakin JFW, Anderson IM.** Attenuated responses to emotional expressions in women with generalized anxiety disorder. *Psychol Med* 2011;41:1009–18.
- [19] **Caseras X, Giampietro V, Lamas A, Brammer M, Vilarroya O, Carmona S, et al.** The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: a comparison with spider phobics and healthy controls. *Psychol Med* 2010;40:125–34.
- [20] PAROXETINE MYLAN - VIDAL [Internet]. [cited 2021 Apr 22]; Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/paroxetine-mylan-42202.html>
- [21] **Giménez M, Ortiz H, Soriano-Mas C, López-Solà M, Farré M, Deus J, et al.** Functional effects of chronic paroxetine versus placebo on the fear, stress and anxiety brain circuit in Social Anxiety Disorder: initial validation of an imaging protocol for drug discovery. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2014;24:105–16.
- [22] **Ball TM, Sullivan S, Flagan T, Hitchcock CA, Simmons A, Paulus MP, et al.** Selective effects of social anxiety, anxiety sensitivity, and negative affectivity on the neural bases of emotional face processing. *NeuroImage* 2012;59:1879–87.
- [23] **Gauthier I, Nuss P.** Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;165.
- [24] Localizing 3H-GABA in nerve terminals of rat cerebral cortex by electron microscopic

autoradiography - PubMed [Internet]. [cited 2021 Apr 23]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4925465/>

[25] **Stefanits H, Milenkovic I, Mahr N, Patarraia E, Hainfellner JA, Kovacs GG, et al.** GABAA receptor subunits in the human amygdala and hippocampus: Immunohistochemical distribution of 7 subunits. *J Comp Neurol* 2018;526:324–48.

[26] **Jie F, Yin G, Yang W, Yang M, Gao S, Lv J, et al.** Stress in Regulation of GABA Amygdala System and Relevance to Neuropsychiatric Diseases. *Front Neurosci* [Internet] 2018 [cited 2021 Apr 23];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00562/full>

[27] **Nemeroff CB.** The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:133–46.

[28] **W S.** Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes. *Adv Pharmacol San Diego Calif* [Internet] 2006 [cited 2021 Apr 29];54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17175817/>

[29] **Bowery NG.** Historical perspective and emergence of the GABAB receptor. *Adv Pharmacol San Diego Calif* 2010;58:1–18.

[30] Acide  $\gamma$ -aminobutyrique [Internet]. Wikipédia. 2020 [cited 2021 Apr 29]; Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide\\_%CE%B3-aminobutyrique&oldid=176000866](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_%CE%B3-aminobutyrique&oldid=176000866)

[31] **Olsen RW, DeLorey TM.** Figure 16-2, [Structural model of the GABAA...]. [Internet]. 1999 [cited 2021 Apr 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28090/figure/A1185/>

[32] **Sanders SK, Shekhar A.** Regulation of anxiety by GABAA receptors in the rat amygdala. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52:701–6.

[33] The GABA Receptors | SpringerLink [Internet]. [cited 2021 Apr 30]; Available from: [https://link-springer-com.merlin.u-picardie.fr/chapter/10.1007/978-1-59745-465-0\\_1](https://link-springer-com.merlin.u-picardie.fr/chapter/10.1007/978-1-59745-465-0_1)

[34] **Prager EM, Bergstrom HC, Wynn GH, Braga MFM.** The basolateral amygdala  $\gamma$ -aminobutyric acidergic system in health and disease. *J Neurosci Res* 2016;94:548–67.

[35] **Holm MM, Nieto-Gonzalez JL, Vardya I, Henningsen K, Jayatissa MN, Wiborg O, et al.** Hippocampal GABAergic dysfunction in a rat chronic mild stress model of depression. *Hippocampus* 2011;21:422–33.

[36] **Courtin J, Dejean C, Herry C.** Comportement de peur : rôle des interneurones exprimant la parvalbumine du cortex préfrontal médian. *médecine/sciences* 2014;30:943–5.

[37] **Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, Price J, Frank E, Kupfer DJ, et al.**

Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol* 2007;34:865–77.

[38] Sérotonine [Internet]. Wikipédia. 2021 [cited 2021 Apr 20]; Available from: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9rotonine&oldid=181843386>

[39] Complexe (biologie) [Internet]. Wikipédia. 2019 [cited 2021 May 18]; Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Complexe\\_\(biologie\)&oldid=165081193](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Complexe_(biologie)&oldid=165081193)

[40] (PDF) New Insight into the Therapeutic Role of 5-HT1A Receptors in Central Nervous System Disorders [Internet]. [cited 2021 Apr 20]; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/44645355\\_New\\_Insight\\_into\\_the\\_Therapeutic\\_Role\\_of\\_5-HT1A\\_Receptors\\_in\\_Central\\_Nervous\\_System\\_Disorders?enrichId=rgreq-](https://www.researchgate.net/publication/44645355_New_Insight_into_the_Therapeutic_Role_of_5-HT1A_Receptors_in_Central_Nervous_System_Disorders?enrichId=rgreq-9b6f97f5eb4d87e1a0f7377747ba03d9-)

[XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzQ0NjQ1MzU1O0FTOjEzNjkwMTUwMzc1NDI0NUAxNDA5NjUxMjcwNzEy&el=1\\_x\\_2&\\_esc=publicationCoverPdf](https://www.researchgate.net/publication/44645355_New_Insight_into_the_Therapeutic_Role_of_5-HT1A_Receptors_in_Central_Nervous_System_Disorders?enrichId=rgreq-9b6f97f5eb4d87e1a0f7377747ba03d9-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzQ0NjQ1MzU1O0FTOjEzNjkwMTUwMzc1NDI0NUAxNDA5NjUxMjcwNzEy&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf)

[41] **Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S.** The Serotonin-1A Receptor in Anxiety Disorders. *Biol Psychiatry* 2009;66:627–35.

[42] **Shimizu H, Tatsuno T, Tanaka H, Hirose A, Araki Y, Nakamura M.** Serotonergic Mechanisms in Anxiolytic Effect of Tandospirone in the Vogel Conflict Test. *Jpn J Pharmacol* 1992;59:105–12.

[43] **Kataoka Y, Shibata K, Miyazaki A, Inoue Y, Tominaga K, Koizumi S, et al.** Involvement of the dorsal hippocampus in mediation of the antianxiety action of tandospirone, a 5-hydroxytryptamine1A agonistic anxiolytic. *Neuropharmacology* 1991;30:475–80.

[44] Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder.

[45] **Klemenhagen K, Gordon J, David D, Hen R, Gross C.** Increased Fear Response to Contextual Cues in Mice Lacking the 5-HT1A Receptor. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2006;31:101–11.

[46] **Kusserow H, Davies B, Hörtnagl H, Voigt I, Stroh T, Bert B, et al.** Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;129:104–16.

[47] **Jänig W.** Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2006 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/integrative-action-of-the-autonomic-nervous-system/D22EB11E824A1792F015306462C0B510>

[48] **Langley JN.** The autonomic nervous system : Part 1 [Internet]. Cambridge, [Eng.] : W. Heffer; 1921 [cited 2021 Apr 30]. Available from:

<http://archive.org/details/cu31924024561908>

- [49] Adréraline, inotropes positifs et catécholamines [Internet]. [cited 2021 Apr 30]; Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/adrenaline-inotropes-positifs-et-catecholamines>
- [50] **Mathew RJ, Ho BT, Francis DJ, Taylor DL, Weinman ML.** Catecholamines and anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1982;65:142–7.
- [51] **Hoehn-Saric R, McLeod DR.** The peripheral sympathetic nervous system. Its role in normal and pathologic anxiety. *Psychiatr Clin North Am* 1988;11:375–86.
- [52] **Jia M, Pittman J.** Deficits in Striatal Dopamine and Hippocampal Serotonin Following Induction of Anxiety/Depressive-Like Behaviors by Bisphenol A. *Arch Neurosci* [Internet] 2014 [cited 2020 Sep 25];2. Available from: <https://sites.kowsarpub.com/ans/articles/55877.html>
- [53] **Risch SC, Cohen RM, Janowsky DS, Kalin NH, Murphy DL.** Mood and behavioral effects of physostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma beta-endorphin and cortisol. *Science* 1980;209:1545–6.
- [54] **Mineur YS, Obayemi A, Wigestrang MB, Fote GM, Calarco CA, Li AM, et al.** Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:3573–8.
- [55] **Furchgott RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–6.
- [56] **Rm P, Ag F, S M.** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* [Internet] 1987 [cited 2021 May 2];327. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3495737/>
- [57] **Tp B, Jk M, S M, Eo F.** Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation. *Am J Physiol* [Internet] 1992 [cited 2021 May 2];262. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1590463/>
- [58] **Paik JH, Kang S, Durey A, Kim JH, Kim AJ.** Symptomatic bradycardia due to nicotine intoxication. *Rev Bras Ter Intensiva* 2018;30:121–6.
- [59] **Klainin-Yobas P, Oo WN, Suzanne Yew PY, Lau Y.** Effects of relaxation interventions on depression and anxiety among older adults: a systematic review. *Aging Ment Health* 2015;19:1043–55.
- [60] **Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm FH.** Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosom Med* 2007;69:935–43.

- [61] **Faucon M.** Traité d'aromathérapie scientifique et médicale - Les huiles essentielles. Sang de la Terre-Médial. Paris: 2019.
- [62] **Colasanti A, Rabiner EA, Lingford-Hughes A, Nutt DJ.** Opioids and anxiety. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2011;25:1415–33.
- [63] **Nummenmaa L, Karjalainen T, Isojärvi J, Kantonen T, Tuisku J, Kaasinen V, et al.** Lowered endogenous mu-opioid receptor availability in subclinical depression and anxiety. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2020;45:1953–9.
- [64] **Ströhle A.** [The neuroendocrinology of stress and the pathophysiology and therapy of depression and anxiety]. *Nervenarzt* 2003;74:279–91; quiz 292.
- [65] You & Your Hormones | Hormones | Corticotrophin-releasing hormone [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 30]; Available from: [https://web.archive.org/web/20161020174039/http://www.yourhormones.info/hormones/corticotrophinreleasing\\_hormone.aspx](https://web.archive.org/web/20161020174039/http://www.yourhormones.info/hormones/corticotrophinreleasing_hormone.aspx)
- [66] The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health - Google Livres [Internet]. [cited 2021 Apr 30]; Available from: [https://books.google.fr/books?id=EXVlk8pnEKIC&redir\\_esc=y](https://books.google.fr/books?id=EXVlk8pnEKIC&redir_esc=y)
- [67] **Nassé T-Y.** Anxiété, angoisse, stress et dépression en hormonologie. :13.
- [68] Hormone corticotrope [Internet]. Wikipédia. 2020 [cited 2021 Apr 30]; Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone\\_corticotrope&oldid=177886704](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone_corticotrope&oldid=177886704)
- [69] Développez vos capacités cérébrales grâce aux Ondes Alpha [Internet]. Blog Mindvalley En Fr. 2019 [cited 2021 Apr 18]; Available from: <https://fr.mindvalley.com/fr/ondes-alpha/>
- [70] **Lee MS, Bae BH, Ryu H, Sohn JH, Kim SY, Chung HT.** Changes in alpha wave and state anxiety during ChunDoSunBup Qi-training in trainees with open eyes. *Am J Chin Med* 1997;25:289–99.
- [71] **FRANCHOMME P, PENOEL D.** L'aromathérapie exactement. Roger Jollois. 1990.
- [72] **Skapinakis P.** Spielberger State-Trait Anxiety Inventory [Internet]. In: Michalos AC, editor. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cited 2021 Apr 29]. p. 6261–4. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_2825](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2825)
- [73] **Robert B.** Mesure de l'anxiété préopératoire par l'échelle visuelle analogique. :42.
- [74] Inventaire d'anxiété État-Trait Forme Y [State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)]. 2012;4.
- [75] **Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France).** Suivi

psychologique des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein non métastaté. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé : Ed. EDK; 2000.

[76] **Guelfi J-D.** L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Pierre Fabre. 1997.

[77] **Ar H, Ma K.** The visual analogue scale for anxiety: a validation study. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet] 1976 [cited 2021 Apr 28];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1071419/>

[78] **Ch K, C H, F A, T I-S, D S.** The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* [Internet] 2000 [cited 2021 Apr 28];90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702461/>

[79] **Vogelsang J.** The Visual Analog Scale: an accurate and sensitive method for self-reporting preoperative anxiety. *J Post Anesth Nurs* 1988;3:235–9.

[80] **Goldberg JA, Scott RN, Davidson PM, Murray GD, Stallard S, George WD, et al.** Psychological morbidity in the first year after breast surgery. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 1992;18:327–31.

[81] **de Haes JC, van Knippenberg FC, Neijt JP.** Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 1990;62:1034–8.

[82] Validation of a modified Rotterdam Symptom Checklist for use with cancer patients in the United States - PubMed [Internet]. [cited 2021 Apr 28]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585549/>

[83] **Hardy J, Edmonds P, Turner R, Rees E, A'Hern R.** The Use of the Rotterdam Symptom Checklist in Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:79–84.

[84] <https://promokit.eu>. Open Field [Internet]. Bioseb.com. [cited 2021 Apr 29]; Available from: <https://www.bioseb.com/fr/anxiete-depression/1319-open-field.html>

[85] Open field test — acadpharm [Internet]. [cited 2021 Apr 29]; Available from: [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Open\\_field\\_test](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Open_field_test)

[86] Compte rendu de Travaux Pratiques. Détermination de la nature de substances psychotropes à l'aide de tests comportementaux chez la souris - PDF Free Download [Internet]. [cited 2021 Jun 7]; Available from: <https://docplayer.fr/39650692-Compte-rendu-de-travaux-pratiques-determination-de-la-nature-de-substances-psychotropes-a-l-aide-de-tests-comportementaux-chez-la-souris.html>

[87] Dépression et Anxiété [Internet]. Santé Sur Net. [cited 2021 Apr 29]; Available from: <https://www.sante-sur-le-net.com/fiches-info/depression-anxiete>

[88] **Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M.** Forced swimming test in mice: a review of

antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177:245–55.

[89] Test de la nage forcée < Tests < Nage forcée (Bioseb) < Équipements :: SCAC-IRIB - Université de Rouen [Internet]. [cited 2021 Apr 29]; Available from: <https://scac-irib.univ-rouen.fr/fr/tests/42/>

[90] Behavioural despair test [Internet]. Wikipedia. 2019 [cited 2021 Apr 29]; Available from: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Behavioural\\_despair\\_test&oldid=921289813](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Behavioural_despair_test&oldid=921289813)

[91] **Dekeyne A.** Behavioural Models for the Characterisation of Established and Innovative Antidepressant Agents. *Therapies* 2005;60:477–84.

[92] **Deacon RMJ.** Digging and marble burying in mice: simple methods for in vivo identification of biological impacts. *Nat Protoc* 2006;1:122–4.

[93] Système de test d'enfouissement défensif | Intellibio [Internet]. [cited 2021 Apr 29]; Available from: <http://www.intelli-bio.com/fr/recherche-comportementale/anxiete-depression/enfouissement-defensif>

[94] **F B, J P, D M.** Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? *Psychopharmacology (Berl)* [Internet] 2002 [cited 2021 Apr 29];163. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202959/>

[95] **Favard E.** Impact du microbiote intestinal sur le stress et l'anxiété: un espoir thérapeutique pour l'avenir. :84.

[96] Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [Internet]. [cited 2021 May 3]; Available from: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>

[97] **Heuberger E.** Effects of Chiral Fragrances on Human Autonomic Nervous System Parameters and Self-evaluation. *Chem Senses* 2001;26:281–92.

[98] **Millet F.** Le grand guide des huiles essentielles. Marabout. 2015.

[99] Extraction, Séparation et identification des espèces chimiques (tronc commun bac international) cours p.c - DO-YOU KNOW ? [Internet]. [cited 2021 May 4]; Available from: <https://dorossinet.blogspot.com/2016/11/extraction-separation-et-identification.html>

[100] Comment différencier les huiles essentielles de Camomille ? [Internet]. [cited 2021 Mar 31]; Available from: <https://www.compagnie-des-sens.fr/differences-huiles-essentielles-camomilles/>

[101] **Fleurentin J.** Du bon usage des plantes qui soignent. Ouest-France, Rennes. 2018.

[102] **Tison J-M, De Foucault B.** Flora Gallica. Flore de France. Biotope, Mèze. 2014.

[103] Camomille romaine [Internet]. Wikipédia. 2021 [cited 2021 Jun 21]; Available from: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Camomille\\_romaine&oldid=183661019](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Camomille_romaine&oldid=183661019)

- [104] **De Wever P.** Chés plantes d'ichi pi cmin qu'in s'in sert. Ch'baudet. 1980.
- [105] Camomille noble ou romaine - [www.pierrefranchomme-lab.com](http://www.pierrefranchomme-lab.com) [Internet]. [cited 2021 Apr 6]; Available from: <https://www.pierrefranchomme-lab.com/aromatheque/184-camomille-noble-ou-romaine.html>
- [106] HE CAMOMILLE ROMAINE (84649-86-5) FDS 2015-830 v1.1.pdf.
- [107] **Farhoudi R, Lee D-J.** Chemical constituents and antioxidant properties of *Matricaria recutita* and *Chamaemelum nobile* essential oil growing in south west of Iran. *Free Radic Biol Med* 2017;108:S24.
- [108] FDS-Camomille-romaine-AH010Romaine.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 4]; Available from: <https://blog.vanhove.fr/wp-content/uploads/2014/11/FDS-Camomille-romaine-AH010Romaine.pdf>
- [109] Les huiles essentielles [Internet]. [cited 2021 May 5]; Available from: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>
- [110] **Burns E, Blamey C, Lloyd A.** Aromatherapy in childbirth: An effective approach to care. *Br J Midwifery* 2000;8:639–43.
- [111] **Edge J.** A pilot study addressing the effect of aromatherapy massage on mood, anxiety and relaxation in adult mental health. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003;9:90–7.
- [112] **Dpsn CDR.** Sensing an improvement: an experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit. :8.
- [113] **Rho K-H, Han S-H, Kim K-S, Lee MS.** Effects of aromatherapy massage on anxiety and self-esteem in korean elderly women: a pilot study. *Int J Neurosci* 2006;116:1447–55.
- [114] **Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, Cain E, Wilson B.** An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med* 1999;13:409–17.
- [115] **Hope C.** In palliative care. *Br J Healthc Assist* 2008;2:235–6.
- [116] **Hadfield N.** The role of aromatherapy massage in reducing anxiety in patients with malignant brain tumours. *Int J Palliat Nurs* 2001;7:279–85.
- [117] **Louis M, Kowalski SD.** Use of aromatherapy with hospice patients to decrease pain, anxiety, and depression and to promote an increased sense of well-being. *Palliat Care* 2002;19:6.
- [118] **Bonnafous C.** Traité scientifique Aromathérapie Aromachotologie et Aromachologie. Dangles. Escalquens: 2013.
- [119] **Haze S, Sakai K, Gozu Y.** Effects of Fragrance Inhalation on Sympathetic Activity in Normal Adults. :7.

- [120] **Koomhin P, Sattayakhom A, Chandharakool S, Sinlapasorn J, Suanjan S, Palipoch S, et al.** *Michelia* Essential Oil Inhalation Increases Fast Alpha Wave Activity. *Sci Pharm* 2020;88:23.
- [121] **Lee I.** Effects of Inhalation of Relaxing Essential Oils on Electroencephalogram Activity. 2016;2:7.
- [122] **Cho M-Y, Min ES, Hur M-H, Lee MS.** Effects of Aromatherapy on the Anxiety, Vital Signs, and Sleep Quality of Percutaneous Coronary Intervention Patients in Intensive Care Units. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:1–6.
- [123] **Burns E, Blamey C, Ersser SJ, Lloyd AJ, Barnetson L.** The use of aromatherapy in intrapartum midwifery practice an observational study. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2000;6:33–4.
- [124] **Roberts A, Williams JMG.** The effect of olfactory stimulation on fluency, vividness of imagery and associated mood: A preliminary study. *Br J Med Psychol* 1992;65:197–9.
- [125] **Masson E.** Évaluation subjective de l’aromathérapie sur la qualité du sommeil de sujets au sommeil fragile [Internet]. EM-Consulte. [cited 2021 May 17];Available from: <https://www.em-consulte.com/article/856579/evaluation-subjective-de-l-aromatherapie-sur-la-qu>
- [126] **Gardiner P.** Chamomile (*Matricaria recutita*, *Anthemis nobilis*). 1999;21.
- [127] **Yamada K, Miura T, Mimaki Y, Sashida Y.** Effect of inhalation of chamomile oil vapour on plasma ACTH level in ovariectomized-rat under restriction stress. *Biol Pharm Bull* 1996;19:1244–6.
- [128] L’huile essentielle de Camomille Romaine contre les crises d’angoisse [Internet]. [cited 2020 Oct 2];Available from: <https://www.compagnie-des-sens.fr/camomille-romaine-crise-d-angoisse/>
- [129] **Julia L.** Conseils et utilisations des huiles essentielles les plus courantes en officine. 2017;
- [130] **Gurgel do Vale T, Couto Furtado E, Santos JG, Viana GSB.** Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine* 2002;9:709–14.
- [131] **de Almeida AAC, de Carvalho RBF, Silva OA, de Sousa DP, de Freitas RM.** Potential antioxidant and anxiolytic effects of (+)-limonene epoxide in mice after marble-burying test. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;118:69–78.
- [132] **Stoeva S, Georgieva M, Dragomanova S, Tancheva L.** RESEARCH OF SEDATIVE AND ANXIOLYTIC ACTIVITIES OF THE NATURAL MONOTERPENE MYRTENAL IN

EXPERIMENTAL ANIMALS. :1.

- [133] **Kaloustian J, Hadji-Minaglou F.** La connaissance des huiles essentielles : qualilogie et aromathérapie [Internet]. Paris: Springer Paris; 2012 [cited 2021 Apr 8]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0309-8>
- [134] Olfaction - A Review [Internet]. [cited 2021 Apr 8]; Available from: <http://www.leffingwell.com/olfaction.htm>
- [135] **Leonard BE, Tuite M.** Anatomical, Physiological, and Behavioral Aspects of Olfactory Bulbectomy in The Rat [Internet]. In: International Review of Neurobiology. Elsevier; 1981 [cited 2021 Apr 12]. p. 251–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774208602950>
- [136] **Cairncross KD, Wren A, Cox B, Schnieden H.** Effects of olfactory bulbectomy and domicile on stress-induced corticosterone release in the rat. *Physiol Behav* 1977;19:485–7.
- [137] 1/ L'olfaction [Internet]. [cited 2021 Apr 12]; Available from: <http://mcrtpe-gout-et-odorat.e-monsite.com/pages/plan-du-tpe/1-l-olfaction.html>
- [138] **Paquereau E.** L'influence des odeurs sur le comportement humain.
- [139] **Fujiwara R, Komori T, Noda Y, Kuraoka T, Shibata H, Shizuya K, et al.** Effects of a Long-Term Inhalation of Fragrances on the Stress- Induced Immunosuppression in Mice. *Neuroimmunomodulation* 1998;5:318–22.
- [140] **Wixted JT.** Sleep aromatherapy curbs conditioned fear. *Nat Neurosci* 2013;16:1510–2.
- [141] **Lim WC, Seo JM, Lee CI, Pyo HB, Lee BC.** Stimulative and sedative effects of essential oils upon inhalation in mice. *Arch Pharm Res* 2005;28:770–4.
- [142] **Kessler A, Sahin-Nadeem H, Lummis SCR, Weigel I, Pischetsrieder M, Buettner A, et al.** GABA<sub>A</sub> receptor modulation by terpenoids from *Sideritis* extracts. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:851–62.
- [143] **Seo M, Sowndhararajan K, Kim S.** Influence of Binasal and Uninasal Inhalations of Essential Oil of *Abies koreana* Twigs on Electroencephalographic Activity of Human. *Behav Neurol* 2016;2016:1–11.
- [144] **Kong Y, Wang T, Wang R, Ma Y, Song S, Liu J, et al.** Inhalation of Roman chamomile essential oil attenuates depressive-like behaviors in Wistar Kyoto rats. *Sci China Life Sci* 2017;60:647–55.
- [145] **Kwangjai J, Cheaha D, Manor R, Sa-ih N, Samerphob N, Issuriya A, et al.** Modification of brain waves and sleep parameters by Citrus reticulata Blanco. cv. Sai-Nam-Phueng essential oil. *Biomed J* 2020;S2319417020300822.
- [146] Aromathérapie: Législation et toxicologie en France et en Europe, appliquées à la

pédiatrie.

- [147] **Poirot T.** Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. :98.
- [148] **Labaune J-P.** Pharmacocinetique Principes fondamentaux. 2e éd. rev. et augm édition. Paris: Editions Masson; 1987.
- [149] **Schmitt S, Schäfer UF, Döbler L, Reichling J.** Variation of in vitro human skin permeation of rose oil between different application sites. *Forsch Komplementarmedizin* 2006 2010;17:126–31.
- [150] **Hooser SB.** D-Limonene, Linalool, and Crude Citrus Oil Extracts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990;20:383–5.
- [151] **Mailhebiau P, Soulier J-M, Azémar J.** Collège d'aromathérapie Philippe Mailhebiau: étude et prescription de la médecine aromatique. Andouillé: C.A.P.M. : Nouvelles presses internationales; 1992.
- [152] **Falk AA, Hagberg MT, Löf AE, Wigaeus-Hjelm EM, Wang ZP.** Uptake, distribution and elimination of alpha-pinene in man after exposure by inhalation. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:372–8.
- [153] **H A, K H.** Potentiation of GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes by perfume and phytoncid. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet] 1999 [cited 2021 May 11];63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10361687/>
- [154] Biotransformations [Internet]. [cited 2021 May 11]; Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
- [155] **Miyazawa M, Shindo M, Shimada T.** Metabolism of (+)- and (-)-limonenes to respective carveols and perillyl alcohols by CYP2C9 and CYP2C19 in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 2002.
- [156] wercs.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 5]; Available from: [https://www.fishersci.fr/chemicalProductData\\_uk/wercs?itemCode=10397530&lang=FR](https://www.fishersci.fr/chemicalProductData_uk/wercs?itemCode=10397530&lang=FR)
- [157] **PubChem.** alpha-Pinene [Internet]. [cited 2021 May 13]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6654>
- [158] **Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC.** Clinical toxicology of commercial products. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.
- [159] **Windholz M.** The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Rahway (N.J.): Merck; 1976.
- [160] **Falk Filipsson A, Bard J, Karlsson S.** Limonene. Geneva: World Health Organization; 1998.

- [161] **National Toxicology Program**. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of d-Limonene (CAS No. 5989-27-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1990;347:1–165.
- [162] **Bégin D, Gérin M**. La substitution des solvants par le d-limonène. :46.
- [163] **Aurore L**. La prise en charge du stress et de l'insomnie en aromathérapie. :196.
- [164] **Millet Y, Jouglard J, Steinmetz MD, Tognetti P, Joanny P, Arditti J**. Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clin Toxicol* 1981;18:1485–98.
- [165] La toxicité des huiles essentielles [Internet]. [cited 2021 Apr 5];Available from: <https://www.heev.fr/toxicite>
- [166] Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française. 4, Soins palliatifs. Luxembourg; Bruxelles: 2006.
- [167] **Falk A, Fischer T, Hagberg M**. Purpuric rash caused by dermal exposure to d-limonene. *Contact Dermatitis* 1991;25:198–9.
- [168] **Audrain H, Kenward C, Lovell CR, Green C, Ormerod AD, Sansom J, et al**. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the U.K. *Br J Dermatol* 2014;171:292–7.
- [169] **Wei Q, Harada K, Ohmori S, Minamoto K, Wei C, Ueda A**. Toxicity study of the volatile constituents of Myoga utilizing acute dermal irritation assays and the Guinea-pig Maximization test. *J Occup Health* 2006;48:480–6.
- [170] **FRANCHOMME P, PENOEL D**. L'aromathérapie exactement. Roger Jollois. 1990.
- [171] **Tisserand R, Young R**. Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals-. \$ {number}nd édition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013.
- [172] **Duval L**. Les huiles essentielles à l'officine. :155.
- [173] **intracto**. Les huiles essentielles sont-elles dangereuses? [Internet]. Cent. Antipoisons Belge. [cited 2021 Apr 4];Available from: <https://www.centreantipoisons.be/autre/les-huiles-essentielles-sont-elles-dangereuses>
- [174] **Baudoux D**. L'aromathérapie - Se soigner par les huiles essentielles. Bruxelles: AMYRIS; 2008.
- [175] Camomille noble [Internet]. Pharm. Giphar. [cited 2021 May 17];Available from: <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-aromatherapie/camomille-noble>
- [176] Questionnaire d'anxiété Etat de Spielberger. :3.
- [177] Questionnaire d'anxiété générale de Spielberger. :3.
- [178] outil\_\_echelle\_had.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 28];Available from:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil\\_\\_echelle\\_had.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf)

[179] **Haes H de.** Measuring the quality of life of cancer patients with the Rotterdam Symptom Checklist (RSCL): a manual. Groningen: Northern Centre for Healthcare Research (NCH), University of Groningen; 1996.

DHERMY Youlia

Titre : L'UTILISATION DE L'HUILE ESSENTIELLE DE CAMOMILLE ROMAINE  
(*CHAMAEMELUM NOBILE*) EN TRAITEMENT DE L'ANXIETE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2021

RESUME : L'anxiété est un phénomène naturel qui peut devenir pathologique lorsqu'il perdure. De nombreuses études évoquées dans ce travail affirment que l'aromathérapie par l'huile essentielle de camomille romaine se révèle être une solution anxiolytique efficace pour une vaste population de patients. Elle peut être utilisée en massage, seule diluée à 1% ou en synergie avec l'huile essentielle de lavande, romarin et citron, le tout dilué à 3%. L'inhalation pure est aussi une alternative rapide et prometteuse. Sa richesse en terpènes, esters, alcools monoterpéniques, cétones, et myrténal, lui confère des propriétés anxiolytiques, neurotoniques et calmantes. Sûre d'emploi aux doses usuelles, le pharmacien d'officine peut, en rappelant les précautions d'emploi propres au patient ciblé, conseiller l'huile essentielle de camomille romaine sous différentes voies d'administrations.

Mots clés : huile essentielle, camomille romaine, anxiété, aromathérapie, *chamaemelum nobile*

ABSTRACT : Anxiety is a natural phenomenon that can become pathological when it lasts. Numerous studies discussed in this work claim that aromatherapy with the essential oil of Roman chamomile is proving to be an effective anxiolytic solution for a large patient population. It can be used in massage, alone, diluted at 1% or in synergy with the essential oil of lavender, rosemary and lemon, all diluted at 3%. Pure inhalation is also a quick and promising alternative. Its richness in terpenes, esters, monoterpene alcohols, ketones, and myrenal, gives it anxiolytic, neurotonic and calming properties. Safe to use at the usual doses, the dispensary pharmacist can, by specifying the precautions for use adapted to the particular patient, advise the essential oil of Roman chamomile under various ways of administration.

Keys words : essential oil, roman chamomile, anxiety, aromatherapy, *chamaemelum nobile*

Président de Jury : Madame Isabelle SIX – Maître de conférences

Directeur de thèse : Monsieur Roland MOLINIE – Maître de conférences

Membre : Madame Aude CONTESSOTO – Docteur en Pharmacie